

临床指引

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.02.002

免疫治疗药物和抗新型冠状病毒药物在 新型冠状病毒感染中的 OLDU 指引 ——特殊人群用药

欢迎扫码观看
文章视频简介

李焯 刘星菱 潘韵琪 林雁端 徐乐加 郑丹微 姜彩云 杨琪 麦海燕

【摘要】 超药品说明书用药 (OLDU) 在世界范围内是非常普遍的现象。但是 OLDU 如无充分的循证证据支持, 一旦发生不良事件, 易引起纠纷。特别是对于老年人、儿童、妊娠期妇女等特殊人群的 OLDU 需要格外谨慎。该文参考国内外药品说明书和最新指南、临床研究等循证医学证据, 对新型冠状病毒感染 (新冠) 治疗中免疫治疗药物和抗新型冠状病毒药物的超说明书内容进行整理汇总, 特别关注特殊人群的 OLDU, 形成对应的 OLDU 指引, 以期临床用药需求提供参考, 促进合理用药。

【关键词】 免疫治疗药物; 抗新型冠状病毒药物; 新型冠状病毒感染; 超说明书用药; 特殊人群

Off-Label Drug Use Medication Guidelines of Immunotherapy Drugs and COVID-19 Antiviral Drugs for COVID-19 in Vulnerable Populations Li Ye, Liu Xingling, Pan Yunqi, Lin Yanduan, Xu Lejia, Zheng Danwei, Jiang Caiyun, Yang Qi, Mai Haiyan. Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author, Mai Haiyan, E-mail: maihy@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Off-label drug use (OLDU) is extremely common worldwide. However, if the safety of OLDU cannot be supported by sufficient evidence-based medicine, it will lead to legal disputes when it causes adverse events. OLDU should be considered with cautions especially for vulnerable populations, such as the elderly, children and pregnant women. In this article, according to off-lab contents and up-to-date guidelines, clinical trials and other evidence-based medicine at home and abroad, OLDU medication guidelines of immunotherapy drugs and COVID-19 antiviral drugs for COVID-19 therapy were collected and compiled. OLDU guidelines were formulated especially for the vulnerable populations, aiming to provide reference for clinical drug requirement and promote rational drug use.

【Key words】 Immunotherapy drug; COVID-19 antiviral drug; COVID-19; Off-label drug use; Vulnerable population

超药品说明书用药 (OLDU) 又称“药品未注册用法”, 是指药品的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[1]。由于药品说明书收录的用药信息往往滞后于医学和临床实践的发展, 因此 OLDU 在世界范围内都是非常普遍的现象。2010年3月18日, 广东省药学会发布了我国首个《药品未注册用法专家共识》。2022年3月, 新版《医师法》也首次将诊疗指南和循证医学下的 OLDU 写入法条^[2]。但 OLDU 如无充分的循证证据支持, 一旦发生不良事件, 易引起纠纷。临床实践中如何规范、安全地 OLDU 是亟待解决的

问题。尤其是肝肾功能不全患者、妊娠期妇女、哺乳期妇女、儿童以及老年患者, 由于其“特殊性”, 在用药时更需谨慎。为协助医疗机构规范 OLDU, 我们参考国外药品说明书、国内外最新指南、临床研究等循证医学证据, 对新型冠状病毒感染 (新冠) 治疗中免疫治疗药物和抗新型冠状病毒药物的超说明书内容进行整理汇总, 特别关注特殊人群的 OLDU, 形成 OLDU 指引, 以期尚未满足的临床用药需求提供参考。

一、免疫治疗药物的超适应证用药

非受体酪氨酸激酶抑制剂巴瑞替尼、托法替

布、芦可替尼及IL-6抑制剂托珠单抗说明书均无治疗新冠的适应证。因其机制上可以抑制炎症风暴的发展,目前主流指南对其在新冠的免疫治疗作用作出了推荐,包括我国国家卫生健康委员会、国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》(以下简称《诊疗方案(第十版)》)、美国国立卫生研究院(NIH)新冠治疗指南以及WHO第十版新冠药物治疗指南均分别根据新冠患者感染的严重程度对治疗药物进行了推荐^[35]。本文列出了这些药物的具体种类、说明书适应证、新冠超适应证推荐适用人群、用法用量、给药方式(表1)。

