

儿医 药讯

(季刊)

2024年第2期

总第90期

主 办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主 编：王大忠

张 杰

副主编：金志鹏

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

马 捷 吕 萌

邢慧资 朱颖涛

刘 蕾 刘纪坤

安晓霞 李依琪

张 涛 张潇月

张佳丽 周宇雪

段彦彦 高俊星

黄 伟 裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

河南省儿童医院药学部

微信二维码：



内部刊物 免费交流
欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 3 关于《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》的解读
- 4 国家药监局 国家卫生健康委关于加强右美沙芬等药品管理的通知
- 5 国家卫生健康委员会发布《关于第五批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示》
- 6 北京规范挂网：“绿通”品种可网上申报，其他品种每月一次，15 天可挂上
- 7 重磅！司美格鲁肽减重适应症中国获批

药师论坛

- 8 外部验证支持下万古霉素群体药物动力学模型外推用于儿童患者模型引导的精准用药
- 10 临床药师参与头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常的治疗分析
- 12 儿童急性骨髓炎常见病原菌分布及耐药性分析

免疫检查点抑制剂临床应用

- 15 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识
- 23 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引（2019 年版）
- 30 治疗药物浓度监测在免疫检查点抑制剂应用中的研究进展

科普讲堂

- 34 正确使用阿达帕林凝胶，助你战痘事半功倍

药物警戒

- 35 国家药监局关于修订玉屏风制剂说明书的公告
- 36 国家药监局关于修订氨甲环酸注射制剂说明书的公告
- 37 国家药监局关于修订氨茶碱注射剂说明书的公告
- 42 国家药监局关于修订小儿止咳糖浆非处方药说明书的公告
- 43 加拿大警示 3 岁以下儿童使用碘造影剂存在甲状腺功能减退症的潜在风险
- 45 美国警告左乙拉西坦和氯巴占引起嗜酸性粒细胞增多和系统症状的风险
- 45 欧盟修订阿扎胞苷说明书提示皮肤血管炎风险

药事头条

关于《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》的解读

《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》(简称《工作方案》)已在国家医保局官网和微信公众号公布,2024 年国家医保药品目录调整工作将于 7 月 1 日正式启动。现就《工作方案》解读如下。

一、2024 年国家医保药品目录调整的目标任务是什么?

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,全面贯彻党的二十大和二十届二中全会精神,深入学习贯彻习近平总书记重要指示批示精神,坚持以人民健康为中心,持续完善药品目录动态调整机制,提升管理能力和服务水平。统筹考虑广大参保人用药保障需求和基金支付能力等因素,开展 2024 年国家药品目录调整工作,努力使药品目录结构更加合理优化、管理更加科学规范、支付更加管用高效、保障更加公平可及,助力解决人民群众看病就医后顾之忧。

二、2024 年国家医保药品目录调整的思路是什么?

在深入总结前期目录调整工作经验的基础上,结合工作实际,广泛征求各方意见建议,组织力量认真研究、反复论证,进一步提升目录调整工作的科学化、规范化、精细化水平。按照党中央、国务院决策部署,今年目录调整工作将继续坚持稳字当头、稳中求进的总基调,牢牢把握“保基本”的定位,尽力而为、量力而行,把药品保障水平的提升建立在经济和财力支撑能力的基础上。同时,更加关注药品供应保障情况的监测与管理,提升医保药品的可及性。在保持品种总体稳定、准入条件和工作流

程基本不变的前提下,持续规范评审、测算等具体规则。

三、与往年相比,《工作方案》有哪些具体变化?

在往年经验做法的基础上,今年对《工作方案》进行了小幅调整。主要包括以下三方面:一是申报条件方面。按规则对药品获批和修改适应症的时间要求进行了顺延,2019 年 1 月 1 日以后获批上市或修改适应症的药品可以提出申报。二是调出品种的范围方面。将近 3 年未向医保定点医药机构供应的常规目录药品,以及未按协议约定保障市场供应的谈判药品列为重点考虑的情形,强化供应保障管理。三是强化专家监督管理。明确专家参与规则和遴选标准条件,加强对参与专家的专业培训和指导,提高评审测算的科学性、规范性。建立健全专家公正履职承诺、保密管理、对外宣传等规定。

四、在保障国谈药品供应配备方面,有哪些考虑?

药品通过谈判纳入医保目录,不是目录调整的终点而是起点,最终目标是让参保人买得到、用得上、能报销。本次目录调整,除在调出情形中增加未按协议约定保障市场供应的谈判药品外,将在今年的协议文本中增加关于保障药品供应的条款并纳入考核管理,督促医药企业在谈判纳入医保目录后做好市场供应,从而更好保障广大参保患者权益。

五、今年的续约规则和竞价规则有变化吗?

为稳定企业预期,今年的续约规则和竞价规则与往年基本保持一致。第一批竞价品种的支付标准

有效期将于今年 12 月 31 日到期，今年的竞价规则中增加了对支付标准有效期到期品种经专家评审纳入常规目录管理的表述，使规则更加完善。

六、今年药品目录调整的时间如何安排？

根据《工作方案》，今年的工作程序仍分为准备、申报、专家评审、谈判、公布结果 5 个阶段。7 月 1 日正式启动申报，争取 11 月份完成谈判并公布结果。

（文章来源：国家医疗保障局）

国家药监局 国家卫生健康委关于加强右美沙芬等药品管理的通知

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药监局、卫生健康委：

根据《国家药监局、公安部、国家卫生健康委关于调整精神药品目录的公告》（2024 年第 54 号），自 2024 年 7 月 1 日起，右美沙芬（包括盐、单方制剂，下同）、纳呋拉啡（包括盐、异构体和单方制剂，下同）、氯卡色林（包括盐、异构体和单方制剂，下同）、含地芬诺酯复方制剂列入第二类精神药品目录；咪达唑仑原料药（包括盐、异构体，下同）和注射剂由第二类精神药品调整为第一类精神药品。根据《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》等法律法规，结合精神药品目录调整和药品上市等情况，现将有关事宜通知如下：

一、生产右美沙芬、咪达唑仑原料药和注射剂、含地芬诺酯复方制剂的药品生产企业应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》《关于印发〈麻醉药品和精神药品生产管理办法（试行）〉的通知》（国食药监安〔2005〕528 号）有关规定，向所在地省级药品监督管理部门申请相应品种的定点生产资格。生产右美沙芬、咪达唑仑注射液的药品生产企业应当申报 2024 年度生产需用计划。

二、自 2024 年 7 月 1 日起，未取得相应品种定点生产资格和生产需用计划的企业不得生产右美沙芬、纳呋拉啡、氯卡色林、含地芬诺酯复方制

剂、咪达唑仑原料药和注射剂。上述品种不得委托生产。

三、右美沙芬、纳呋拉啡、含地芬诺酯复方制剂药品上市许可持有人、生产企业应当严格按照《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局第 27 号令）的规定办理相应药品标签、说明书的变更手续。自 2024 年 10 月 1 日起，所有生产出厂和进口的右美沙芬、纳呋拉啡、含地芬诺酯复方制剂必须在其标签和说明书上印有规定的标识。之前生产出厂和进口的上述品种在有效期内可继续流通使用。

四、自本通知发布之日起，不具备第二类精神药品经营资质的药品经营企业不得再购进右美沙芬、纳呋拉啡、含地芬诺酯复方制剂，原有库存产品登记造册向所在地承担药品监督管理职责的部门报告后，按规定售完为止；不具备第一类精神药品经营资质的药品经营企业不得再购进咪达唑仑注射剂，原有库存产品按原渠道退回。

五、自 2024 年 7 月 1 日起，研制、购买、邮寄、运输和进出口右美沙芬、纳呋拉啡、氯卡色林、含地芬诺酯复方制剂、咪达唑仑原料药和注射剂应当符合《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》有关精神药品管理要求。

六、自 2024 年 7 月 1 日起，医疗机构购买、

储存和使用右美沙芬、纳呋拉啡、含地芬诺酯复方制剂应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》第二类精神药品管理有关规定执行；咪达唑仑注射液按照《麻醉药品和精神药品管理条例》第一类精神药品管理有关规定执行。

七、右美沙芬、纳呋拉啡、含地芬诺酯复方制剂的药品上市许可持有人、药品生产经营企业应当按照《药品管理法》等法律法规要求，建立并实施

上述药品的追溯制度，按照规定提供追溯信息。医疗机构应当按照《药品管理法》等法律法规要求，提供药品追溯信息。

各级药品监管部门应当加强药品企业右美沙芬等精神药品研制、生产和经营的监督管理；各级卫生健康部门应当加强医疗机构精神药品使用的监督管理，督促有关单位严格执行上述规定，保障医疗需求，防止流入非法渠道。

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家卫生健康委员会发布 《关于第五批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示》

5月30日，国家卫生健康委员会发布《关于第五批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示》，此次公示了23个品种。据人民日报健康客户端统计，自2016年5月31日至2024年5月30日，我国发布的五批鼓励研发申报的儿童药品共计152个品种。

“针对儿童专科用药缺乏以及适应症不均衡的问题，我国一直致力于引导和鼓励儿童药物研发，加快儿童创新药上市审批。”6月3日，厦门大学附属第一医院药剂科主任杨嘉永告诉人民日报健康客户端记者，鼓励研发的儿童药品主要涵盖肿瘤、罕见病、神经系统疾病、消化系统疾病以及免疫抑制剂、免疫调节剂、新型抗感染药物等多个前沿领域。

“《清单》纳入的大多是国外已上市但国内尚未上市或国内已上市但缺乏对应的剂型或者规格的药品，这充分显示了国家对填补儿童用药空白的决心。”浙江大学医学院附属第二医院药学部主任

戴海斌强调。

杨嘉永表示，儿童药市场普遍存在着“品种少、剂型少、规格少、特药少”的“四少”问题。这与药物研发周期长、成本高昂，尤其是要考虑到不同阶段的儿童生长发育情况的特殊性，研发的难度更

大有关。

“儿童患者的临床试验方案设计相比成人患者有更多和更高的要求，特别在伦理学方面的要求及患者的招募方面，造成开发成本较高。所以制药企业出于药品适应症、成本等因素考虑，相较于成人药品研发动力不足。”戴海斌补充道。

近年来，国家药品监督管理局不断加大对儿童用药的研发、审评、生产等方面的政策支持。戴海斌表示，虽然当前五批《清单》中有多种药品尚未获批上市，但大多数已经在国家药品监督管理局药品审评中心提交申报，考虑到药品从申报到上市需要一定的时间，预计未来会有越来越多的儿童药品获批上市。

（文章来源：健康大河南）

北京规范挂网：“绿通”品种可网上申报，其他品种每月一次，15天可挂上

6月28日，北京市医保局下发《关于进一步规范药品挂网采购工作的通知》（京医药采〔2024〕3号），北京将药品分类挂网，开辟绿色通道挂网，企业可在招采子系统上进行网上申报而无需到现场递交申请。其他品种集中挂网，每月集中办理上月申报药品，原则上办理时限不超过15个工作日。此外，价格联动就低不就高。通知自2024年7月1日起执行。

按此前《北京市医药集中采购服务中心关于优化药品阳光采购挂网流程有关工作的通知》（京医药采〔2023〕3号）的规定，绿色通道挂网适用于创新药、短缺药、国谈、集采以及突发公共卫生事件等特殊需紧急挂网的药品，具体包括：

1. 属于国家药品注册分类1类、2类药品；
2. 被国家药品监管局纳入优先审评审批程序的药品；
3. 国家药品监管局附条件批准上市药品；
4. 纳入国家短缺药品或易短缺药品清单的药品；
5. 协议期内国家谈判药品和带量采购中选药品；
6. 突发公共卫生事件等特殊情况需紧急挂网的药品。

上述第1、2、3种情况的药品，按现行“西药竞价药品”和“中药竞价药品”类别价格要求申报；第5种情况药品（国谈、集采），按国谈支付标准、集采中选价核定挂网参考价格；第4种情况（国家短缺药品或易短缺药品清单内药品），无需申报价格信息。

未按上述几种情况进行绿色通道挂网的药品进行日常集中挂网，每月集中办理，依据客观事实和核准情况，分流挂网。即：每月集中办理上月申报药品，原则上办理时限不超过15个工作日。

为贯彻落实国家医疗保障局《关于在医疗保障服务领域推动“高效办成一件事”的通知》（医保发〔2024〕2号）等有关要求，规范药品挂网采购行为，保障临床用药需求，减轻群众用药负担，推动本市药品挂网采购工作形成新局面。现就有关工作通知如下：

一、药品分类挂网

（一）绿色通道挂网

绿色通道适用药品和挂网流程原则上按《北京市医药集中采购服务中心关于优化药品阳光采购挂网流程有关工作的通知》（京医药采〔2023〕3号，以下简称“3号文”）执行，其中“企业递交绿色通道挂网申请”的方式，由书面申请调整为登陆我市医疗保障信息平台药品和医用耗材招采子系统（以下简称“招采子系统”）进行网上申报。

（二）日常集中挂网

1. 适用药品范围按3号文执行。（注，2023年的3号文指的日常集中挂网适用药品包括：已纳入国家医保药品分类与代码数据库且不属于绿色通道挂网药品或未申请按照绿色通道挂网药品。）

2. 挂网流程为相关企业登陆招采子系统，对企业产品信息、价格信息等内容进行一次性申报。北京市医药集中采购服务中心（以下简称“药采中心”）按照公示质疑等流程，每月集中办理上月申报药品，原则上办理时限不超过15个工作日。

3. 已在3个及以上省级采购平台（含全国所有省级平台）挂网的药品，依其全国省级最低挂网价，结合挂网监测价等价格相关要求形成本市挂网参考价。未满足3个省级挂网价格的药品，如同企业同品种药品已在本市平台有挂网参考价，其挂网参考价以挂网药品最低折算价或全国省级最低挂网价的低价作为该产品挂网参考价。不满足以上情形，无本市挂网参考价。有挂网参考价的药品，企

业可申报统一承诺价供应。

二、工作要求

（一）企业要发挥责任主体意识，如实申报产品信息、价格信息等相关内容，不得出现瞒报、未如实申报等相关行为。已在本市挂网的药品，在全国其他省级平台形成低于我市挂网价格的新低价格后，相关企业应在 30 日内向本市招采子系统申报调整。企业应对本企业申报同品种之间药品价格进行系统梳理，确保同品种之间药品价格合理性。

（二）如对挂网产品信息、价格信息存有异议，可登录本市招采子系统，通过价格信息举报功能，进行质疑举报。质疑企业应如实提供相关举证材料，按要求填写相关内容。

（三）为进一步完善失信行为处理机制，对不如实申报信息的企业，药采中心将依不同情形采取平台内警示、约谈、暂停网采、予以失信处理等措施予以处理。

本通知自 2024 年 7 月 1 日起执行。

（文章来源：医药云端工作室）

重磅！司美格鲁肽减重适应症中国获批

6 月 25 号，诺和诺德发布公告，宣布国家药品监督管理局（NMPA）批准了诺和诺德公司研发的诺和盈®（用于长期体重管理的司美格鲁肽注射液）在中国的上市申请。

作为全球首个且目前唯一用于长期体重管理的胰高糖素样肽-1 受体激动剂（GLP-1RA）周制剂，诺和盈®能够实现平均 17%（16.8kg）的体重降幅。诺和盈®适用于在控制饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理，初始体重指数（BMI）符合以下条件：

≥ 30kg/m²（肥胖），或 ≥ 27kg/m² 至 < 30kg/m²（超重）且存在至少一种体重相关合并症，例如高血糖、高血压、血脂异常、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病等。

诺和盈®的全球大型临床研究 STEP 系列研究共纳入约 25,000 例超重和肥胖受试者，验证了其在成人长期体重管理中的疗效、安全性和其他健康获益。试验结果表明，与安慰剂相比，诺和盈®治疗显示出更优效、具有临床意义和持续的体重减轻，体重降低幅度平均达到 17%（16.8kg），并可以持续 16 个月。此外，诺和盈®可以带来减重之外的多重健康获益。STEP 系列研究结果显示，

诺和盈®可减少腰围、降低内脏脂肪、改善血脂、延缓糖尿病前期进展等。在肥胖症患者体内，诺和盈®可帮助患者减少饥饿感，增加饱腹感，同时降低食物渴求，达到帮助患者减少热量摄入从而降低体重。此外，诺和盈®通过基因重组技术，在与人 GLP-1 同源性保持高达 94% 的前提下，延长半衰期至 7 天，实现一周一次给药，帮助中国患者实现安全、便捷的健康体重管理。

诺和盈®（用于长期体重管理的司美格鲁肽注射液）的 STEP 系列临床试验于 2018 年 6 月开始，现已完成 14 项，包含 12 项全球 3 期临床试验、1 项东亚地区区域性 3 期临床试验和 1 项中国为主的区域性 3 期临床试验。已完成的 14 项 STEP 系列临床试验的研究时长为 11-24 个月，平均治疗期最长达 34 个月，在给予生活方式干预或强化行为治疗的基础上，评估诺和盈®在成人长期体重管理中的疗效、安全性和其他健康获益。总体而言，STEP 系列临床试验数据表明，无论是否合并 2 型糖尿病，对于全球不同地区、不同人种、不同年龄、不同性别的成人超重和肥胖患者，诺和盈®均可显著降低体重，平均减重幅度达 17%（16.8kg），同时具有良好的安全性和耐受性。

（文章来源：药事网）

药师论坛

外部验证支持下万古霉素群体药物动力学模型外推用于儿童患者模型引导的精准用药

吕萌, 周宇雪, 王丹姝, 张胜男

万古霉素为糖肽类抗生素, 通过抑制细菌细胞壁的合成发挥抗菌作用, 是临床革兰氏阳性菌感染尤其是耐药金黄色葡萄球菌感染 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的一线用药。药动学/药效学研究表明, 万古霉素 24h 药时曲线下面积与最小抑菌浓度的比值 (area under the curve over 24 hours / minimum inhibitory concentration, VAN-AUC24/MIC)、稳态谷浓度与其临床疗效和安全性最相关。因此, 万古霉素最新治疗药物监测指南推荐临床采用模型引导的精准用药指导万古霉素个体化应用, 使 VAN-AUC24 维持在 $400\sim 600/650\text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ (假设 MIC 为 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 以及谷浓度为 $5\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 从而产生较好的临床疗效并且减少肾毒性的发生。

AUC 通常采用经典的梯形法计算获得, 但由于该方法需要在同一个给药间隔采集多个血药浓度数据点, 对于儿童患者来说临床可操作性较低。近年来, 通过群体药物动力学 (population pharmacokinetic, PopPK) 模型结合临床常规血药浓度监测数值, 采用贝叶斯法估算个体药动学参数, 从而计算获得 AUC, 已经越来越多应用于临床。选择合适的模型是准确预测个体药动学参数的关键。因此, 在外推使用该模型进行模型引导的精准用药之前对其进行综合全面的外部验证显得尤为重要。

本研究团队前期通过收集 25 例儿童皮肤软组织及骨关节感染的儿童患者的 75 份剩余血样, 建立万古霉素群体药物动力学模型。该模型为一室模型, 清除率 (clearance, CL) 和表观分布容积 (volume, V) 的群体典型值分别为 $0.14\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $0.5\text{ L}\cdot\text{g}^{-1}$ 。该模型群体典型值与不同群体儿童患

者中万古霉素群体典型值的中位数 (CL, $0.103\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; V, $0.64\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$) 较为接近。因此, 该模型是否可以外推至其他儿童患者人群中亟待进行验证。本研究通过回顾性收集临床万古霉素血药浓度监测数据, 对该模型进行外部验证, 从而判断其是否可以外推至其他儿童患者人群进行模型引导的精准用药。

1 材料与方法

1.1 临床数据收集

回顾性收集郑州大学附属儿童医院 2021 年 6 月至 2022 年 12 月使用万古霉素患儿的基本信息, 包括年龄、性别、体重、万古霉素使用剂量、万古霉素血药浓度数据、血清肌酐值。纳入标准: ①万古霉素使用 ≥ 3 天; ②至少有 1 个万古霉素血药浓度观测数值。排除标准: ①透析患者; ②使用体外膜肺患者; ③严重肾功能不全患者; ④病例信息不全者; ⑤院外有万古霉素治疗历史。根据《国家抗微生物治疗指南 (第 3 版)》对患儿的感染类型进行分类, 如果涉及到多部位感染, 以主要临床诊断统计。万古霉素血药浓度采用酶放大免疫法 (enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT) 检测, 检测仪器为 SYVA Viva-E (西门子有限公司), 线性范围为 $2\sim 50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。每日进行内部质控, 主要为 11.2 和 $29.8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 两个水平。本研究经过郑州大学附属儿童医院医学伦理委员会批准 (批件号为 2023-K-154)。

1.2 模型的重建及个体预测值的计算

通过 Phoenix NLME (version 8.3.5, Certara) 软件对前期建立的模型进行重建, 模型结果及参数如下。采用贝叶斯反馈方法, 求出与观测值同样时间点的个体浓度预测值, 与实测值比较。采用

GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 软件分别绘制 PE(%) 的箱线图和观测值与预测值的 Bland-Altman 图。

$$CL(L \cdot h^{-1}) = 2.53 \times \left(\frac{BW}{17.5}\right)^{0.771} \times e^{0.182}$$

$$V(L) = 8.84 \times \left(\frac{BW}{17.5}\right)^{0.957}$$

其中 BW 为体重。

1.3 模型的外部验证

通过等式 1-3 计算预测误差 (prediction error percentage, PE(%))、平均预测误差 (mean relative prediction error, MPE(%)) 以及预测误差中位数 (median relative prediction error, MDPE(%)) 评价模型预测的偏倚, 即模型预测的准确度。通过等式 4 计算均方根误差 (the root mean squared error, RMSE) 评价模型预测的精确度。MPE(%) 和 MDPE(%) 在 $\pm 20\%$ 之内, RMSE 在 30% 之内表明该模型的预测性能较好, 可以在临床用于模型引导的精准用药。

$$PE_i(\%) = \frac{\text{pred}_i - \text{obs}_i}{\text{obs}_i} \times 100\% \quad \text{等式 1}$$

$$MPE(\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N PE_i(\%) \quad \text{等式 2}$$

$$MDPE(\%) = \text{median } PE_i(\%) \quad \text{等式 3}$$

$$RMSE(\text{in percentages}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\text{pred}_i - \text{obs}_i}{\text{obs}_i}\right)^2}{N}} \quad \text{等式 4}$$

N 是观察值的总数, obs_i 和 pred_i 分别指第 i 个个体的观测值和个体预测值。

2 研究结果

根据纳入和排除标准, 共 342 例儿童患者的 399 个万古霉素稳态血药浓度数据用于最终的外部验证。45.9% (183 例) 患儿为呼吸系统感染, 其次为中枢神经系统感染 (18.8%, 75 例)。83.3% (285 例) 患儿仅有 1 个万古霉素血药浓度观测数据。除 5 个万古霉素血药浓度观测数据为非稳态谷浓度数值外, 其余均为谷浓度观测数值。与建模的数据相比, 纳入外部验证的数据年龄、体重、肌酐范围更宽。

外部验证的结果通过作图和计算观测值和个体预测值之间的 MPE(%) 和 MDPE(%) 形式呈现。

结果显示, 除新生儿外, 婴幼儿、儿童及青少年患者万古霉素血药浓度观测值及预测值计算获得 MPE(%) 和 MDPE(%) 均在 $\pm 20\%$ 之内, RMSE 在 30% 之内。根据感染类型分层, 除去新生儿患者, 呼吸系统感染、中枢神经系统感染及其他感染儿童患者万古霉素血药浓度观测值及预测值计算获得 MPE(%) 和 MDPE(%) 均在 $\pm 20\%$ 之内, RMSE 在 30% 之内 (呼吸系统感染患者为 31.1%)。表明该模型的预测性能较好, 可以在临床用于模型引导的精准用药。观测值与个体预测值的 Bland-Altman 一致性评价, 显示模型观测值与预测值一致性较好, 除了新生儿组偏差较大外, 其他分组均显示较好的一致性。

3 讨论

基于合适的群体药物动力学模型, 结合一个或者多个血药浓度观测值, 通过贝叶斯后验估算个体药动学参数, 以此预测稳态下的谷浓度或 AUC, 目前已经成为临床优化给药方案、指导个体化用药的新方法。近年来, 随着定量药理软件的发展和定量药理专业知识的普及推广, 针对于某种药物在不同患者人群中的群体药物动力学模型被报道的越来越多。但是建立的群体药物动力学模型的结构、纳入的协变量以及患者人群的不同导致模型之间存在较大的异质性。在选择合适的用于指导个体化用药的群体药物动力学模型时, 通过外部验证来评估模型的预测性能显得至关重要。本研究通过回顾性收集儿童患者万古霉素临床常规血药浓度监测数据, 计算 MPE(%)、MDPE(%)、RMSE 等统计指标, 绘制图形, 综合评价前期在儿童皮肤软组织 and 骨关节感染的患者中建立的万古霉素群体药物动力学模型在其他儿童群体中的预测性能。结果表明, 该模型可以外推至婴幼儿、儿童及青少年患者用于模型引导的精准用药, 指导万古霉素在儿童患者中的个体化应用。

截至目前, 在不同的儿童和成人患者人群中已经建立了较多的万古霉素群体药物动力学模型, 并且也有学者对这些模型进行了外部验证。但是纳入的人群特征不同、样本量以及每个个体的观测值数量的差异以及建模和外部验证数据集的取样时间是否一致均会对外部验证的结果造成较大的影响。

通常来说,建模数据集与外部验证数据集的特征相似度越高,该群体药物动力学模型预测结果可能越好。但是 Astrid Heus 团队研究发现,基于万古霉素持续输注和(或)间歇输注数据建立的万古霉素群体药物动力学模型对非 ICU 成人患者持续输注万古霉素的血药浓度结果具有低偏倚、高精度的预测性能。该研究表明外部验证数据与建模数据之间的相似性可能非常重要,但并不是决定该模型是否能外推用于模型引导的精准用药的唯一标准。尽管本研究前期建立的万古霉素群体药物动力学模型是在皮肤软组织 and 骨关节感染的儿童患者中建立的,但外部验证结果表明,该模型可用于我中心除新生儿外的儿童患者临床万古霉素个体化给药方案制定。在新生儿群体中的预测结果呈现出了较大的偏差和不精确性,可能是因为新生儿患者中万古霉素的群体药物动力学模型通常包括矫正胎龄作为协变量,但我们前期在建立万古霉素 PopPK 时,纳入新生儿数量过少,未能纳入该协变量的缘故。

最大后验贝叶斯估计方法又称为后验预测,是指结合一个或多个观测浓度估计获得个体预测值,目前已广泛应用于群体药物动力学模型的外部验证中。在本研究中,通过计算个体预测值和观测值的 MPE(%)、MDPE(%) 和 RMSE 等统计指标对模型

进行外部验证。结果表明,万古霉素群体药物动力学模型在后验情景下结合一个或两个先验浓度的预测性能符合临床临床可接受的标准。也就是说,本文建立的万古霉素 PopPK 模型可以结合临床常规万古霉素治疗药物监测数据作为先验值,在后续的给药方案优化中发挥重要作用。

本研究仍然存在一定的局限性。本研究回顾性收集万古霉素临床常规血药浓度监测数据进行外部验证,该数据大部分为稳态谷浓度数值。但是需要注意的是,在实际的临床实践中,由于护士采血可能存在一定的误差,万古霉素血药浓度样本采集可能并未在万古霉素给药前 30min 内,导致观测值与预测值之间产生了偏差。此外,由于前期建立群体药物动力学模型纳入的患者肾功能均在正常范围内,一些肾功能指标例如血清肌酐和肾小球滤过率在前期并未纳入最终模型。因此,加入肾功能描述符是否能提高人群预测性能,还需进一步研究验证。

4 结论

总之,通过本研究证实,前期建立的儿童患者万古霉素群体药物动力学模型可以外推至婴幼儿、儿童及青少年患者中用于模型引导的精准用药,从而指导万古霉素在儿童患者中的个体化应用。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国抗生素杂志,网络首发)

临床药师参与头孢哌酮舒巴坦钠 致凝血功能异常的治疗分析

张淼, 钟晗

头孢哌酮舒巴坦钠是一种广谱 β -内酰胺类抗菌药物复方制剂,其中头孢哌酮是三代头孢菌素,对 β -内酰胺酶稳定性较差,同舒巴坦联合使用后对酶稳定性和抗菌作用都明显增强。不良反应主要有腹泻、转氨酶增高、低钠血症、过敏性血管炎等,多数不良反应较轻,但是也可引起严重的血液系统毒性,如凝血功能障碍、血小板减少等。

现就 1 例应用头孢哌酮舒巴坦钠引发凝血功能异常的患者病例和治疗方法进行分析,从而为临床安全用药提供参考。

1 临床资料

患者,男,74 岁,BMI 21.0 kg/m²,既往有强直性脊柱炎手术史,有高血压、糖尿病等慢性病史。患者于入院前 2 月余起无明显诱因的中上

腹痛,阵发性发作,进食后加重。2月25日来上海交通大学医学院附属仁济医院就诊,查体:体温 37°C ,脉搏64次/分,呼吸16次/分,血压126/53mmHg 血常规:白细胞计数(WBC) $9.11 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞(NEU)百分比76.7%,NEU $6.99 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数(PLT) $322 \times 10^9/\text{L}$;出凝血检测:凝血酶原时间(PT)11.50s,活化部分凝血激酶时间(APTT)27.80s,国际标准化比值(INR)1.03;胃十二指肠镜检查:贲门—胃底见一大约 $2.5 \times 2.5\text{cm}$ 新生物向腔内突出,表面菜花状改变,有溃疡形成;胃窦黏膜粗糙充血,血管显露,散在点状糜烂。腹部CT显示:胃底部占位性病变伴邻近小弯侧数枚小淋巴结,恶性病变可能。结合病理实验,诊断为胃恶性肿瘤。

3月5日患者行全胃切除术+食管空肠吻合术,术后入SICU监护。3月6日血常规:WBC $17.34 \times 10^9/\text{L}$,NEU%92.6%,NEU $16.06 \times 10^9/\text{L}$,PLT $210 \times 10^9/\text{L}$;静脉血气:pH7.361,氧分压66.7mmHg,二氧化碳分压44.4mmHg,氧饱和度89.2%,K $+3.2\text{mmol/L}$,Na $+146\text{mmol/L}$ 。先后给予头孢替安1g q12h ivgtt和亚胺培南西司他丁0.5g q8h ivgtt抗感染,疗效不佳。3月11日胸片显示,两肺纹理增多,两肺少许絮状模糊影,左肺胸腔积液,较3月9日渗出及积液有所进展。结合临床症状,医师考虑为院内肺部感染,抗生素调整为头孢哌酮舒巴坦3g q8h ivgtt+左氧氟沙星注射液0.5g qd ivgtt。3月13日痰培养提示肺炎克雷伯菌(药敏结果显示,对头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星敏感)和铜绿假单胞菌(耐药类型:CRPA,药敏对头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星敏感,亚胺培南中介)生长。3月17日患者PT达到峰值22.80s,临床药师考虑为头孢哌酮舒巴坦导致,遂建议停用,临床医师采纳。治疗方案遂调整为哌拉西林钠他唑巴坦4.5g q8h ivgtt抗感染,双歧杆菌活菌片1.5g tid po补充肠道菌群,治疗过程中密切监测患者的凝血功能。治疗方案调整后患者凝血功能逐渐恢复正常,3月26日PT下降至14.40s,APTT下降至34.40s。

2 讨论

2.1 凝血功能异常诊断和影响因素

凝血功能异常是各种原因引起的血液凝固障

碍,从而引起出血的异常表现。参照《诊断学》(第8版)诊断标准,凝血功能指标中PT值的正常范围8.8~13.8s,APTT值的正常范围是28~42s。当PT值较正常上限延长3s以上或APTT值较正常延长10s以上,即可诊断为凝血功能异常。患者入院时PT和APTT均正常,在应用头孢哌酮舒巴坦期间,3月17日患者PT达22.80s,APTT因不凝而无法检测,故患者符合凝血功能异常的诊断。导致凝血功能异常的因素较多,常见如遗传、凝血因子缺乏、血小板异常、体温过低、创伤后大出血、大量输血、药物等。在药物因素方面,甲氨蝶呤、地西泮、阿司匹林、双香豆素,及部分抗菌药等均可引起凝血功能异常。

2.2 头孢哌酮舒巴坦与凝血功能异常的关联性评价

药物不良反应(ADR)和药物的关联性可通过诺氏评估量表进行评价,诺氏评估量表最初由加拿大药学家首先提出,后经改进和完善而广泛应用。根据诺氏量表的评价结果,可将这种因果关系明确划分为“肯定”“很可能”“可能”“可疑”等四个类别。总分值 ≥ 9 分,表明该药与ADR因果关系为肯定的,即具有客观依据及定量检测数据证实;总分值5~8分为很可能相关,具有客观依据或定量检测结果支持;总分值1~4分为可能相关,属于既不能够被充分证实,又不能被完全否定;总分值为0时,表明该事件是可疑的,属于偶然或基本无关。

该患者既往凝血功能正常,无凝血异常家族史,故排除遗传因素影响。患者住院期间查凝血因子缺乏和血小板水平均正常,故排除自身凝血功能疾病因素。此外,患者住院期间未发生创伤和输血,体温未出现异常,故排除外在物理因素。患者术后给予那曲肝素钙预防血栓的生成,出现不良反应后于3月17日停用,3月19日恢复使用,患者凝血功能未再次出现异常,故排除抗凝药对凝血功能的影响。本案例中患者在使用头孢哌酮舒巴坦5d后PT和APTT均升高,有文献报道该类型的不良反应通常在用药5~14d后出现,发生凝血障碍后及时更换抗生素,患者凝血功能恢复正常。根据诺氏评估量表评分为6分,故临床药师认为凝血功能异常与头孢哌酮舒巴坦的关联性评价为“很可能”。