二、免疫治疗药物的特殊人群用药

特殊人群如老年人、儿童、妊娠期及哺乳期妇女、肝肾功能损害患者在治疗新冠时使用免疫治疗药物需要我们特别注意和考量。托珠单抗、巴瑞替尼等免疫治疗药物在我国虽然目前还未有新冠治疗的适应证,但是在临床治疗中医师可根据患者具体情况结合国际指南和国家发布诊疗方案进行选择使用。以下列出了托珠单抗、巴瑞

替尼在治疗新冠时特殊人群超说明书循证证据情况,其他免疫治疗药物在新冠特殊人群中的临床数据有待进一步完善。

1. 托珠单抗

尽管几项大型的临床试验表明托珠单抗可以改善接受皮质类固醇并且需要呼吸支持的患者的预后,且能够改善新冠危重症患者6个月生存率,但是儿科使用数据缺乏^[10-12]。

国内药品说明书指出,在2岁以下儿童中的疗效和安全性尚未确立。用于全身型幼年特发性关节炎的用法用量:体重<30 kg者,推荐剂量为12 mg/kg,用生理盐水稀释至50 mL;体重≥30 kg者,推荐剂量为8 mg/kg,用生理盐水稀释至100 mL,每2周滴注1次^[6]。

《首都儿科研究所附属儿童医院儿童新冠感染诊疗参考方案(2022.12)》则指出,对于新冠中≥2岁的儿童在如下情况时可考虑接受托珠单抗治疗:需要高流量氧疗或更强呼吸支持;吸氧条件下加用激素24 h内不改善,且CRP等炎症指标升高;一般在住院96 h内,或者接受ICU级别治疗的24~48 h内尽快使用。用法用量和说明

表1 免疫治疗药物超适应证用药

项 目	托珠单抗 (Tocilizumab)	巴瑞替尼 (Baricitinib)	托法替布 (Tofacitinib)	芦可替尼 (Ruxolitinib)
说明书适应证	中到重度活动性类风湿关节炎的成年患者;2岁或2岁以上儿童的全身型幼年特发性关节炎;用于治疗成年和2岁及以上儿童患者由嵌合抗原受体T淋巴细胞引起的重度或危及生命的细胞因子释放综合征 ^[6] 。	中重度活动性类风湿关节炎成年患者 ^[7] 。	中度至重度活动性类风湿关节炎成人患者;活动性强直性脊柱炎成人患者 ^[8] 。	用于中危或高危的原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化的成年患者,治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状 ^[9] 。
超适应证推荐适用人群	大于2岁,重型、危重型新冠患者且实验室检测IL-6水平升高患者。	大于2岁且重症或危重症新冠患者。	大于2岁且重症或危重症新冠患者,且巴瑞替尼不可及的情况下替代使用。	仅在巴瑞替尼、托法替布和托珠单抗均不可及的情况下才应考虑使用。
超适应证循证证据	《诊疗方案(第十版)》、NIH推荐、WHO强烈推荐 ^[35] 。	NIH推荐用于2岁以上新冠患者;WHO强烈推荐用于重型、危重型新冠患者 ^[45] 。	NIH推荐用于2岁以上新冠患者;WHO推荐用于重型、危重型新冠患者 ^[45] 。	WHO推荐 ^[5] 。
用法用量	首次剂量4~8 mg/kg,推荐剂量400 mg,生理盐水稀释至100 mL,输注时间大于1 h;首次用药疗效不佳者,可在首剂应用12 h后追加应用一次(剂量同前),累计给药次数最多为2次,单次最大剂量不超过800 mg。	4 mg,每日1次,可与或不与食物同服,服用14 d或直到出院。	10 mg,每日2次,可与或不与食物同服,服用14 d或直到出院。	5 mg,每日2次,可与或不与食物同服,服用14 d或直到出院。
用法用量循证证据	《诊疗方案(第十版)》推荐 ^[3] 。	WHO推荐 ^[5] 。	WHO推荐 ^[5] 。	WHO推荐 ^[5] 。