2.3 头孢哌酮舒巴坦引起凝血异常的机制

头孢哌酮舒巴坦引起凝血异常的机理并不明确,有文献报道称头孢哌酮抑制了肠道菌群,肠道中 VitK 的合成减少, VitK 依赖性凝血酶原及凝血因子 II、VII、IX、X 的合成功能异常,导致低凝血酶原血症或出血倾向。头孢哌酮舒巴坦引起凝血异常,也可能与其结构含有 N-甲基四氮唑(NMTT)侧链相关。Wong 等认为, NMTT 结构与 VitK 竞争性结合 γ -谷氨酰羧肽酶,导致依赖 VitK 的凝血因子生成受阻。Mc Closkey 等报道了头孢哌酮比不含 NMTT 侧链的头孢菌素发生凝血异常的概率大十几倍。此外,患者存在高龄、肾功能不全、无法进食、使用抗凝药物等状况,均是头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常的高危因素。

2.4 患者治疗过程和用药监护

患者出现凝血功能异常后,临床药师建议停用头孢哌酮舒巴坦,建议换用不含 NMTT 侧链的抗生素。根据患者药敏状况,改用哌拉西林他唑巴坦抗感染,同时注意监测患者凝血功能状况。3月16日患者肌酐值 $117 \mu\text{mol/L}$,计算得肌酐清除率(Ccr)为 42mL/min ,参考《国家抗微生物治疗指南》哌拉西林钠他唑巴坦用量为 4.5g q8h 。

对于头孢哌酮舒巴坦引起的出血或凝血异常的患者,通常采用 VitK 治疗。但是本患者有冠状动脉旁路移植手术史、长期卧床、近期大手术、目前在使用低分子肝素抗凝等因素,是否给予 Vit K 预防患者低凝血酶原血症,也是临床药师比较关注的问题。Strom 等报道一项纳入 374 例患者的回顾性队列研究,结论显示 VitK 预防头孢哌酮引起的 PT 延长或出血与对照组相比是无明显差异的。另外 Rockoff 等报道的一项回顾分析研究,结论显示对于没有明确出血风险的患者,常规使用 VitK 预

防头孢哌酮围手术期出血是不必要的。

双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌可合成多种机体所需的 VitB、VitK、氨基酸、烟酸等物质,参与人体的凝血、免疫等功能。高危老龄患者在使用头孢哌酮舒巴坦治疗期间,可使用微生态制剂预防肠道菌群失调和出血状况。因此给患者选用双歧杆菌四联活菌片,促进恢复肠道维生素 K 的生成。停用头孢哌酮舒巴坦后,凝血功能恢复正常。

哌拉西林钠他唑巴坦主要通过肾脏排泄,使用期间需要注意监测患者的肾功能状况,患者如出现肌酐清除率小于 40 mL/min 时,需及时调整给药剂量。此外少数患者使用该药过程中可出现白细胞和中性粒细胞减少,尤其是长期大剂量使用时,因此用药期间定期检查患者造血功能。哌拉西林钠他唑巴坦为广谱抗菌药,长期使用时可引起肠道菌群失调,发生二重感染,故用药期间临床药师注意监测患者的感染指标变化,待患者病情好转后,需及时降阶梯或给予停药。

3 小结

近年来关于头孢哌酮舒巴坦钠引起血液功能异常的不良反应报道较多,尤其是 60 岁以上老年、肝肾功能不全、营养较差、使用抗凝药物的患者,使用头孢哌酮舒巴坦时医护人员应密切关注其凝血指标变化。如出现凝血功能异常,应及时停药并邀请血液科医师和临床药师参与会诊。

临床药师应根据患者的用药状况进行分析,及时排除相关疾病和其他药物因素。对于本患者,临床药师建议停用头孢哌酮舒巴坦钠,抗感染调整为出血风险小的哌拉西林他唑巴坦,并加强患者凝血功能的监测。此外,及时补充维生素 K 和双歧杆菌等益生菌制剂,以恢复体内维生素 K 的合成。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:黑龙江医学,2023,47(23))

儿童急性骨髓炎常见病原菌分布及耐药性分析

郭菡, 季泽娟, 高凯杰等

急性骨髓炎是儿童骨关节感染的常见疾病,是

由细菌感染引起的骨骼系统炎症,病原菌可通过血

流传播、邻近组织或开放性伤口感染,其中以血源性感染最为多见。儿童急性骨髓炎若延误诊断或治疗不当可能会导致严重后果,包括脓毒血症、慢性感染、纵向骨生长中断及骨关节畸形等严重并发症。多种病原菌均能导致儿童急性骨髓炎,最常见的病原菌是金黄色葡萄球菌,但随着耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的出现,准确、及时地应用抗菌药物治疗至关重要。不同地区、不同年龄段急性骨髓炎患者的病原学分布及耐药性可能存在差异。基于此,本研究对2017年1月~2021年12月某院骨科病房收治的190例急性骨髓炎患儿病原菌分布及其耐药情况进行回顾性分析,以期为临床合理用药,尤其是疾病早期经验性抗菌药物的选择提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2017年1月~2021年12月某儿童医院骨科病房收治的190例急性骨髓炎患儿的临床资料。男性115例(60.53%),女性75例(39.47%);年龄13天~13岁,平均年龄(3.89 ± 3.79)岁,其<3月龄患儿有35例(18.42%),≥3月龄患儿有155例(81.58%);并发邻近关节感染患儿50例(26.32%)。

纳入标准:①病程2周以内者。②参照《实用小儿骨科学》(第3版)诊断标准,明确诊断为急性骨髓炎者。③血液、骨髓液、脓液或分泌物培养阳性且有相应的药敏结果者。排除标准:病程超过2周者。

1.2 细菌培养及药敏试验

严格按照无菌操作对病原菌标本进行采集,避免菌株污染。按照《全国临床检验操作规程》进行细菌培养及菌株鉴定,使用Phoenix-100全自动培养仪(美国BD公司)进行细菌鉴定和药敏试验。药敏试验结果判定参照美国临床实验室标准化研究协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)相关判读标准。同一患儿不同标本多次培养为同一病原菌只算作1次药敏结果。

1.3 研究方法

收集患儿临床基本资料、病原菌分布及药敏试验结果,分析不同年龄段患儿病原学分布、细菌耐

药情况以及MRSA检出率情况。其中,年龄分组参考《儿童急性血源性骨髓炎治疗专家共识》经验性治疗抗菌药物推荐意见,即分为<3月龄组和≥3月龄组。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析,计数资料以n(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 病原菌分布情况 190例急性骨髓炎患儿共检出病原菌198株,包括革兰阳性菌160株(80.81%)、革兰阴性菌36株(18.18%)及真菌2株(1.01%)。革兰阳性菌中排名前5位的病原菌分别是金黄色葡萄球菌(125株,63.13%)、表皮葡萄球菌(11株,5.56%)、肺炎链球菌(9株,4.55%)、人葡萄球菌(7株,3.54%)和无乳链球菌(3株,1.52%);革兰阴性菌中,以肺炎克雷伯菌(8株,4.04%)、大肠埃希菌(7株,3.54%)、沙门菌属(7株,3.54%)、铜绿假单胞菌(5株,2.53%)为主。

2.2 不同年龄段主要病原菌分布情况

<3月龄组共分离病原菌39株,主要是金黄色葡萄球菌11株(28.21%)、肺炎克雷伯菌7株(17.95%)、表皮葡萄球菌6株(15.38%)和大肠埃希菌5株(12.82%)。≥3月龄组共分离病原菌159株,主要是金黄色葡萄球菌114株(71.70%)、肺炎链球菌9株(5.66%)、沙门菌属7株(4.40%)等。

<3月龄组表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌检出占比高于≥3月龄组($P<0.05$);≥3月龄组金黄色葡萄球菌检出占比高于<3月龄组($P<0.05$)。

2.3 主要革兰阳性菌对常见抗菌药物的耐药性

金黄色葡萄球菌中,MRSA的检出率为36.00%,对青霉素、红霉素、克林霉素均具有较高耐药率,分别为98.40%、86.40%和80.00%;对四环素、复方磺胺甲噁唑、利福平等耐药率较低。表皮葡萄球菌中,耐甲氧西林表皮葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)的检出率为100%。表皮葡萄球菌和人葡萄球菌对青霉素、红霉素、克林霉素耐药率均在

85%以上。肺炎链球菌对红霉素、克林霉素、四环素的耐药率均为100%；对复方磺胺甲噁唑耐药率为66.67%；对青霉素、阿莫西林、头孢噻肟、美罗培南耐药率为0。革兰阳性菌中均未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株。

2.4 MRSA 检出率

2020~2021年的MRSA检出率(31.58%)低于2017~2019年(39.71%),但无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

急性骨髓炎是儿童最常见的骨骼肌肉系统感染,以血源性感染最为多见,金黄色葡萄球菌是最主要的致病菌,其在血培养阳性患儿中的比例可达80%。急性骨髓炎的主要病理机制是病原菌通过血液循环播散至骨关节部位,引起骨关节感染。随着抗菌药物的广泛应用、免疫接种技术的进步以及细菌耐药快速发展,儿童骨关节感染的主要致病菌也在发生变化,在不同地区、时间以及年龄段存在明显差异。本研究的190例急性骨髓炎患儿中,检出前4位的病原菌分别是金黄色葡萄球菌(125株,63.13%)、表皮葡萄球菌(11株,5.56%)、肺炎链球菌(9株,4.55%)、肺炎克雷伯菌(8株,4.04%),该结果提示金黄色葡萄球菌仍为最主要致病菌,这与张天久等、冯彦华等等文献报道基本相符。一项系统性回顾研究显示,金黄色葡萄球菌是所有年龄组的儿童急性骨髓炎最常见的病原菌之一,而金氏金杆菌(*Kingella kingae*)是3个月~5岁儿童急性骨髓炎中最常见的病原菌之一;Juchler等发现瑞士某地区骨关节感染最常见的病原菌是金氏金杆菌(47.8%),明显高于金黄色葡萄球菌(35.5%),这与本研究结果差异较大。而目前国内关于儿童急性骨髓炎检出金氏金杆菌的报道较少,可能与检验技术的限制有关。

本研究结果显示,<3月龄组共分离出病原菌39株,主要是金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌和大肠埃希菌等。金黄色葡萄球菌仍是常见病原菌,但<3月龄组肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌检出占比明显高于≥3月龄组($P<0.05$),提示革兰阴性菌在新生儿骨髓炎中也占据重要的地位。而Schreiber等报道1~3岁患儿骨关节感染最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌,其次是流感嗜

血杆菌,而在新生儿骨关节感染中,最常见的致病菌是B族链球菌;Funk等报道2~18月龄患儿常见病原菌为金黄色葡萄球菌、金氏金杆菌、肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌,这与本研究有一定差异。另有研究显示,新生儿急性骨髓炎的高危因素包括早产、败血症、创伤性操作以及经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)等,肠杆菌科细菌是新生儿骨髓炎重要病原菌,采取经验性抗感染治疗方案时,药物选择需考虑覆盖大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,且需要结合抗菌药物的药动学/药效学、药物组织渗透性等参数,通常选择头孢噻肟或头孢曲松。本研究中,金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素、克林霉素具有较高耐药率,分别为98.40%、86.40%和80.00%,对苯唑西林耐药率为36.00%,对四环素、复方磺胺甲噁唑、利福平耐药率较低,未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药菌株,这与文献报道基本一致。本研究中,MRSA检出率从2017~2019年的39.71%下降至2020~2021年的31.58%,与中国儿童细菌耐药监测组(Infectious Disease Surveillance for Pediatrics, ISPED)2020年的监测结果一致(MRSA检出率从2017年的38.20%下降至2020年的31.50%),同时与成人MRSA检出率的趋势变化基本一致(MRSA检出率从2005年的85.8%下降至2020年的31.0%)。目前,对于MRSA引起的儿童骨关节感染,相关指南多数推荐首选万古霉素或替考拉宁,其次可选利奈唑胺,不同药物的安全性可能略有差异。而对于甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌感染,推荐第一代头孢菌素头孢唑林或苯唑西林作为首选治疗。

综上所述,儿童急性骨髓炎不同年龄阶段的病原学分布虽略有差异,但金黄色葡萄球菌仍是儿童急性骨髓炎最主要的致病菌,而近年来MRSA检出率有下降趋势。临床治疗中应多次病原学送检,并根据药敏试验结果及时调整用药方案,在保证临床疗效的同时避免抗菌药物滥用和细菌耐药的产生。本研究为单中心回顾性研究,样本较小,数据可能存在偏倚,后期尚需要开展多中心、大样本、长时间跨度的研究来进一步评估儿童急性骨髓炎病原学特点。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国合理用药探索,2023,20(12))

免疫检查点抑制剂临床应用

免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识

中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会

1 前言

作为新型免疫治疗手段,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)给恶性肿瘤患者带来了显著临床获益,延长了总生存期(overall survival, OS)。自2018年起,中国国家药品监督管理局 National Medical Products Administration, NMPA)陆续批准了10余种程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂治疗晚期实体瘤的适应证,覆盖非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌、黑色素瘤、经典型霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、肝细胞癌、食管癌、胃癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌和胸膜间皮瘤等。

与传统化疗、靶向治疗相比较,ICIs的作用机制、相关的毒性或免疫相关不良反应(immunorelated adverse events, irAEs)发生机制明显不同,irAEs的临床表现也有所不同。为此,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南工作委员会前期发布了多版《免疫检查点抑制剂临床应用指南》和《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》,旨在指导临床医师规范使用ICIs和管理irAEs。然而,随着ICIs逐渐成为一种广谱的抗肿瘤手段,治疗人群还在不断扩展,包括特殊人群。目前,特殊人群尚无明确的定义,主要指的是:具有某些特殊病理类型或临床特征的肿瘤患者,如自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs)、病毒或结核(Tuberculosis, TB)感染、老年、接受实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)或造血干细胞移植(hematopoietic stem cell

transplantation, HSCT)、胸腺上皮肿瘤(thymic epithelial tumors, TETs)、伴随用药、主要脏器功能不全、体力状态(performance status, PS)评分 ≥ 2 分、妊娠期、儿童及青少年和疫苗接种患者等。由于特殊人群既往常常被排除在ICIs临床试验之外,所以有效性和安全性数据缺乏。即便《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》对特殊人群使用ICIs前进行筛查做了初步推荐,但全程管理建议仍然不足。

为了更好地指导特殊人群合理、安全使用ICIs, CSCO免疫治疗专家委员会组织多学科专家,依据已公布的ICIs临床试验数据、上市后的真实世界数据和用药经验,参考国内外有关文献,认真讨论、多次修改,最终形成本共识,作为临床医师用药时的重要参考。这是国际上首次发表的、针对特殊人群应用ICIs的专家共识。

2 ICIs在特殊人群中的应用

2.1 AIDs患者

AIDs是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。目前,免疫治疗临床研究通常把AIDs患者排除在外,主要原因是:(1) PD-1和CTLA-4在维持自身耐受中具有重要作用;(2) AIDs患者通常需要免疫抑制剂治疗,可能会影响ICIs治疗效果。在临床实践中,有AIDs病史或正在接受原发病治疗的肿瘤患者,有可能在接受ICIs治疗后出现原发病症状加剧,或出现新的irAEs,有时甚至会危及生命。容易出现症状加剧的AIDs疾病包括风湿性AIDs、银屑病和炎症型肠病等。与PD-1/PD-L1抑制剂比较,CTLA-4抑制剂导致AIDs恶化的发生率更高,且症状更严重。如果患者是神经系统AIDs,或者AIDs为中重度或处于活动期且免疫抑制剂不能控制或需要高剂量

免疫抑制剂控制症状，则不推荐使用 ICI。

然而，肿瘤合并轻中度 AIDs，并非 ICI 治疗的绝对禁忌证。文献表明，合并 AIDs 的恶性黑色素瘤患者在接受 ICI 治疗后，客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 33%，AIDs 症状加剧率为 38%，所有级别 irAEs 的发生率约为 29% (其中 3 级以上约为 10%)；合并 AIDs 的 NSCLC 患者在接受 ICI 治疗后，ORR 为 22% ~ 54%，AIDs 症状加剧率为 6% ~ 42%，所有级别的 irAEs 的发生率约为 16% ~ 38%；合并 AIDs 的尿路上皮癌患者在接受 ICI 治疗后，ORR 为 11%，AIDs 症状加剧率为 11%，所有级别的 irAEs 的发生率约为 46% (其中 3 级以上约为 14%)。综合目前数据，60% ~ 90% 的 AIDs 患者在 ICI 治疗后并没有出现 AIDs 症状或仅出现轻度加剧，此时不需要 ICI 停药及启动糖皮质激素治疗；即使出现了 irAEs 或 / 和 AIDs 症状加剧，大部分患者的症状能够得到较好的处理。针对这部分患者，在启动 ICI 治疗之前，尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围 (< 10 mg/日)；在接受 ICI 治疗期间，需要密切监测 irAEs 或 / 和 AIDs 加剧。

【专家共识一】AIDs 合并肿瘤的患者，是 ICI 治疗的潜在人群，但需要警惕 irAEs 发生，以及 AIDs 症状再现或加剧。在给予 ICI 治疗之前，建议做好评估，并充分知情。如果患者是神经系统 AIDs，或者 AIDs 为中重度或处于活动期且免疫抑制剂不能控制或需要高剂量免疫抑制剂控制症状，则不推荐使用 ICI。在患者启动 ICI 治疗之前，尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围 (< 10mg/日)。在接受 ICI 治疗期间，需要密切监测 irAEs 或 / 和 AIDs 加剧。

2.2 病毒携带者及 TB 患者

2.2.1 乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV) 携带者基础研究表明，PD-1 在 HBV 特异性 T 细胞上高表达，PD-1 抑制剂可能有助于恢复 T 细胞功能；CTLA-4 似乎作用于其他免疫细胞，如滤泡辅助性 T 细胞。对 HBV 感染小鼠和慢性 HBV 感染患者血液的研究显示，滤泡辅助性 T 细胞对乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的应答是 HBV 清除所必需的，而这种应答可被调

节性 T 细胞阻断；用 CTLA-4 单抗抑制调节性 T 细胞活性，可恢复滤泡辅助性 T 细胞清除 HBV 感染的能力，这可能部分解释为何免疫治疗后 HBV 病毒载量会下降。

合并病毒性肝炎不会增加 irAEs 的风险，但少数患者会出现乙肝复燃的现象。除肝癌外，HBV 携带的其他实体瘤在接受 ICI 治疗时，抗病毒治疗有可能被忽视，导致 HBV 复燃和 / 或免疫相关性肝炎发生率增加。在一项伊匹木单抗治疗晚期黑色素瘤的回顾性研究中，9 例合并 HBV 或 HCV 感染的患者有 2 例出现免疫性肝炎，发生率与非 HBV/HCV 患者基本相似。一项 Ib 期临床试验研究了纳武利尤单抗对 24 例核苷类似物 (nucleoside analogues, NAs) 抗病毒治疗后乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 仍为阳性的慢性感染患者的疗效，患者在基线和 4 周后接受一次 0.1 或 0.3mg/kg 纳武利尤单抗，或两次后给予治疗性疫苗 GS4774；接受高剂量治疗患者的 HBsAg 水平较基线水平显著降低，0.3mg/kg 单药治疗组观察到 1 例患者持续 HBsAg 转阴。另一项回顾性研究显示，35 例 HBV-DNA $\leq 100\text{IU/ml}$ 的晚期肝癌患者在 NAs 治疗基础上使用 PD-1 单抗，6 例未接受 NAs 治疗的患者中，3 例 HBV 病毒载量下降大于 1 个 log，1 例在 ICI 治疗期间血清 HBV-DNA 保持在无法检测的状态。

对于 HBsAg 阳性患者，需常规进行 NAs 预防治疗和动态检测 HBV-DNA。对于既往感染 (HBsAg 阴性，HBeAb 阳性) 者，是否需要常规预防 NAs 以及检测 HBV-DNA 暂无定论，但可定期检测 HBsAg。与 HBV 不同的是，无论 HCV-RNA 载量的高低，感染 HCV 的患者并没有被排除在临床试验之外。事实上，已经有报道发现对于 HCV 感染的肝炎患者，给予纳武利尤单抗治疗后 HCV-RNA 短暂下降；另一项研究使用曲美木单抗输注后也观察到 HCV-RNA 显著下降。

综上，HBV、HCV 携带并非 ICI 应用的禁忌，但治疗前需要进行 HBV/HCV 血清学检查 (包括 HBsAg、HBsAb、HBeAb、HBV-DNA 以及 HCV-RNA)；病毒载量阴性或阳性的活动性 HBV 感染 (HBsAg 阳性) 患者，无论 HBeAg 状态，需要

接受 NAs 治疗以避免病毒再激活。由于停药后的 ICI 活性可能是多种多样的，预防性抗病毒治疗的时长难以确定，目前认为最好持续到 ICI 停药后 6 个月。

2.2.2 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 携带者

HIV 携带者接受抗逆转录病毒疗法治疗过程中，如果 T 细胞表面 PD-1 过表达，则不利于免疫重建，可能引起病毒过载和疾病进展，且 CD4+T 细胞表达 PD-1 是病毒潜伏的部分原因。因此，机制上，ICI 应该可以逆转 HIV 的潜伏，提高 T 细胞抗病毒的效应。患有晚期恶性肿瘤的 HIV 携带者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗，目前只有很少的基于病例报告的证据。最近的临床报告表明，抗 PD-1 药物在黑色素瘤和默克尔细胞癌患者中具有活性，抗肿瘤过程中坚持接受抗逆转录病毒疗法的患者没有出现有临床意义的病毒复制加剧和机会性感染，也没有观察到新的毒性；NSCLC、头颈部肿瘤患者同样获得了疗效，安全性良好，没有观察到病毒载量升高和 CD4+T 细胞数量的变化。由于 HIV 携带者特定肿瘤患者的绝对数相对较小，且被临床研究排除在外，相关 PD-1/PD-L1 抑制剂应用的剂量、毒性和可行性数据还需要积累经验和开展临床研究。

2.2.3 TB 患者

ICI 治疗前 TB 的筛查并非临床常规，治疗期间发生 TB 多数被记录为临床研究的相应不良事件，但临床医师应意识到在免疫治疗期间可能出现结核新发感染和复燃，并造成严重后果。除了咳嗽、发热、体重减轻和气促等典型症状，也可能表现为无症状感染。影像学表现可能出现类似肿瘤进展、肿瘤假性进展或免疫治疗相关肺部毒性表现。因此，TB 的发生/复燃几率、高危人群以及具体机制仍不清楚。韩国一项包括有 6335 例 NSCLC 患者的调查研究结果显示，在 899 例接受 ICI 治疗的患者中鉴定出 15 例 TB 患者；多因素分析显示，ICI 并非 TB 发生的危险因素，既往的 TB 病史、高龄以及糖皮质激素的应用可能导致 TB 的发生或复燃，应考虑进行结核感染 T 细胞斑点试验或结核菌素皮肤试验，在治疗过程中也可定期复查，

特别是在应用免疫抑制剂治相关不良反应时。另一项研究报道了 16 例在免疫治疗期间发生活动性 TB 的患者，中位年龄 61 岁，肺癌最多见 (n=8)，复燃的中位时间为 6.3 个月，而应用 CTLA-4 抑制剂治疗未观察到 TB 复燃。综合国内外相关病例报道或回顾性研究，ICI 治疗期间 TB 的发生率不超过 2%，不排除潜伏或陈旧性 TB 的复燃。对于已发生活动性 TB 的患者，建议严格按照指南/共识进行相应的治疗，是否重启以及何时重启 ICI 目前没有定论。对于恶性肿瘤合并 TB 患者，特别是经诊断、治疗后出现疑似 TB 感染的，建议进行结核感染 T 细胞斑点试验，其敏感度及特异度明显优于常规的结核菌素试验和结核抗体检测。

【专家共识二】HBV、HCV 或 HIV 携带的恶性肿瘤患者并非 ICI 临床应用的禁忌，部分研究显示，ICI 对病毒复制有抑制作用；结合患者感染史，建议治疗前进行 HBV/HCV/HIV 血清学检查；对于 HBsAg 阳性患者，需常规进行 NAs 预防治疗和动态检测 HBV-DNA；对于既往感染 (HBsAg 阴性，HBcAb 阳性) 者，是否需要常规预防 NAs 以及检测 HBV-DNA 暂无定论，但可定期检测 HBsAg；由于停药后的 ICI 活性可能是多种多样的，预防性抗病毒治疗的时长难以确定，目前认为最好持续到 ICI 停药后 6 个月。由于艾滋病病毒感染者 (PLWH) 特定肿瘤患者的绝对数相对较小，且被临床研究排除在外，相关 PD-1/PD-L1 抑制剂应用的剂量、毒性和可行性数据还需要积累经验和开展临床研究。既往的 TB 病史、高龄以及糖皮质激素的应用可能导致 TB 的发生或复燃，应考虑进行结核感染 T 细胞斑点试验或结核菌素皮肤试验，在治疗过程中也可定期复查，特别是在应用免疫抑制剂治疗相关不良反应时；ICI 应用过程中发生 TB 的几率 < 2%，临床和影像学检查常常比较隐匿，经诊断后出现疑似 TB 感染的，建议进行结核感染 T 细胞斑点试验；对于已发生活动性 TB 者，需要停止 ICI 治疗，同时严格按照指南/共识进行抗 TB 治疗直至临床痊愈。

2.3 老年患者

老年患者往往合并较多的基础疾病，同时随着年龄增加，主要脏器的功能亦随之降低。基础研究

显示,老年患者具有特征性的免疫微环境,包括肿瘤突变负荷增加、免疫检查点基因表达增高、启动子甲基化降低、 γ -干扰素信号传导增加和T细胞受体多样性低等,这些变化有可能会影响ICIs的疗效。因此,在现有的临床试验中,对于老年肿瘤患者,特别是年龄超过75岁的患者接受ICIs治疗的有效性和安全性信息不足,也缺乏针对老年患者的ICIs的前瞻性队列研究,多数证据来自经过高度筛选患者的前瞻性临床试验的亚组分析。

关于老年患者接受ICIs治疗的疗效,现有的研究结果并非完全一致。2019年报道的一项大型荟萃分析中共纳入了34项研究、包含20000多例不同肿瘤类型的晚期患者。与对照组相比,ICIs治疗组(< 65 岁、 ≥ 65 岁和 < 75 岁)的OS改善有统计学意义,但 ≥ 75 岁的患者OS改善较小。一项包括9项随机临床试验的荟萃分析(包含4项CTLA-4抑制剂研究、5项PD-1抑制剂研究)显示,老年患者(65~70岁)和年轻患者接受ICIs的OS获益相当。综合4项Ⅲ期临床试验、包含2192例NSCLC患者的一项荟萃分析显示,PD-1抑制剂(帕博利珠单抗或纳武利尤单抗)显著延长了年轻组(< 65 岁)和老年组(≥ 65 岁)患者的OS;在 ≥ 75 岁的患者中,与化疗相比,免疫治疗组没有观察到显著延长的OS;与帕博利珠单抗相比,纳武利尤单抗在老年NSCLC患者(≥ 65 岁)中具有更好的OS。

老年人接受ICIs治疗,要警惕irAEs的发生。2021年更新的FDA不良事件报告系统显示,与接受ICIs单药治疗或联合治疗的18~64岁的患者相比,65岁以上患者发生irAEs的比率增加,然而回顾性分析的结果仍存在较大差异。一项针对黑色素瘤、肾透明细胞癌和NSCLC的回顾性分析显示,不同年龄段在发生irAEs等级上无明显差异,但内分泌毒性在 < 65 岁的患者中更常见,而皮肤病毒性在 ≥ 75 岁的患者中更常见。值得关注的是,一项探索ICIs相关致死性AEs的大型荟萃分析报告显示,死于irAEs的患者年龄更大。

【专家共识三】老年肿瘤患者(65~75岁)接受ICIs的有效性和安全性与年轻患者相当,但超过75岁的老年患者需要谨慎评估。老年患者的

irAEs发生频谱不同,且致死性irAEs发生率较高,建议在给予ICIs治疗前对其主要脏器功能、合并症、认知功能、营养状态、心理状态、社会支持及伴随用药等进行综合评估。

2.4 接受SOT或HSCT患者

研究表明,PD-1/PD-L1轴可能在同种异体移植排斥反应中起关键作用。供体组织的PD-L1可以与受体同种异体反应性T细胞上表达的PD-1受体相互作用,从而下调受体的同种异体反应性T细胞反应并限制排斥反应。PD-1/PD-L1抑制剂可破坏免疫微环境的平衡,导致ICIs治疗的SOT患者发生同种异体移植排斥反应。因此,ICIs是否会破坏免疫耐受并导致严重的移植后并发症是一个不容忽视的问题。

研究发现,接受SOT的肿瘤患者给予ICIs治疗表现出不同的临床反应。在毒性方面,部分患者可以耐受ICIs治疗,而其他患者经历严重的移植后并发症。Abdel-Wahab等进行的一项回顾性研究显示,在39例接受过SOT的肿瘤患者中,有16例患者在ICIs治疗后出现同种异体移植排斥反应,8例患者发生irAEs;81%的患者发生了移植物失功,死亡率为46%;无排斥反应的患者中位OS为12个月,有排斥反应的患者中位OS为5个月($P=0.03$)。另一项来自FDA不良事件报告数据库的分析结果显示,96份ICIs后发生移植排斥反应(包括肾脏、肝脏、角膜和心脏等)的报告中,43.8%为恶性黑色素瘤患者;总体而言,PD-1/PD-L1抑制剂比CTLA-4抑制剂更容易出现排斥反应,死亡率达36.5%,肝移植受者比其他器官受者更常见排斥反应;活检报告提示患者多出现急性细胞排斥反应,仅21.4%的患者显示出抗体介导的反应。

对于HSCT的肿瘤患者,部分接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后能从PD-1抑制剂治疗中获益,而不发生严重AEs,而其他患者则因移植物抗宿主反应(graft-versus-host-disease, GVHD)出现严重毒性并导致死亡。Herbaux等回顾了纳武利尤单抗20例allo-HSCT后复发HL患者中的疗效和毒性,ORR为95%,其中完全缓解

(complete response, CR) 率为 42%，部分缓解 (partial response, PR) 率为 52%，1 年无进展生存 (progression free survival, PFS) 率和 OS 率分别为 58.2% 和 78.7%；在首次给予纳武利尤单抗后 1 周内，6 例患者 (30%) 发生了 GVHD，但可通过标准治疗控制病情。值得注意的是，这 6 例患者既往均发生过急性 GVHD。在另外一项回顾性、多中心研究中，21 例血液系统恶性肿瘤患者，包括 12 例多发性骨髓瘤 / 急性髓系白血病，5 例非霍奇金淋巴瘤，2 例急性淋巴细胞白血病和 2 例骨髓纤维化，他们在 allo-HSCT 后复发，分别接受纳武利尤单抗、伊匹木单抗、纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗、纳武利尤单抗联合供体淋巴细胞输注等治疗，ORR 为 43%；与单独接受纳武利尤单抗或单独接受伊匹木单抗的患者相比，在接受纳武利尤单抗联合供体淋巴细胞输注的患者中观察到更高的 ORR；然而，29% 的患者出现 3 ~ 4 级急性 GVHD 或中重度慢性 GVHD，其中 83% 为糖皮质激素难治性。目前没有任何临床因素可以预测移植排斥的风险，而且迄今为止还没有很好的预防移植排斥的策略，因此对 SOT 或 HSCT 的肿瘤患者使用 ICI 是非常具有挑战性的。

【专家共识四】接受 SOT 的肿瘤患者，给予 ICI 治疗可能会带来移植排斥反应；接受 HSCT 的肿瘤患者，要特别关注 GVHD 发生的风险。若因病情必须接受 ICI 治疗，建议在给予 ICI 治疗之前做好评估，并充分知情。

2.5 TETs 患者

TETs 包括胸腺瘤和胸腺癌。其中，胸腺瘤分为 A、AB、B1、B2 和 B3 等五种类型。疗、放化疗是晚期或不可手术 TETs 的主要治疗方法，但系统性治疗手段仍然十分缺乏。PD-L1 表达在 TETs 的组织学谱系中很常见，且在临床侵袭性组织亚型中更常观察到较高的表达，但 TETs 具有较低的肿瘤突变负荷，微卫星不稳定 (micro satellite instability, MSI) 性极为罕见。目前，虽 ICI 仍未获批治疗 TETs，但在理论上，TETs 患者可从 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中获益。

一项针对 Avelumab 治疗复发性胸腺瘤 (n=7) 和胸腺癌 (n=2) 的临床研究显示，ORR 为 29%。

在一项针对帕博利珠单抗治疗复发胸腺瘤 (n=41) 的 II 期研究中，ORR 为 22.5%，缓解持续时间达 22.4 个月，中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 24.9 个月，高表达 PD-L1 的患者 ORR 更高。另一项 II 期研究也肯定了帕博利珠单抗在复发胸腺瘤 (n=26) 和胸腺癌 (n=7) 中的疗效，缓解持续时间分别为未达到和 9.7 个月，中位 PFS 均为 6.1 个月，中位 OS 分别为未达到和 14.5 个月。此外，针对纳武利尤单抗治疗复发性胸腺瘤 (n=15) 的 PRIMER II 期研究结果显示，没有患者显示出对免疫治疗反应，中位 PFS 和 OS 分别为 3.8 个月和 14.1 个月。

ICIs 治疗 TETs 的最大挑战是潜在的、威胁生命的 irAEs。前瞻性的临床研究发现，肌毒性、神经肌肉毒性和心肌毒性比较常见，即使患者使用 ICI 之前无自身免疫性的症状。其中，肌毒性可发生于 8% ~ 57% 的 TETs 患者，而心肌炎和重症肌无力发生率分别为 5% ~ 57% 和 3% ~ 14%，这些肌毒性、神经肌肉毒性和心肌毒性的发生率都要远远高于其他肿瘤类型。已有较多接受 ICI 治疗后发生致死性 irAEs 的报道。TETs 患者接受 ICI 治疗也可以发生其他相对少见的 irAEs，如 1 型糖尿病、干燥综合征和获得性凝血功能障碍等。除了重症肌无力外，神经肌肉障碍也是 TETs 患者副瘤自身免疫的常见表现。肌毒性和神经肌肉毒性发生较早，在 ICI 治疗开始后的 1 ~ 6 周内就可以被观察到，但也会延迟出现。所有的 TETs 类型都可以发生 irAEs，但与胸腺癌相比，胸腺瘤患者发生 3 级以上毒性的可能性更高，分别为 71% 和 11.5% ~ 15%。