书的儿童用法用量相同，但是只需单次静脉滴注给药，必要时评价再次用药，但不超过2次^[13]。

2. 巴瑞替尼

2.1 儿童

2021年，巴瑞替尼在3期COV-BARRIER临床试验的结果提示，在接受机械通气或体外膜肺氧合（ECMO）的新冠成年患者中，在第28日时接受巴瑞替尼患者死亡风险降低46%，在第60日时死亡风险降低了44%。目前FDA已经批准巴瑞替尼用于治疗新冠成年患者（住院、需辅助供氧、非侵入或侵入性机械通气或ECMO）。然而儿科使用巴瑞替尼治疗新冠的数据缺乏^[11, 14]。国内说明书注明18岁以下儿童和青少年使用本药的安全性和有效性尚不明确^[7]。

《首都儿科研究所附属儿童医院儿童新冠感染诊疗参考方案（2022.12）》指出，建议2~9岁儿童每日1次，每次2 mg；9岁以上儿童每日1次，每次4 mg。可与或不与食物同服，持续14 d或直至出院^[13]。

2.2 肾功能不全

国内药品说明书不推荐重度肾损伤[估算肾小球滤过率（eGFR）< 30 mL/min]患者使用巴瑞替尼^[7]。

FDA药品说明书建议轻度肾损伤（eGFR≥60至< 90 mL/min）无需调整剂量；中度肾损伤（eGFR≥30至< 60 mL/min）建议每日1次，每次2 mg；重度肾损伤（eGFR≥15至< 30 mL/min）建议每日1次，每次1 mg；终末期肾病患者、血液透析患者或急性肾损伤患者（eGFR < 15 mL/min）不建议用巴瑞替尼^[15]。

三、抗新型冠状病毒药物的特殊人群用药

《诊疗方案（第十版）》中明确推荐奈玛特韦片/利托那韦片、阿兹夫定片、莫诺拉韦胶囊、安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液作为抗病毒治疗方案^[3]。但是药品说明书中所批准的内容不足以满足临床治疗需求，尤其对于特殊人群。以下列出了奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦、安巴韦单抗/罗米司韦单抗在治疗新冠时特殊人群超说明书循证证据情况，其他药物在新冠特殊人群中的临床数据有待进一步完善。

1. 奈玛特韦/利托那韦

1.1 肾功能不全

目前WHO、NIH指南关于肾功能不全患者的推荐意见与说明书基本一致。即：eGFR≥60至< 90 mL/min时，无需调整剂量。eGFR≥30至< 60 mL/min时，调整剂量为奈玛特韦150 mg联合利托那韦100 mg，每12 h一次，持续5日。重度肾损伤（eGFR < 30 mL/min）患者不应使用本品，包括血液透析下的终末期肾病^[45, 16]。

对于这部分药品说明书不建议使用的患者，NIH指南指出，基于有限的证据，一些研究建议对eGFR < 30 mL/min的新冠患者和需要血液透析的新冠患者调整剂量，建议如下^[17]。

未进行血液透析eGFR < 30 mL/min的慢性肾脏病患者，首日给予1次奈玛特韦300 mg和利托那韦100 mg治疗新冠；第2~5日给予奈玛特韦150 mg和利托那韦100 mg，每日1次。

血液透析患者，首日给予1次奈玛特韦300 mg和利托那韦100 mg；第2~5日给予奈玛特韦150 mg和利托那韦100 mg，每日1次，透析后给药。

1.2 妊娠期

药品说明书指出此药缺少妊娠期相关数据。只有母亲的潜在获益大于对胎儿的潜在风险时，才能在妊娠期间使用本品^[16]。WHO指南指出，因妊娠是非重症新冠患者进展为重症或危重症的危险因素，对于住院风险高的非重症新冠妊娠患者，可考虑使用降低疾病进展风险的药物，推荐药物为奈玛特韦/利托那韦，目前为止没有数据显示其与孕期及哺乳期严重不良反应相关^[5]。NIH指南建议在权衡利弊下用于有治疗需求的妊娠期患者，动物试验显示安全性良好^[4]。