TETs 患者发生严重 irAEs 原因尚不完全清楚，推测与免疫耐受性缺陷和自身免疫性 T 细胞的持续存在有关，尤其是未成熟的 CD4+CD8+T 细胞分化形成的自身免疫反应 CD4+ 或 CD8+T 细胞。有研究显示，外周血乙酰胆碱受体自身抗体阳性、B 细胞和调节性 T 细胞减少，以及外周血单个核细胞 T 细胞受体多样性增加与多肌炎发生有关，但仍缺乏前瞻性研究证实。此外，免疫治疗期间同步使用免疫抑制剂是降低 irAEs 发生和严重性的潜在手段，但针对 TETs 患者的临床试验尚未开展。

【专家共识五】接受 ICI 治疗的 TETs 患者发生威胁生命 irAEs 的风险极高，尤其是胸腺瘤患者，因此，在使用 ICI 治疗 TETs 时必须特别谨慎，通常情况下胸腺瘤患者不推荐使用 ICI。

2.6 伴随用药患者

长期使用抗生素会降低肠道菌群多样性，清除大多数免疫原性菌群。肠道菌群的多样性和分布丰度会影响 ICI 疗效。例如 CTLA-4 抑制剂诱导的肠炎，通过口服双歧杆菌可以调节调节性 T 细胞活性、增加结肠黏膜调节性 T 细胞数量，从而抑制自身免疫性反应。因此，接受 CTLA-4 抑制剂患者，使用万古霉素会诱导肠道双歧杆菌活性降低，增加 irAEs 发生。肠道多形类杆菌脆弱类杆菌增加特异性 T 细胞活性，提高 CTLA-4 抑制剂疗效。肠道菌群异质性与 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂的原发耐药相关。回顾性分析发现，ICI 初始治疗前 2 个月内或者治疗第 1 个月内使用抗生素，可以显著降低患者的 PFS 和 OS，尤其是静脉给药、下呼吸道或者泌尿系感染患者。在上海肺科医院 2016 ~ 2018 年接受 ICI 治疗的 109 例晚期 NSCLC 患者中，18.3% 患者在首次免疫治疗前或后 1 月内接受抗生素治疗，这些患者的 PFS 显著降低，免疫治疗原发耐药患者比例增加。由于肠道菌群的类型和分布存在种族、地域差异性，未来需要大样本临床研究进一步验证。

糖皮质激素常用于治疗肿瘤患者的疲倦、呼吸困难、食欲减少以及症状性脑转移等。糖皮质激素通过抑制自身抗原特异性 CD8+T 细胞，控制机体的自身免疫反应，对肿瘤新抗原特异性 CD8+T 细胞影响较低。糖皮质激素通过抑制记忆 T 细胞的脂肪酸代谢，影响低亲和力的记忆 T 细胞功能，从而降低免疫治疗的客观疗效和持续临床获益率。文献报道，肿瘤患者接受每日强的松剂量 < 10mg，或者累积剂量不足 500mg 时，增加感染风险的几率较低。斯隆凯特林（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC）和古斯塔夫鲁西癌症中心（Gustave Roussy Cancer Center, GRCC）的研究发现，在 640 例受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC 患者，14% 的患者曾接受糖皮质激素治疗（每日剂量 $\geq 10\text{mg}$ ）；其中，MSKCC 研究显示，

糖皮质激素每日剂量 $\geq 10\text{mg}$ 患者接受免疫治疗的 ORR、PFS 和 OS 显著降低；GRCC 研究发现，基线糖皮质激素每日剂量 $\geq 10\text{mg}$ 患者的 PFS 和 OS 也显著降低。该研究还发现，基线糖皮质激素剂量（10 ~ 19mg/日）和（ $\geq 20\text{mg/日}$ ）患者对免疫治疗的生存和疗效的影响相似。免疫治疗基线使用糖皮质激素（每日剂量 $\geq 10\text{mg}$ ）患者的生存显著低于既往 30 天内未使用糖皮质激素患者，也低于既往 1 ~ 30 天内使用糖皮质激素患者。Dana-Farber 和 Harvard 癌症中心的研究也发现，接受糖皮质激素治疗（每日剂量 $\geq 10\text{mg}$ ）的晚期 NSCLC 患者，分为肿瘤相关性糖皮质激素治疗（如呼吸困难、肿瘤相关性疲倦、癌症相关性疼痛、脑转移相关性水肿等）和非肿瘤相关性糖皮质激素治疗（如慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病、超敏反应预处理等）。对于接受非肿瘤相关糖皮质激素治疗患者，ICI 治疗的中位 PFS 和 OS 与低剂量激素治疗患者（每日 < 10mg）无显著差异。该研究回顾性分析 650 例接受 PD-1/PD-L1 和或 CTLA-4 抑制剂的晚期 NSCLC 患者，其中 93 例接受强的松（每日剂量 $\geq 10\text{mg}$ ）基线治疗（ICI 起始治疗 24h 内）。66 例接受癌症相关性激素治疗，这些患者 PS ≥ 2 和脑转移比例较高。最近，Bai 等分析了 947 例接受免疫治疗单药的黑色素瘤患者，发现发生 irAEs 后早期大剂量应用糖皮质激素（启动免疫治疗后 8 周内使用每日剂量 $\geq 60\text{mg}$ 同等剂量泼尼松）会降低患者 PFS 和 OS。而在多个实体瘤组成的免疫治疗队列中，与未早期使用糖皮质激素的患者比较（启动 2 个月后），无论是因为发生 irAEs 还是其他原因早期使用糖皮质激素（启动 2 个月内），ORR、PFS 和 OS 均显著下降。

质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPIs）通过抑制胃酸分泌，增加胃内 pH 值、影响胃肠道微生物菌群分布（梭状菌和弯曲杆菌），从而增加了肠道感染和腹泻风险。接受 ICI 治疗患者使用 PPIs 是否会影响疗效，目前多数研究结论不一致。POPLAR 和 OAK 研究的合并分析显示，30.9% 接受阿替利珠单抗治疗的患者同时接受 PPIs 治疗，中位 PFS 和 OS 显著缩短。而另一项日本小样本回顾分析，PPIs 并未显著影响 ICI 的疗效。未来需

要大样本、多中心研究继续探索 PPIs 在免疫治疗原发耐药中的意义。

【专家共识六】伴随使用抗生素和糖皮质激素（特定条件下，包括免疫治疗前和免疫治疗后早期应用）可能会降低 ICI 疗效，PPIs 具有潜在影响 ICI 疗效的机制，但是现有临床研究结论存在差异，未来需要大样本、多中心临床研究进一步验证上述结论。

2.7 其他人群

2.7.1 主要脏器功能不全及 PS 评分 ≥ 2 分患者
免疫相关性肺炎多见于 NSCLC、肾癌患者，发生率较低（ $< 5\%$ ），真实世界发生率似乎略高。回顾性数据表明，免疫治疗在合并基础肺疾病的老年患者中具有较好的安全性但肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病患者是免疫相关性肺炎的高危人群。故合并肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病的患者，建议结合体力、肺功能、血气结果充分评估免疫治疗耐受性，轻度患者可考虑接受免疫治疗。

免疫相关心血管 AEs 少见，但有潜在死亡风险，约占所有 irAEs 的 6.3%，但死亡率高达 35%，常见心血管 AEs 包括冠状动脉疾病、心力衰竭、心肌炎、房颤和心包疾病。对具有心脏基础疾病患者应用免疫治疗应尤为谨慎。回顾性研究分析器官功能障碍患者（包括心脏左室射血分数 45%）接受免疫治疗后，出现了器官功能水平恶化，通过支持治疗后好转。合并心血管疾病（纽约心脏病协会分级定义的 III 级或 IV 级心衰、II 度以上心脏传导阻滞、过去 6 个月内发生心肌梗塞、不稳定性心律失常或不稳定性心绞痛）患者不建议接受免疫治疗。轻度、稳定期心脏疾病患者是免疫治疗潜在人群，治疗期间建议密切监测心功能、心电图、心肌酶等。

另外，有研究表明，免疫相关的糖尿病也是具有潜在死亡风险的罕见 irAEs。一项基于美国 FAERS 数据的回顾性研究表明，出现免疫相关糖尿病的患者约有 24.9% 出现危及生命的爆发性 1 型糖尿病，致死率约 5.58%。此外，一项纳入了 1395 例接受 ICI 治疗的多中心回顾性研究表明，长期的血糖控制不佳会降低患者的 PFS 跟 OS。因此，对于糖尿病患者，应用免疫治疗时做好血糖监测与控制尤为重要。

而对于肝肾功能不全患者，轻中度肝肾功能受损患者的清除率未受影响，重度肝肾功能受损患者研究数据有限。阿替利珠单抗治疗尿路上皮癌的两项 II 期研究（肌酐清除率 $< 60\text{ml/min}$ 或 $30 \sim 60\text{ml/min}$ ）未提示患者肾功能恶化，中位 OS 无显著影响。轻中度肝肾功能不全患者初次免疫治疗前应全面评估肝肾功能，密切监测肝功能、肌酐清除率，重度功能不全患者暂不建议接受免疫治疗。

针对 PS ≥ 2 分的患者，大部分开展的免疫治疗注册性研究中均将其排除在外，仅在泌尿系统肿瘤的研究中纳入了一部分不适宜接受顺铂治疗的 PS ≥ 2 分患者。CheckMate153 研究结果显示，与整体人群治疗相关不良事件（treatment related adverse events, TRAEs）相比，PS=2 分患者的 TRAEs 无显著增加，且该人群的整体生活质量和躯体症状得到了显著改善；虽然 PS=2 分患者的中位 OS 低于整体人群，但优于传统后线单药化疗。CheckMate171 研究也显示出相似的结果，在 TRAEs 方面，PS=2 分的患者与整体人群相似，3 ~ 4 级 AEs 发生率为 6.8%（整体人群为 13.9%）。此外，Middleton 等专门针对 PS=2 分的晚期 NSCLC 患者进行了一项前瞻性、单臂、多中心 II 期临床研究（PePS2 研究），用于评估 PS=2 分的晚期 NSCLC 患者能否从 PD-1 抑制剂治疗中获益。该研究共纳入 60 例患者，接受帕博利珠单抗治疗；该研究纳入一线及后线治疗患者，且两组的持久临床获益率相近；对 PD-L1/TPS 进行了分层，同之前的 PS0 ~ 1 分的 NSCLC ICI 研究一样，在 PS=2 分的患者中，PD-L1 表达越高，临床获益越好；从安全性来看，17 例患者出现 AEs，但只有 10% 的患者因药物毒性而停止治疗，严重 AEs 的比例相对较低。这些数据与其他 NSCLC 患者的免疫治疗研究相似，提示 ICI 在该人群中耐受性良好。除了免疫单药，双免联合治疗在 PS=2 分的人群中也进行了探索。因此，对于 PS ≥ 2 分的患者，免疫治疗的安全性可耐受，生活质量也得到了改善，但疗效有待前瞻性、随机对照研究的数据支持，需谨慎使用。除了安全性和有效性，近年来也有专家也越来越关注其经济毒性。多项研究显示，在患者临

终阶段（去世前 30 天内）给予免疫治疗可导致急诊就诊率、住院频率以及治疗费用增加等，尤其是 PS ≥ 3 分的患者。因此，不推荐该部分人群接受免疫治疗。

【专家共识七】主要器官功能障碍不是免疫治疗的绝对禁忌，轻中度、器官功能稳定的患者是免疫治疗的潜在人群。临床医师应谨慎权衡疗效获益和治疗风险，做到治疗前全面评估及充分知情、治疗中密切监测、出现 irAEs 时及时处理。对于特殊患者建议联合多学科进行个性化处理。对于 PS ≥ 2 分患者，因其通常为老年、伴有其他合并症或器官功能障碍等，具有高度异质性和复杂性。PS=2 分患者或许是 ICI 治疗的潜在获益人群，但尚无高级别循证医学证据支持，建议结合患者治疗目标，权衡利弊，谨慎使用；对 PS ≥ 3 分者，不推荐给予 ICI 治疗。

2.7.2 妊娠期患者

黑色素瘤是最常见的妊娠期恶性肿瘤之一，也是最常转移到胎儿的肿瘤。动物研究表明，伊匹木单抗可导致妊娠晚期流产、死产、早产或新生儿低体重等，死亡率明显增加；而纳武利尤单抗临床前研究，未提示对存活后代有致畸作用。基于 ICI 可能打破胎儿和母体的免疫耐受，导致自然流产、早产和胎儿死亡，FDA 将其列为 D 类药物。

多数 ICI 的药品说明书均要求在治疗期间和末次给药后 5 个月内应进行有效避孕，但缺乏人类相关数据。有研究报道妊娠期使用 ICI 的 5 例患者（转移性黑色素瘤），1 例怀孕第 9 周使用、1 例妊娠中期使用、3 例患者在接受 ICI 治疗时怀孕，3 例患者出现产科并发症：1 例胎盘功能不全、胎儿心动过缓（第 9 周开始 ICI，妊娠中期停药）；2 例宫内生长受限（1 例于孕早期停药，1 例用药持续到 32 周分娩）。经随访，所有婴儿均达到发育要求、健康状况良好。也有研究显示妊娠超过 36 周可能增加经胎盘传播黑色素瘤的风险，妊娠期黑色素瘤患者应考虑在 34 ~ 36 周择期分娩，随后进行全身治疗。同时，应在新生儿出生后进行全面随访，每 3 月复查肝脏超声、血清 S100 和皮肤状况。晚期黑色素瘤最可能在确诊后 3 年内复发，故建议患者在此期间推迟怀孕。

【专家共识八】ICI 可导致流产、早产和胎儿死亡，因此不推荐孕妇使用。如若必须使用，应由产科、儿科/新生儿和肿瘤科医生组成多学科团队，共同参与孕妇肿瘤患者的治疗，旨在促进安全分娩、低经胎盘转移几率，并在产后及时对母亲进行系统治疗，密切随访新生儿。

2.7.3 儿童及青少年患者

2020 年欧洲儿科战略论坛会议指出，除 HL 和部分高肿瘤突变负荷的恶性肿瘤外，ICI 治疗儿童肿瘤（如神经母细胞瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤等）疗效有限。目前，FDA 已经批准帕博利珠单抗治疗儿童经典型 HL、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 肿瘤以及 Merkel 细胞癌，剂量为 2mg/kg（最高 200mg，q3w），未发现对发育中的免疫系统有重大不良影响。多中心 I / II 期 KEYNOTE-051 研究纳入 155 例欧美等国儿童和青少年患者，年龄为 6 个月 ~ 17 岁，所患肿瘤包括恶性黑色素瘤、PD-L1 阳性复发或难治性的实体肿瘤及淋巴瘤，接受帕博利珠单抗治疗。结果显示，在 15 例复发或难治性 HL 中，2 例 CR，7 例 PR，ORR 为 60%；在 136 例其他肿瘤患者中，8 例 PR（其中肾上腺皮质癌 2 例、间皮瘤 2 例，胶质瘤、上皮样肉瘤、淋巴上皮样癌和横纹肌肉瘤各 1 例），ORR 为 5.9%；8 例皮肤黑色素瘤患儿无客观缓解；69 例发生 3 ~ 5 级 AEs，最常见为贫血、淋巴细胞计数下降；18 例因 AEs 中断治疗。多中心、I / II 期 iMATRIX 研究纳入 90 例实体瘤（肉瘤、畸胎瘤）和淋巴瘤患者 < 30 岁，平均年龄 14 岁，接受阿替利珠单抗治疗。治疗 6 个月时，有 4 例患者达到 PR，分别为 2 例 HL、1 例非霍奇金淋巴瘤、1 例横纹肌样瘤；AEs 在不同年龄组发生率相似，最常见为发热、疲劳，最常见的 3 ~ 4 级 AEs 是贫血，未发生致死性 AEs。多中心 I / II 期 ADVL1412 研究纳入 85 例儿童患者，接受纳武利尤单抗治疗，63 例接受安全性评估，其中 5 例出现剂量限制性毒性（贫血），非血液毒性为疲劳；另外，甲减 10 例，甲亢 6 例；在 10 例可评价疗效的 HL 患者中，1 例 CR，2 例 PR，5 例疾病稳定，2 例混合反应；其余实体瘤最佳疗效仅为疾病稳定。

【专家共识九】儿童及青少年淋巴瘤患者是 ICI 治疗的潜在获益人群,其他实体肿瘤效果不佳。安全性与成人相似,但需密切随访内分泌毒性给儿童患者带来的生长发育、青春期、甚至生育能力及由此引发的心理健康等问题。

2.7.4 疫苗接种患者

疫苗是病原微生物及其代谢产物,经过人工减毒、灭活或利用基因工程技术等方法制备的用于预防传染病的主动免疫制剂。接种疫苗可使人体产生对某种病原体的免疫抵抗力,减低患病风险。

鉴于病毒抗原较肿瘤抗原具有更强的免疫原性,疫苗接种可激活免疫系统,理论上与 ICI 治疗有协同效应。研究表明,轮状病毒疫苗可能克服 ICI 治疗的耐药性,二者联合可产生持久的肿瘤特异性免疫。INVIDIa 研究显示,流感疫苗联合 ICI 治疗,提升 OS 达 10 个月,其中 NSCLC 患者

的 1 年 OS 率提高 20%。在安全性方面,CA184-004 研究显示,肺癌患者接种流感疫苗后,ICI 治疗的 irAEs 发生率高于历史数据 (≥ 1 级: 52.2%vs.25.5%, ≥ 3 级: 26.1%vs. 9.8%)。另有研究显示,流感疫苗并不增加 PD-1 抑制剂单药的 irAEs 发生率,但显著增加双免治疗(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)的 irAEs 发生率。

反之,ICI 治疗对疫苗接种的病毒保护和 AEs 可能产生影响。肿瘤患者接受 ICI 治疗后接种三价灭活流感病毒疫苗,血清阳性率与健康人相似,IgM 反应更显著,血清转换因子表达更高。一方面,肿瘤患者的免疫状态基线水平较低,ICI 治疗后疫苗接种产生的免疫激活更大;另一方面,ICI 治疗可逆转病毒性感染所诱导的 CD8+T 细胞功能缺陷,增强疫苗接种的病毒保护效应,降低病毒感染滴度,而几乎不影响疫苗接种的安全性。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:临床肿瘤学杂志,2022,27(5))

免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019 年版)

广东省药学会

恶性肿瘤的治疗方式主要有手术切除、放射疗法和药物治疗。在药物治疗方面,传统的化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时也损伤正常细胞,引起包括中性粒细胞减少、贫血、脱发、恶心、呕吐和口腔黏膜炎等严重不良反应。因此,靶向性强、副作用小的药物已成为全球抗癌新药研发的主流方向。近年来在众多获批的抗肿瘤新药中,除了各种小分子酪氨酸激酶抑制剂和大分子单克隆抗体两大类靶向药物外,最引人瞩目的,就是以免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的肿瘤免疫治疗。

肿瘤免疫疗法通常靶向毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白受体 1(Programmed cell death receptor 1, PD-1)和程序性

细胞死亡蛋白配体 1(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)。以 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 为作用靶点的免疫检查点抑制剂可调节机体自身的免疫反应以发挥抗肿瘤作用,因此在某种意义上,免疫检查点抑制剂可被称为“广谱抗肿瘤药物”或“泛瘤种抗癌药”,并已在很多癌种中显示出临床疗效。多种免疫检查点抑制剂已被美国食品及药物管理局(FDA)、中国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于治疗晚期非小细胞肺癌、黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤等瘤种。

从 2018 年 7 月到 2019 年 10 月,已有 2 种进口和 3 种国产 PD-1 抑制剂陆续在国内上市并在临床上广泛使用。免疫检查点抑制剂的作用机制有别于传统细胞毒药物和靶向药物,不良反应发生特点亦差异明显,其疗效和安全性应得到足够重视,临

床应用中出现的药物相关不良事件，应得到有效管理。

鉴于目前国内上市并正在临床应用的免疫检查点抑制剂类药物均属于 PD-1 抑制剂，上市时间较短，对于此类药物的安全使用和用药监护尚缺乏较为系统、全面的药学指引，本会组织有关临床药学和医学专家，以 PD-1 抑制剂为代表，主要从药物临床合理使用与不良反应综合管理两个方面进行阐述并撰写全程化药学服务指引，以期为该类药物的安全合理使用提供依据，也为药师对该类药物进行处方和医嘱审核提供参考。

1. PD-1 抑制剂药理学特点

PD-1 (Programmed cell death receptor 1)，全称为：程序性细胞死亡蛋白受体 1，存在于人体具有免疫功能的 T 细胞膜表面，是一个非常重要的免疫检查点 (Immune checkpoint)。

PD-L1 (Programmed cell death ligand 1)，全称为：程序性细胞死亡蛋白配体 1，在多种肿瘤细胞表面及其周围组织中呈高表达，例如黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌等。

免疫检查点是在人体免疫系统中起保护作用的分子，类似于 T 细胞的“刹车”，可防止 T 细胞过度激活导致对正常健康组织的损伤。肿瘤细胞利用这一特性，通过过度表达免疫检查点分子而实现免疫抑制，以此达到免疫逃逸。

机体的免疫系统对变异细胞具有监视和清除能力，抗肿瘤免疫瓦解被证实是肿瘤细胞繁殖和转移的根本原因。肿瘤早期，癌细胞通过改变其表型逃脱免疫监控；在进展和转移时，又需通过更多的机制来保证自己不被机体清除。肿瘤细胞、肿瘤相关抗原呈递细胞或基质细胞均可在持续免疫应答过程中，通过 IFN- γ 上调 PD-L1 水平，PD-L1 肿瘤细胞的表达不但使肿瘤逃避宿主免疫反应，而且使肿瘤逃避免疫治疗。因此，以抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体等免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法 (Immunotherapy)，利用人体自身的免疫系统抵御、抗击癌症，通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路使癌细胞凋亡，具有治疗多种类型肿瘤的潜力，实质性改善了癌症患者的总生存期。

目前国内上市的 PD-1 抑制剂属于人源化或全

人源化的人类免疫球蛋白 G4 (IgG4) 单克隆抗体 (HuMab)，具有与其他治疗性单克隆抗体 (mAb) 大致相同的药代动力学 (PK) 特性，很少或几乎不受肾 / 肝功能损害的影响，由血液扩散入组织有限，半衰期较长 (目前国内上市的 PD-1 抑制剂大约为 5.5 ~ 25d)，通过非特异性途径分解，清除作用主要通过受体介导等。因此，PD-1 抑制剂的个体间 / 内 PK 差异主要受抗药抗体的合成、肿瘤负荷效应、蛋白水解功能的变化，以及人类新生儿 Fc 受体 (human neonatal Fc receptor, FcRn) 的遗传多态性影响。

2. PD-1 抑制剂全程化药学服务指引

目前，中国大陆已上市的 PD-1 抑制剂共有 5 种，包括 2 种进口品种：纳武利尤单抗 (Nivolumab，商品名：欧狄沃 / Opdivo)、帕博利珠单抗 (Pembrolizumab，商品名：可瑞达 / Keytruda)；3 种国产品种：特瑞普利单抗 (Toripalimab，商品名：拓益)、信迪利单抗 (Sintilimab，商品名：达伯舒) 与卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab，商品名：艾瑞卡)。

PD-1 抑制剂属于大分子蛋白类药物，使用人类 DNA 片断，依靠细菌或动物细胞系以生物合成的方法制备而成。单抗类药物生产工艺复杂，异质性强，变异度大，具有复杂的四级空间结构，每个由四肽组成的单抗类免疫球蛋白分子大约含有 25000 个原子，包括了大约 1300 个氨基酸，分子量约为 150000 道尔顿。与小分子化学结构药物相比，PD-1 抑制剂类药物的稳定性更容易受到环境温度、光照、震动等多种外界因素影响，因此医疗机构在对该类药物进行医嘱审核以及药物在使用过程中，应关注适应证、用法用量、配置输注、不良反应监测、不良反应处理和患者教育等环节，各环节均必须实行严格规范的管理，以确保该类药物安全、合理、经济、适宜地使用；同时，该目标也是本“全程化药学服务指引”的撰写目的。

2.1 PD-1 抑制剂临床合理使用

2.1.1 PD-1 抑制剂临床适应证

(1) 纳武利尤单抗 纳武利尤单抗由百时美施贵宝公司 (BMS) 研制开发，2014 年 12 月被 FDA 批准上市。纳武利尤单抗在中国大陆获批用于晚期非小细胞肺癌的二线治疗。纳武利尤单抗国外应用

范围较广，目前已批准该药用于肺癌、黑色素瘤、肠癌、肝癌、泌尿系统肿瘤、头颈部鳞癌以及淋巴瘤在内的 9 个瘤种 10 个适应证。纳武利尤单抗在 NMPA 与 FDA 获批适应证情况详见表。

（2）帕博利珠单抗

帕博利珠单抗由默沙东公司生产，2014 年 9 月被 FDA 批准上市。帕博利珠单抗在中国大陆获批于晚期恶性黑色素瘤的二线治疗与晚期非小细胞肺癌一线单药 / 联合化疗治疗。在国外，帕博利珠单抗已获批用于包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、宫颈癌、胃癌、B 淋巴细胞瘤等 15 个瘤种在内的 23 个适应证的治疗。帕博利珠单抗在 NMPA 与 FDA 获批适应证情况详见表。

（3）特瑞普利单抗

2018 年 12 月，NMPA 基于上海君实生物制药有限公司已完成的特瑞普利单抗在中国晚期黑色素瘤 II 期研究有效性数据和 7 项临床研究的安全性数据，有条件批准其上市注册。特瑞普利单抗说明书适应证：用于治疗既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤（二线治疗）。

（4）信迪利单抗

2018 年 12 月，基于信达 / 礼来公司 ORIENT-1 研究结果，信迪利单抗正式被 NMPA 批准上市。信迪利单抗说明书适应证：至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（三线治疗）。

（5）卡瑞利珠单抗

2019 年 5 月，基于江苏恒瑞医药股份有限公司 SHR-1210-II-204 研究结果，卡瑞利珠单抗正式被 NMPA 批准上市。卡瑞利珠单抗说明书适应证：至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（三线治疗）。

2.1.2 PD-1 抑制剂用法用量

目前 PD-1 抑制剂的给药剂量设计有两种模式：按体重给药以及按固定剂量给药，不同品种的 PD-1 抑制剂，同一品种国内、国外说明书给药剂量存在差异。

2.1.3 PD-1 抑制剂配置与输注

各种国内外上市的 PD-1 抑制剂均不含防腐

剂，原则上应现用现配。PD-1 抑制剂类药物的规范配置包括以下具体步骤：（1）—（3）（略）

（4）PD-1 抑制剂安全输注

PD-1 抑制剂类药物输注过程中应注意以下 7 点：①首次用药需有家属陪护；②用药前以 0.9%NS 注射液建立有效静脉通道；③选择合适的输液器，按滴注时间调节合适的滴注速度，嘱咐患者及家属不可自行调整滴速；④护士全程定期巡视，检查输液管路和患者情况；⑤若出现输液反应，应按照输液反应处理流程：轻度或中度输液反应在密切监测下可继续进行治疗；可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药预防；重度输液反应，必须停止输液并永停用；⑥输注结束后用 0.9%NS 冲管；⑦用药全程无需心电监护。

2.1.4 PD-1 抑制剂特殊人群使用

PD-1 抑制剂通过激活人体自身免疫系统发挥抗肿瘤作用，具有独特的药理作用，相关不良反应包括免疫相关不良事件和输注反应，也包括可能发生的脱靶反应（Off-target effects）。与传统抗肿瘤药物相比，PD-1 抑制剂可能涉及的特殊用药人群还包括自身免疫性疾病患者、肝炎患者、移植患者等，特殊人群存在潜在免疫相关不良事件风险或其他非预期的不良反应风险，用药前应权衡利弊并谨慎选择。PD-1 抑制剂在特殊人群的用药推荐见表。

2.2 PD-1 抑制剂不良反应综合管理

免疫检查点抑制剂与其他抗肿瘤药物一样，在表现出明确疗效的同时，也会伴随出现各种各样与其作用机制相关的独特的不良反应，称为免疫治疗相关不良反应（irAEs）。PD-1 抑制剂的抗癌机制主要是作用于机体的免疫系统，理论上这种不良反应可发生于任何组织和器官，其中比较常见的是皮肤、内分泌、肝脏、胃肠道、肺、类风湿性 / 骨骼肌不良反应以及输注反应等，而发生在神经、血液、肾脏、心脏以及眼的不良反应较少见。irAEs 随时可能发生，但大多数程度较轻；除内分泌器官不良反应可长期存在外，大部分 irAEs 可逆转，或仅为暂时性反应。虽然严重不良反应的发生率较低，但一旦出现，后果比较严重，尤其需要注意的是心包炎、肺和神经系统方面的不良反应。药师应重视包括 irAEs 不良反应谱、风险因素、特殊人群的识别、

药物治疗与全程监测在内的 PD-1 抑制剂相关不良反应的综合管理，具体包括以下 6 个方面。

(1) 了解 irAEs 不良反应谱。最常见：皮肤黏膜不良反应、结肠炎和腹泻、肝不良反应、内分泌不良反应等；不常受累器官包括：心脏、肾、眼、神经、血液等器官、系统，也均可发生 irAEs。

(2) 确定免疫相关不良反应的风险因素。包括：自身免疫系统疾病的个人史、家族史、肿瘤浸润情况、条件致病菌、联合用药及职业暴露等。

(3) 警惕特殊患者。包括：高龄患者（ ≥ 65 岁）、怀孕和哺乳期妇女、自身免疫性疾病患者、慢性感染者等。

(4) 掌握不良反应处理方法。包括：使用全身皮质类固醇激素或其他免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换去除术等，均可用于治疗 irAEs。

(5) 全程化评估与密切监测 irAEs。包括治疗前、治疗中和治疗后三个环节。治疗前：必须对患者进行 irAEs 易感性的评估。包括一系列的流程：疾病史和家族史、一般状况、自身免疫性疾病、基线实验室检查和影像学检查（大多数情况下为胸、腹、盆腔 CT 和头颅 MRI），以及既往治疗的后遗不良反应征状。

治疗中：应密切监测，对新出现的症状及时进行评估；治疗中发生的不良事件，应考虑 3 种可能：疾病进展、偶然事件或 irAEs。治疗期间出现的不良事件还应注意与其它药物联合治疗产生的副作用或与疾病本身的症状进行鉴别。

治疗后：疾病稳定时，仍要考虑 irAEs。第 1 年每 3 个月评估 1 次，以后每 6 个月评估 1 次。

(6) 患者教育。肿瘤患者或 / 及其家属 / 照顾者都应该在接受免疫检查点抑制剂治疗开始前被告知免疫治疗潜在的不良事件种类与表现。患者首次用药需有家属 / 照顾者陪护，在出现不良事件时，患者或 / 及家属 / 照顾者应该直接进行治疗团队（医生、护士、药师等）报告症状，患者或 / 及其家属 / 照顾者能否清楚理解 PD-1 抑制剂相关不良反应用于不良反应的早期识别、及时报告与有效处理十分重要。

2.2.1 PD-1 抑制剂不良反应谱

(1) 皮肤不良反应

皮肤不良反应是与 PD-1 抑制剂有关的最常见的 irAE，可影响多达 50% 的患者，其中大多数为轻度反应。最常见的皮肤不良事件是红斑、皮疹（斑丘疹、脓疱疹）、瘙痒、反应性毛细血管增生症（CCEP，使用卡瑞利珠单抗的患者较常见）和白癜风（白癜风最常见于黑色素瘤患者）。少见的不良事件包括：斑秃、口腔炎、皮肤干燥症和光敏感；也有报道称出现了银屑病的加重，以及在既往无皮肤病史的患者中，发生了银屑病或苔藓样皮肤反应。罕见的有：中毒性表皮坏死松解症（TEN）、Steven Johnson 综合征和嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病（acute febrile neutrophilic dermatosis, Sweet 综合征）。皮肤不良反应出现较早，通常在 PD-1 抑制剂治疗之后 2 ~ 4 周内出现。

(2) 内分泌不良反应

PD-1 抑制剂相关的内分泌不良反应，主要包括甲状腺功能异常（主要是甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎等）和急性垂体炎（导致垂体功能减低，包括中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能不足和低促性腺激素引起的性腺功能减退症等），发生率分别为 5% ~ 10% 与 0.4%。也有其他免疫相关内分泌疾病的报道，但少有发生，包括原发性肾上腺功能减退、I 型糖尿病、高钙血症和甲状旁腺功能减退等。PD-1 抑制剂相关的内分泌不良反应出现时间跨度较大，但通常出现较慢，一般发生在治疗期间第 10 ~ 24 周左右。

(3) 肝不良反应

PD-1 抑制剂相关肝不良反应为免疫相关性肝炎，主要表现为谷丙转氨酶（ALT）和（或）谷草转氨酶（AST）升高，伴或不伴有胆红素升高。一般无特征性临床表现，有些患者可伴有疲乏、发热、食欲下降、早饱等非特异性表现；胆红素升高时可出现巩膜黄染、茶色尿等。PD-1 抑制剂单药使用时肝炎发生率约为 5%，与 CTLA-4 联合治疗时，肝炎发生率增至 25% ~ 30%。PD-1 抑制剂相关的肝不良反应可出现在首次使用任意时间，最常出现在首次用药后 8 ~ 12 周。