1.3 哺乳期

说明书指出目前尚无哺乳期使用本品的数据。治疗期间以及治疗结束后7 d内应停止哺乳^[16]。WHO指南建议母乳喂养和非重症新冠孕妇可以考虑使用本药^[5]。NIH指南认为哺乳期不是使用奈玛特韦/利托那韦的禁忌证，目前缺少哺乳期人群的数据，动物试验数据显示安全性良好，哺乳期妇女可在权衡利弊下使用^[4]。

1.4 儿童

我国药品说明书指出本品在18岁以下患者的安全性和有效性尚未确定^[16]。目前说明书年龄限定为成人。FDA药品说明书批准了12~17岁且体重 ≥ 40 kg的青少年可以使用奈玛特韦/利托那韦^[18]。NIH指南推荐奈玛特韦/利托那韦用于年龄 ≥ 12 岁且体重 ≥ 40 kg的儿科患者^[4]。

2. 莫诺拉韦

2.1 妊娠期及有生育需求的男性

药品说明书指出育龄期女性在本品治疗期间和服用最后1剂本品后4 d内须采取有效避孕措施^[19]。WHO指南中指出,莫诺拉韦动物试验显示胚胎毒性及致畸性,不用于妊娠期妇女。因其精子毒性尚不明确,有生育需求的男性应在治疗期间及结束治疗3个月内采取避孕措施^[5]。NIH指南建议不要使用莫诺拉韦治疗妊娠期新冠患者,除非治疗指征明确且没有其他药物选择。女性在治疗期间以及治疗结束后4 d内,男性在治疗期间以及治疗结束后至少3个月内,均应避免性行为或采取有效的避孕措施^[4]。

2.2 哺乳期

说明书中建议治疗期间以及治疗结束后4 d内应停止哺乳^[19]。WHO指南不推荐莫诺拉韦用于哺乳期妇女^[5]。NIH指南提到, FDA对莫诺拉韦的紧急使用授权规定,哺乳期人群在莫诺拉韦治疗期间和结束后4 d内不应母乳喂养婴儿,建议在此期间吸出并丢弃母乳以维持乳汁供应平衡^[4]。

3. 安巴韦单抗/罗米司韦单抗

在ACTIV-2研究中接受安巴韦单抗和罗米司韦单抗治疗的837例患者中,88例(11%)为65岁及以上,其临床获益与整体人群一致。尚不清楚安巴韦单抗/罗米司韦单抗的药代动力学在老年患者与年轻患者中的差异^[20]。目前缺少其他特殊人群使用安巴韦单抗/罗米司韦单抗的OLDU证据^[21]。

四、小结

新冠目前已导致全球超660万人死亡,而我国目前的疫情防控政策已向“保健康、防重症”转变。针对不同临床分型的患者各指南及诊疗方案都给予了建议^[22]。免疫治疗药物和抗新型冠状病毒药物在指南和诊疗方案中都有推荐。需要注意的是,在使用免疫治疗药物及抗新型冠状病毒

药物前需认真评估患者是否有使用药物的临床指征,是否是特殊人群,是否存在禁忌证。在完成评估确认患者需要OLDU后,医务人员还需要履行详细告知义务,取得患者明确的知情同意并签署知情同意书。OLDU与遵循说明书用药相比具有更大的治疗风险,其不良反应的发生概率可能会增加。因此治疗期间,医师、护士和药师需要密切监测药物相互作用和不良反应的发生,及时处理和上报;加强安全性和有效性的评估,确保患者临床最佳获益。

此外,医院应建立相关的管理制度,对OLDU进行审核备案。目前新冠形势仍处于不同流行阶段,对于新型冠状病毒药物治疗的OLDU审核,医院可以推进各相关部门联动加快药物的OLDU审核和备案工作,为患者、医师和医院提供更有力的保障。