（4）胃肠道不良反应

PD-1 抑制剂相关胃肠道不良反应是最常见的不良反应之一，主要表现为腹泻、结肠炎。腹泻是最常见的胃肠道不良反应，发生率 < 19%，一般发生在平均 3 次免疫检查点抑制剂治疗后，也可能紧随第 1 次治疗后。当出现腹泻合并腹痛、直肠出血、粘液便和 / 或发热等症状时，应警惕结肠炎的发生。此外，腹泻和 / 或结肠炎也可在中止免疫治疗后数月出现，临床表现类似于慢性炎症性肠病。

（5）肺不良反应

PD-1 抑制剂相关的肺不良反应是一种罕见但有致命威胁的严重不良事件。临床症状主要包括：呼吸困难（53%）、咳嗽（35%）、发热（12%）或胸痛（7%），偶尔会发生缺氧且会快速恶化以致呼吸衰竭，但也有约 1/3 的患者无任何症状，仅有影像学异常（磨玻璃结节影或斑片结节浸润影）。目前的研究数据显示：接受 PD-1 抑制剂治疗的患者，肺炎的发生率约为 3.6%，出现的时间相对较晚，中位发生时间在 2.8 个月左右。

（6）类风湿性 / 骨骼肌不良反应

PD-1 抑制剂相关类风湿性 / 骨骼肌不良反应主要表现为关节的肿胀、疼痛、晨起活动不灵 / 晨僵持续约 30 ~ 60min；其它免疫治疗相关类风湿性不良反应比较少见，如：干燥综合征、腮腺炎、炎症性肌炎，偶尔出现横纹肌溶解、血管炎、系统性红斑狼疮结节病。使用免疫检查点抑制剂治疗的患者中，关节痛的发生率约为 15%，关节炎的发生率目前缺乏系统报道。类风湿性不良反应中位发生时间在开始免疫检查点抑制剂治疗后第 5 个月。

（7）输注反应

PD-1 抑制剂相关的输注反应表现出一些固定的症状，如：发热、僵硬、瘙痒、低血压、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速，也包括需要紧急处理的过敏反应。PD-1 抑制剂相关输注反应发生率约为 10%，其中大部分输注反应是轻微的，发生在首次输液期间。

（8）神经不良反应

PD-1 抑制剂相关神经不良反应很少见，发生率约为 6.1%。神经不良反应包括重症肌无力、格林-巴利综合征、周围神经病、无菌性脑膜炎、

脑炎和横贯性脊髓炎等，中位发生时间为用药后第 6 周。

（9）血液系统不良反应

PD-1 抑制剂相关的血液系统不良反应目前很少被提及，但确有发生，包括溶血性贫血、红细胞再生障碍、嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、脊髓发育不良和 A 型血友病等。活动期的血液系统不良反应需要与免疫治疗初期暂时性检验结果异常相区别。目前针对免疫相关血液系统不良反应的最佳治疗方式尚不明确。

（10）肾脏不良反应

PD-1 抑制剂相关的肾脏不良反应发生率 < 5%，可表现为尿少、血尿、水肿、厌食以及实验室检查异常等。一般在开始 PD-1 抑制剂治疗后 3 ~ 10 个月出现。

（11）心脏不良反应

PD-1 抑制剂相关的心脏不良反应发生率 < 1%，包括心肌炎、心包炎、心律失常和心室功能受损等。临床症状常常是非特异性的，可表现为胸痛、呼吸急促、肺水肿、双下肢水肿、心悸、心率不齐、急性心衰、心电图发现的传导阻滞等。一般发生在开始 PD-1 抑制剂治疗的第 1 个月。

（12）眼不良反应

PD-1 抑制剂相关的眼不良反应发生率 < 1%。这些不良事件可划分为眼球炎症（包括外周溃疡性角膜炎、葡萄膜炎及伏格特-小柳-原田三氏综合征）、眼眶炎症（包括甲状腺相关眼眶病和特发性眼眶炎症，后者包括 scleritis、肌炎、神经炎和泪腺炎）和视网膜及脉络膜的疾病（包括脉络膜新血管生成和黑色素瘤相关视网膜病变）。其中葡萄膜炎最常见（前葡萄膜炎较后葡萄膜炎和全葡萄膜炎更常见）。

2.2.2 PD-1 抑制剂相关不良反应处理原则

PD-1 抑制剂相关不良反应的处理应按照分级原则进行。免疫检查点抑制剂相关不良反应分为 5 个级别：1 级，轻度不良反应；2 级，中度不良反应；3 级，严重不良反应；4 级，危及生命的不良反应；5 级，与不良反应相关的死亡。分级基本与美国国立卫生研究院癌症研究所制定的《常见不良反应评定标准（CTCAE_5.0）》相对应。

PD-1 抑制剂相关不良反应的处理很大程度上依赖于糖皮质激素的使用。糖皮质激素是常用的免疫抑制剂。根据不良反应分级来判断是否需要使用糖皮质激素, 以及使用糖皮质激素的剂型与剂量。1 ~ 2 级的不良反应一般选择口服糖皮质激素; 但由于一些特定器官的不良反应来势凶险, 例如: 心脏、肺、肝脏和神经系统的不良反应, 则要首选高剂量静脉输注糖皮质激素。使用糖皮质激素要及时, 延迟使用 (> 5d) 会影响部分 PD-1 抑制剂相关不良反应的最终处理效果, 例如腹泻、结肠炎。输注反应的预防不建议使用糖皮质激素, 以免影响 PD-1 抑制剂的治疗效果。不同分级的不良反应常规处理原则。

2.2.4 PD-1 抑制剂相关不良反应监测

在应用 PD-1 抑制剂治疗过程中, 不良反应监测与疗效评价同等重要。不良反应监测包括治疗中监测和治疗后随访。治疗中监测是指正在接受 PD-1 抑制剂治疗期间, 定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测, 从而早期、及时发现不良反应。治疗后随访是指 PD-1 抑制剂治疗结束后一段时间内, 定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测, 从而早期、及时发现一些延迟性不良反应。目前认为患者在 PD-1 抑制剂治疗结束后, 应至少监测 1 年。

2.2.5 PD-1 抑制剂患者教育要点

相比于传统的肿瘤化疗, PD-1 抑制剂相关不良反应的发生率较低且多为轻 - 中度, 具有可逆性, 但少数严重不良反应可导致致命后果。早期识别、报告和治疗对 PD-1 抑制剂不良反应管理十分重要。患者在治疗前与用药期间, 临床药师应做好患者及 / 或其家属 / 照顾者 PD-1 抑制剂相关不良反应的宣传教育工作。具体的宣教要点包括:

(1) 患者目前使用 PD-1 抑制剂的名称、使用剂量、治疗周期。

(2) PD-1 抑制剂相关的不良反应类别和表现, 发生时间, 是否可逆转。

PD-1 抑制剂的不良反应可出现在治疗开始的任何时间, 甚至治疗停止后, 但大多数在数周至 6 个月内发生, 如果可以早期识别并及时处理, 大部分不良反应是轻微和可逆的。

(3) 出现 PD-1 抑制剂相关不良反应如何自我管理:

①首次用药需有家属 / 照顾者陪护;

②遵照医嘱进行相关不良反应项目定期监测

③用药期间或用药后出现下述症状, 应及时急诊或 / 并告知主管医生:

a. 输液期间或输液后出现过敏反应症状, 如: 头晕、心悸、面部肿胀或呼吸困难等;

b. 出现疑似感染症状, 如发热 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) 伴寒战、严重咽痛伴痰咳 (咳脓痰或发绿痰)、尿液浑浊或发臭、皮肤红肿 / 疼痛 / 触痛 / 疮;

c. 腹泻 / 排便习惯改变: 黑色柏油便、血液 / 粘液便、严重的腹痛;

d. 出现肺部症状, 如: 新出现的或恶化的咳嗽、胸痛、咯血、呼吸急促或呼吸困难;

e. 出现肾脏症状, 如: 腰痛、血尿、脚 / 小腿肿胀、尿量 / 颜色改变;

f. 出现血糖症状, 如: 出现口渴和 / 或经常需要排尿等。

④用药期间或用药后出现下述症状及时告知主管医生:

a. 贫血症状, 如: 异常疲倦或虚弱;

b. 肝脏问题症状, 如: 巩膜 / 皮肤黄染、粪便白色或黏土色;

c. 甲状腺症状, 如: 体重异常增加或减轻、怕冷 / 怕热、声音嘶哑等;

d. 视力变化、眼痛或发红;

e. 皮肤出现皮疹、水疱或瘙痒。

2.2.6 PD-1 抑制剂相关不良反应处理过程中应关注的其他药理学监护

理论上讲, 使用免疫抑制剂治疗 PD-1 抑制剂相关的不良反应时, 免疫抑制剂本身也会带来一些额外风险, 需要引起药师关注。使用免疫抑制剂如糖皮质激素类药物可能导致高血糖、水钠潴留和焦虑等不良反应。另外, 虽然长期使用皮质激素的可能性较小, 但仍须注意长期用药会导致相关并发症, 如库欣综合征、骨质疏松和肌肉功能萎缩等, 迅速撤药也会引起医源性肾上腺功能不全。

(1) 使用糖皮质激素应关注的问题

长期使用糖皮质激素, 增加机会性感染的

风险，建议长期使用糖皮质激素（泼尼松 $> 20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续 4 周以上）的患者，针对性予以预防卡氏肺孢子菌肺炎的措施。对更长时间使用糖皮质激素（泼尼松 $> 20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续 6 周以上）的患者，还要考虑使用抗真菌药物（如：氟康唑），以预防真菌性肺炎。

长期使用糖皮质激素的患者（尤其是大剂量使用糖皮质激素：氢化可的松 $> 250\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ；氢化可的松与地塞米松的等效剂量： $20\text{mg}:0.5\text{mg}=266.6\text{mg}:10\text{mg}$ ；氢化可的松：地塞米松：强的松：甲强龙 $=20\text{mg}:0.75\text{mg}:5\text{mg}:4\text{mg}$ ），如果正在使用非甾体类抗炎药（Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs）或抗凝药物（出血风险增加），推荐考虑使用质子泵抑制剂或 H₂ 受体阻滞剂治疗。

长期使用糖皮质激素的患者，增加了发生骨质疏松的风险，推荐口服补充维生素 D 和钙剂，以预防骨质疏松症。

（2）使用其它免疫抑制剂应关注的问题

英夫利昔单抗：用药前应注意部分患者存在使用禁忌：穿孔、结核或其他活动性感染（败血症、脓肿、机会性感染）、中-重度心力衰竭（纽约心脏学会心功能分级 III / IV 级）。因其自身存在的肝不良反应，英夫利昔单抗不应用于 PD-1 抑制剂相关肝脏损伤的患者中；英夫利昔单抗一般 1 ~ 3d 内起效，但有些患者是在 2 周后的第 2 次使用时获益。在使用英夫利昔单抗后，应长期口服强的松并逐渐停药。

吗替麦考酚酯：具有活动性消化系统疾病患者慎用，存在严重慢性肾功能不全（肾小球滤过率 $< 25\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）的患者慎用，应注意严密监测。服药期间应注意防晒，并定期监测全血细胞计数（第一个月每周一次，第二、三月每月两次，以后每月一次）。

他克莫司：目前有他克莫司成功治疗激素治疗失败的免疫相关不良反应的案例报道。他克莫司个体差异大，临床应用需要根据血药浓度调整剂量。用药期间注意常规监测：血压、心电图、视力、血细胞计数、血糖浓度、血钾及其它电解质、肾功能、肝功能、凝血功能。

3 PD-1 抑制剂其他相关问题

3.1 基于药代动力学的药物相互作用

PD-1 抑制剂是人源化或全人源化单克隆抗体，目前尚未有该类药物与其他临床常用药物的药代动力学相互作用研究的数据。

PD-1 抑制剂类单克隆抗体采用与内源性 IgG 相同的方式通过分解代谢，以小肽和氨基酸的形式从血液循环中清除，不经细胞色素 P450（CYP）酶或其他药物代谢酶代谢。因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响 PD-1 抑制剂的药代动力学。

3.2 优势人群的选择

免疫治疗下的优势人群特征的发现以及总结，有助于推进免疫治疗进入精准时代，更好地筛选出确实能够获益的患者进行免疫治疗。目前，癌症免疫治疗方面有 3 大类生物标志物：第一类属于反映肿瘤炎症状态的生物标志物，例如 PD-L1 的表达水平；第二类生物标志物揭示了肿瘤的免疫原性，也就是引发免疫反应的可能性，例如肿瘤突变负荷（TMB）；第三类针对肿瘤本身以外的宿主环境，例如微生物组，也可能与患者对免疫疗法的反应程度有关。在肿瘤诊治和相关检测的临床实践中，目前指南推荐的指标主要有：

（1）PD-L1 表达水平

（2）高微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMM R）

（3）肿瘤突变负荷（TMB）

其它免疫疗法生物标志物，如 POLE/POLD 突变、GEP、TILs 等的临床应用还需要更多的研究证据支持。随着科学研究的继续深入，相信会有更多的方法帮助临床筛选治疗优势人群。

3.3 抗生素的使用对 PD-1 抑制剂抗癌效果的影响

一些人体及动物试验发现，肠道菌群失调会影响免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的疗效。关于抗生素使用对免疫检查点抑制剂的影响多为小样本研究，其中包括两项高度引起临床关注的高级别临床试验：

一项是法国 Gustave Roussy 癌症中心学者 Derosa 发现：PD-1 ± CTLA-4 治疗转移性肾细胞癌

(m R CC)前一个月使用抗生素,无进展生存期(PFS)从8.1个月缩短至2.3个月,研究结果于2017年泌尿生殖肿瘤论坛(GUCS)公布。

另外一项来自于英国的临床研究显示:在接受免疫治疗(PD-1/PD-L1抑制剂)前一个月内接受过广谱抗生素治疗的患者,在非小细胞肺癌中总生存期分别为2.5个月 vs. 26个月,黑色素瘤中是3.9个月 vs. 14个月,其他实体瘤是1.1个月 vs. 11个月。免疫治疗前一个月内使用抗生素的患者,总生存期平均为2个月,而未经抗生素治疗的患者,则为26个月。该研究为期3年,纳入196名患者,发表于2019年JMAOncology。

总的来说,目前的研究不建议在抗生素使用后的一个月使用免疫检查点抑制剂进行治疗,但还需要更多的临床数据进一步证实。

3.4 质子泵抑制剂(PPI)的使用对PD-1抑制剂治疗效果的影响

关于PPI对免疫检查点抑制剂类药物治疗效果的影响,一项来源于CheckMate069的回顾性分析

显示:基线时接受质子泵抑制剂治疗的患者,纳武尤单抗联合易普利姆玛治疗时的客观缓解率减半,PFS和OS也几乎减半,但易普利姆玛单药治疗时无上述影响。多因素分析结果也是如此。研究人员认为,在免疫疗法之前,质子泵抑制剂可能建立了一种独特的炎症免疫状态,并干扰免疫治疗的疗效。在应用PD-1为基础的免疫治疗时,是否需要考虑质子泵抑制剂的影响,需要有更多的临床数据进一步证实。

3.5 免疫抑制剂治疗PD-1抑制剂相关的不良反应

是否影响免疫治疗疗效针对这一问题,目前无正式的、前瞻性的研究结论。回顾性分析提示:基线时服用类固醇(强的松 $\geq 10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$),可能影响疗效、降低生存获益;而短程激素治疗用于处理PD-1抑制剂相关不良反应对患者的预后无不利影响。要完全回答这一问题,需要关注更多细节,包括免疫抑制剂的种类、使用时机、使用时长以及患者的治疗结局等。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:今日药学,2020,30(5))

治疗药物浓度监测在免疫检查点抑制剂应用中的研究进展

施丽红, 肖洪涛

1 免疫检查点抑制剂的应用现状与挑战

肿瘤免疫疗法为晚期肿瘤患者的治疗带来了福音,尤其免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的问世为肿瘤治疗打开了新纪元。程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂、PD-1配体(programmed cell death protein Ligand-1, PD-L1)抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制剂为目前广泛使用的3类ICIs。2011年,首个CTLA-4抑制剂

ipilimumab被批准用于不可切除的或转移性的黑色素瘤,目前已有多个ICIs经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局和国家药品管理局批准用于不同类型的肿瘤,其中,在中国上市的药物有8个。ICIs与化疗药物联用或单药维持治疗,使得部分患者取得显著的临床获益。

尽管ICIs能够延长多种肿瘤患者的生存期,但是ICIs的临床应用仍然面临着巨大的挑战:1)25%~30%的ICIs使用者会发生免疫相关

不良反应 (immune-related adverse events, irAEs), 其中 3 ~ 4 级不良反应的发生率为 6% ~ 10%, 甚至有 0.3% ~ 1.3% 的使用者会出现致命性的 irAEs; 2) ICI 治疗的总体有效率低, 仅在少数癌症中产生实际的持续疗效, 5 年生存率最多达到 30% ~ 40%, 更有 10% 的患者会发生超进展; 3) ICI 的给药以固定剂量为主, 且进口 ICI 的给药剂量是基于外国人群数据得出, 该剂量是否适用于中国人群仍需进一步研究; 4) ICI 当前的给药策略是大于实际需求, 从药物经济学角度非最佳, ICI 的给药剂量具有很大的优化空间; 5) ICI 的价格昂贵, 治疗成本高。随着 ICI 高质量临床研究的开展, 不断有新的药物和新的适应症获批, ICI 的临床应用日趋广泛。因此, 筛选 ICI 的优势人群, 规避无效人群的过度用药, 减少不良反应的发生, 最终改善患者生活质量, 延长患者生存, 是 ICI 实现精准治疗的关键。

2 免疫检查点抑制的治疗药物浓度监测

治疗药物浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 在精准医疗中发挥重要作用。TDM 是促进个体化药物治疗的重要手段之一, 主要用于治疗窗窄、有明确量效关系、具有较大个体间差异、呈现非线性代谢的药物。TDM 的核心是根据个体的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 特征而调整给药剂量, 使得患者体内药物暴露快速达到有效水平, 并减少药物不良反应。TDM 已经常规用于一些小分子药物, 如抗菌药物、抗癫痫药物、免疫抑制剂和部分抗肿瘤药物。已有共识推荐对抗肿瘤单克隆抗体 (monoclonal antibodies, mAbs) 进行 TDM 以促进肿瘤患者个体化治疗。TDM 在 ICI 精准治疗中的应用价值正在探索中。

2.1 ICI 的代谢特点

ICI 的 PK 参数存在较大的个体间变异。从清除率 (clearance, CL) 的变异来看, avelumab 的变异系数 (variable coefficient, CV) 为 25%, 度伐利尤单抗和阿替利珠单抗的 CV 是 30%, 而纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的 CV 则高达 35%。当前使用的

ICI 均为静脉制剂, 生物利用度为 100%。ICI 主要分布于血管腔内, 分布容积有限 (大约 4 ~ 7L)。因此, 影响 ICI 体内 PK 变异的主要因素存在于消除途径。

mAbs 主要的消除机制是非特异性的胞饮作用或受体介导的内吞作用进行细胞摄取, 然后进行蛋白降解。有 2 种不同的分解代谢途径: 1) 新生儿 Fc 受体保护消除, 由抗体的 Fc 区域与 Fc 受体非特异性相互作用后发生, 是治疗性 mAbs 和内源性免疫球蛋白 G 常见的消除途径; 2) 靶点介导的消除 (target-mediated drug disposition, TMDD), 由抗体 Fab 区与其抗原靶点之间的特异性相互作用产生。TMDD 取决于细胞表面抗原的表达水平, 而靶蛋白的数量有限, 会出现饱和现象, 导致 mAbs 的非线性 PK 特征, CL 随着给药剂量增加而降低。TMDD 是引起 mAbs PK 变异的重要原因之一。尚未发现任何的 PK 相互作用和药物遗传学因素参与 ICI 的个体间变异。

2.2 ICI 的量效关系

明确的量效关系是临床开展 TDM 的前提之一。ICI 的量效关系复杂, 而且已有的关于 ICI 量效关系的研究结论不一。PK 和药效学 (pharmacodynamics, PD) 研究是研发 ICI 的核心。临床试验的给药剂量以及后期新治疗策略的给药剂量选择均是基于剂量爬坡试验的最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD)。与传统化疗药物不同, ICI 更多依赖的是 PK 和 PK/PD 模型。ICI 在 I 期临床试验中没有推荐的 MTD, 且剂量爬坡试验因为没有达到 MTD 而中断。

2.2.1 CTLA-4 抑制剂

Ipilimumab 是目前唯一明确的具有剂量依赖性 PD 特性的 ICI, 剂量越大, 疗效越好, 不良反应越严重。一项基于黑色素瘤患者的 II 期临床试验显示: 与 0.3mg/kg 和 3mg/kg 剂量相比, 10mg/kg 时 ipilimumab 的疗效更优, 但不良反应也更严重。在一项为期 5 年的随访研究中, 727 名 III / IV 期黑色素瘤患者按照 1:1 分配到 ipilimumab 10mg/

kg 组和 3mg/kg 组, 结果显示 10mg/kg 组的 5 年生存率显著高于 3mg/kg 组 [25%(95%CI:21 ~ 29) vs 19%(95%CI:15 ~ 23)], 不良反应的发生率也更高 (79%vs64%)。尽管已有的研究表明 ipilimumab 的稳态最小浓度能够预测疗效和不良反应, 但是目前仍未确定能够使患者获益最大且能耐受的最佳药物浓度范围。

2.2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂

与 CTLA-4 抑制剂不同, PD-1 与 PD-L1 不存在明显的量效关系 (剂量—效应以及暴露—效应), 且表现出时间依赖性的 PK 参数改变特性, 尤其是清除相关的参数。随着重复给药, PD-1 和 PD-L1 抑制剂的暴露水平会随着 CL 的减少而增加, 且应答者 CL 的变化幅度大于无应答者。

在肾细胞癌患者中, 纳武利尤单抗 0.3、2、10mg/kg q3w 的治疗效果与批准的给药剂量 (3mg/kg q2w) 的治疗效果相当。一项研究纳武利尤单抗暴露与疗效及安全性的研究中, 76 名非小细胞肺癌患者均接受 3mg/kg q2w 方案治疗, 并于 2、4、10 周测量患者体内的单抗浓度, 治疗应答者的谷浓度几何平均值显著高于疾病进展者, 且随着治疗时间的延长, 两组间的比例差距逐渐增大, 且较高的谷浓度与更长的总体生存率相关, 但不良反应的发生与药物暴露无关。基线肿瘤负荷、ECOG 评分均是影响纳武利尤单抗 CL 的重要因素, 基线肿瘤体积越大, 患者的 ECOG 评分越差, 则基线的 CL 也更大。纳武利尤单抗的 CL 较基线的变化能够预测患者的疗效, 完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展患者的 CL 较基线的下降比例分别为 45%、35%、25% 和 20%。

帕博利珠单抗于 2014 年被 FDA 批准用于转移或不可切除的黑色素瘤, 现已广泛用于非小细胞肺癌、头颈部肿瘤以及霍奇金淋巴瘤等肿瘤。大量的临床研究表明帕博利珠单抗的剂量与无进展生存期和不良反应发生率之间无显著相关性, 也无明显的量效关系。群体 PK 模型证实 200mgq3w 与 2mg/kgq3w 的给药策略, 患者的血浆暴露水平、疗效和

不良反应之间无差别。由此可见, 对于平均体重较低的中国人而言, 基于体重给药将显著节约药物成本。与纳武利尤单抗相似, 随着治疗周期的推进, 帕博利珠单抗 CL 的下降越多则患者对药物的治疗反应越好。

2.3 ICI 的 TDM 的意义

2.3.1 优化给药策略

大部分 ICIs 在较低的给药剂量时便能发挥抗肿瘤作用, 而当前的 ICIs 给药剂量大于实际需求。I 期临床试验中, 纳武利尤单抗 0.1mg/kg q2w 给药时即可发挥活性和产生最大受体占有率, 然而目前的推荐剂量为 240mg q2w 或 480mg q4w。帕博利珠单抗的剂量 > 1mg/kg 时即可对淋巴细胞产生最大刺激作用, 而现有的给药推荐为 200mgq3w 或 400mgq6w。度伐利尤单抗目前的推荐剂量为 10mg/kg q2w, 所能达到的稳态谷浓度为 91.9 μ g/ml, 大于其目标谷浓度 50 μ g/mL, 提示更小的给药剂量同样可以达到目标血药浓度。考虑到实际浓度与最低有效浓度之间存在巨大的差距, 研究者已经尝试利用计算机建模和贝叶斯模型对这些药物做进一步的模拟研究以优化给药策略。随着治疗的进行, 药物的 CL 会逐渐下降, 且药物应答者 CL 的下降尤其显著。利用 TDM 测得患者的谷浓度, 再将谷浓度值代入已经确证的群体 PK 模型中, 以预测患者的 CL 从而指导后续的给药计划。优化给药剂量不仅不改变抗肿瘤疗效, 而且能节省医疗成本, 甚至提高患者的用药依从性。

2.3.2 筛选免疫治疗的优势人群

目前临床上 PD-1 的最佳获益人群筛选标准为高肿瘤突变负荷、微卫星高度不稳定、错配基因修复缺失以及 PD-L1 高表达并匹配肿瘤浸润淋巴细胞的存在。但是以上标准对疗效的预测有限, 亟需寻找更佳的疗效预测标记物。考虑到患者对药物的临床反应在清除方面的独特变化, 研究者提出通过测量首剂给药后的谷浓度评价基线药物 CL, 早期识别无应答者, 避免患者持续使用无效药物。若某患者的测量值低于相应给药剂量的中位数, 那么可

以将患者的浓度和相关的协变量(体重、年龄、白蛋白水平、ECOG评分等)输入到群体PK模型中。根据患者的用药史,采用贝叶斯方法模拟出患者的CL,由此早期识别出纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的无应答者。相反,如果患者的血药浓度高于中位水平,则可通过贝叶斯方法模拟出一个合适的给药剂量,保证药物浓度在目标范围。已经有研究证实基于TDM和PK模型指导的给药策略相较于基于体重的给药策略和固定剂量给药法能够显著降低药物的浪费,而并不影响的暴露和疗效。

2.4 ICI 开展 TDM 的困境

尽管TDM在优化ICI给药方案,筛选最佳获益人群,以及节约医疗资源方面的价值已经初步体现,但TDM要用于ICI的个体化用药指导仍要克服很多困难。mAbs的半衰期较长,且为周期性用药,达到稳态浓度需要4~5个免疫治疗周期。Ipilimumab在使用4个周期后才能达到稳态,根据稳态浓度再调整给药剂量则不够及时。如果能够明确达稳态之前药物暴露与总体生存期的关系,就能确定早期血药水平是否可以指导剂量选择,及时调整治疗方案。

ICI量效关系复杂。除ipilimumab以外,大部分ICI目前并未建立明确的量效关系,也无确定的有效治疗浓度范围和最佳检测时间点。当利用CL的变化筛选应答者时,需要有明确的截断值来区分应答者与非应答者。

与所有的mAbs大分子药物一样,ICI弥散到肿瘤等外周组织的能力有限,因此使用ICI之后通过监测与循环受体完全占用相关的血浆水平,并不意味着肿瘤部位完全占用,从而疗效获益最大。此外,使用mAbs之后,会诱发机体产生抗药抗体(anti-drug antibodies, ADAs)。ADAs会影响药物的PK和PD特性,而且mAbs与ADAs结合后失去活性。已经有研究者在ICI的治疗中观察到ADAs的产生。

因此,设定ICI的治疗窗时应综合考虑各种因素。

可靠、快捷且经济的检测方法是临床应用的前提。目前mAbs常见的浓度测量方法有酶联免疫吸附法、均质迁移率测定、电化学发光免疫测定、液相色谱—串联质谱(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)。LC-MS/MS用于mAbs浓度测量时先要使用试剂盒对样本进行预处理。与TDM中常用的高效液相色谱分析相比,以上测定方法的成本较高,且目前TDM的检测费用均未纳入医保支付范围,一定程度限制了临床应用。

3 总结与展望

TDM在ICI个体化治疗中的临床价值日益凸显。基于TDM的PK参数可以作为生物标记物的补充用来指导抗癌治疗,尤其PD-1/PD-L1抑制剂CL的变化可以作为潜在的具有良好应答患者的生物标记物,早期识别最有可能对ICI有反应的患者,避免不必要的延长治疗和最终能够取得临床获益的患者早期终止治疗。对于具有明确量效关系的CTLA-4抑制剂,TDM指导下的剂量调整可帮助尽早达到有效治疗浓度,减少不良反应的发生。

为了提高患者依存性,减少患者出入院次数,节约治疗成本,目前已有医生尝试用纳武利尤单抗480mg q4w的方案替代说明书推荐的基于体重的3mg/kg q2w方案和240mg q2w的固定剂量方案,帕博利珠单抗的使用过程中出现了同样的现象。越来越多的研究者开始探索将ICI的给药间隔与剂量同时加倍,以观察疗效和不良反应是否与之前短间隔小剂量相当。考虑到ICI的疗效不会随剂量无限增加,有必要在TDM及PK-PD模型的辅助下探索最佳的给药间隔和剂量,推动更合理的药品规格设置,节约成本。此外,ICI应答者的CL会随时间下降,是否有必要随着给药周期的延长降低给药剂量仍需确定。未来需要设计更多的前瞻性随机对照研究来确定TDM对ICI的治疗获益。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:肿瘤预防与治疗,2021,34(10))

科普讲堂

正确使用阿达帕林凝胶，助你战痘事半功倍

在门诊，偶尔会有青春期前的儿童被诊断为痤疮，家长们一脸疑惑：

“痤疮不就是青春痘吗？这不是青春期出现的皮肤问题吗？TA 还是个宝宝啊？！”是的，痤疮是一种很常见的，累及毛囊、皮脂腺的慢性炎症性皮肤病，好发于青春期，俗称青春痘。但其实它可以出现在从小到老的任何年龄阶段。痘痘虽小，造成的困扰可不小，用对药物解决大烦恼。那么我们来一起了解一下阿达帕林凝胶这个外用“战痘神器”。

1、阿达帕林凝胶是什么？

阿达帕林是第三代维 A 酸类药物，有较强的抗炎和溶解粉刺作用，且可抑制角质形成，改善痤疮炎症后色素沉着和痤疮瘢痕等作用。它用于以粉刺、丘疹和脓疱为主要表现的轻中度寻常型痤疮的局部治疗，还可用于治疗面部、胸和背部的痤疮。与前两代维 A 酸相比，它耐受性高，稳定性好，是治疗痤疮的首选药物。可作为单独用药、联合用药和维持治疗用药。

2、如何使用？

涂抹时间：晚上睡前使用一次。使用步骤：清洗痤疮部位，先使用保湿产品，待皮肤干燥后，再使用阿达帕林凝胶。用量：可薄涂或点涂在痘痘处，不要厚涂。因为增加给药用量不会增强疗效或加快

起效速度，反而可能导致发红，脱屑或其他不适。首次使用，应该慢慢建立皮肤耐受：耳后小面积点涂，确定不刺激后，再涂于患处，确定不刺激后可大面积薄涂。

3、注意事项

- 使用期间要避免日晒，注意防紫外线，尽量不在白天使用。
- 使用时应避免接触眼，唇，口腔，鼻粘膜等黏膜组织，如不小心接触到，必须用温水洗净；使用后应清洁双手。
- 重度痤疮患者不推荐使用。
- 不用于皮肤破损处。
- 如果产生过敏或严重的刺激反应，不会自行消退，应暂停使用。
- 小于 12 周岁儿童不推荐使用。
- 妊娠期，哺乳期不推荐使用。
- 与其他维生素 A 酸类药物避免同时使用。
- 阿达帕林治疗 4~8 周后可初步有效，见效比较慢，要坚持使用 3~6 个月。

用药小贴士

每个人皮肤状况和痤疮情况不同，不可自行判断随意用药，一定要到正规医院寻求专业医生进行诊治。

药学部 刘书源 供稿

药学部 张胜男 审核

药物警戒

国家药监局关于修订玉屏风制剂说明书的公告

(2024 年第 42 号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对玉屏风制剂（含口服液、胶囊、颗粒、袋泡茶、丸、滴丸、软胶囊 7 种剂型）说明书中的【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、所有上述药品的上市许可持有人均应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照要求修订说明书（见附件），于 2024 年 7 月 7 日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标

签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师或患者合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益 / 风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应当严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

玉屏风制剂说明书修订要求

一、【不良反应】项应当包括

监测数据显示，本品可见以下不良反应报告：恶心、腹泻、呕吐、腹痛、口干、胃部不适、腹胀、便秘、反酸、腹部不适、食欲不振、口苦、皮疹、瘙痒、潮红、头晕、头痛、失眠、心悸、胸闷、过敏反应等。

二、【禁忌】项应当包括

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项应当包括

（一）非处方药说明书

1. 忌油腻、不易消化食物。
2. 本品宜饭前服用。
3. 感冒发热病人不宜服用。
4. 按照用法用量服用，高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等患者应当在医师指导下服用。

5. 孕妇、哺乳期妇女应当在医师指导下服用。

6. 服药二周症状无缓解应去医院就诊，服药期间症状加重者应当立即停药并去医院就诊。

7. 过敏体质者慎用。

8. 本品性状发生改变时禁止使用。

9. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

10. 如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

（二）处方药说明书

1. 忌油腻、不易消化食物。

2. 本品宜饭前服用。

3. 感冒发热病人不宜服用。

（三）辅料中含有蔗糖的说明书

辅料中含有蔗糖，且蔗糖日摄入量在 5 克以上

的，【注意事项】应当包括：本品含蔗糖，糖尿病患者慎用。

（注：如现行说明书的安全性内容更全面或更严格的，应当保留原内容。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订氨甲环酸注射制剂说明书的公告

（2024年第72号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药监局决定对氨甲环酸注射制剂（包括氨甲环酸注射液、注射用氨甲环酸和氨甲环酸氯化钠注射液）说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、所有上述药品的上市许可持有人均应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照附件要求修订说明书，于2024年9月12日前报省级药品监督管理部门或国家药品监督管理局药品审评中心备案。修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应当严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

氨甲环酸注射液、注射用氨甲环酸和氨甲环酸氯化钠注射液说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包括以下内容

上市后监测到氨甲环酸注射制剂（包括