参 考 文 献

- [1] 侯飞,李冬梅,唐琳,等.山东省超药品说明书用药专家共识(2022版)系列——心血管药物超药品说明书用药专家共识.中国合理用药探索,2022,19(12):23-29.
- [2] 广东省药学会.解锁超说明书用药规范管理“五大工具包”,助力新版《医师法》学习、实施.[2022-02-25].<http://www.sinopharmacy.com.cn/activity/2423.html>.
- [3] 国家卫生健康委.新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版).[2023-01-08].<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a/files/460b0e7b19bd42f3bba00c1efb9b6811.pdf>.
- [4] NIH.Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.[2022-12-28].<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>.
- [5] Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, et al. A living WHO guideline on drug for covid-19 [Update 12, published January 2023]. [2023-01-10].<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
- [6] 上海罗氏制药有限公司.托珠单抗注射液说明书.[2022-07-07].https://www.roche.com.cn/content/dam/rochexx/roche-com-cn/roche_china/zh_CN/pdf/2022/Tuozhudan_kangZhusheye_20220707.pdf.
- [7] 礼来制药.巴瑞替尼片说明书.[2021-05-10].<https://www.lillymedical.cn/books/Olumiant%25202mg4mg%252020210510.pdf>.
- [8] 辉瑞制药有限公司.托法替布片说明书.[2022-10-18].<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14493.pdf>.
- [9] 赵萍,郑丽丽,赵亚娟.芦可替尼药物全球专利布局与研发态势分析.科学观察,2020,15(5):38-44.

- [10] Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*, 2021, 384 (1) : 20-30.
- [11] Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Higgins A M, Berry L R, et al. Long-term (180-day) outcomes in critically ill patients with COVID-19 in the REMAP-CAP randomized clinical trial. *JAMA*, 2023, 329 (1) : 39-51.
- [12] Zhu F, Ang J Y. COVID-19 infection in children: diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep*, 2022, 24 (4) : 51-62.
- [13] 首都儿科研究所. 首都儿科研究所附属儿童医院儿童新冠感染诊疗参考方案 (2022.12). [2022-12-30]. https://mp.weixin.qq.com/s/dwShpjAe9HS15_AcT53RMQ.
- [14] Marconi V C, Ramanan A V, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER) : a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (12) : 1407-1418.
- [15] Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: OLUMIANT (baricitinib) tablets. [2022-12-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207924s006lbl.pdf#page=26.pdf, 202206.
- [16] 辉瑞制药有限公司. 奈玛特韦片 / 利托那韦片组合包装说明书. [2023-01-10]. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16825>.
- [17] Hiremath S, McGuinity M, Argyropoulos C, et al. Prescribing nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17 (8) : 1247-1250.
- [18] U.S. Food and drug administration. FDA Updates on Paxlovid for Health Care Providers. *New&Events for Human Drugs*. 2022. Apr. [2022-12-27]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-updates-paxlovid-health-care-providers>.
- [19] 默沙东 (中国) 投资有限公司. 莫诺拉韦说明书. [2023-01-20]. <https://www.msdechina.com.cn/wpcontent/uploads/2023/01/>.
- [20] Ji Y, Zhang Q, Cheng L, et al. Preclinical characterization of amubarvimab and romlusevimab, a pair of non-competing neutralizing monoclonal antibody cocktail, against SARS-CoV-2. *Front Immunol*, 2022, 13: 980435.
- [21] 腾盛华创医药技术 (北京) 有限公司. 安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗说明书. *Brii Biosciences - Breakthrough innovation & insight*. [2022-12-20]. <https://www.briibio.com/news-detail.php?id=304>.
- [22] 中山大学附属第三医院新型冠状病毒感染救治组. 中山大学附属第三医院新型冠状病毒感染诊疗方案 (奥密克戎版). *新医学*, 2023, 54 (1) : 1-6.

(收稿日期: 2023-01-16)

(修回日期: 2023-01-18)

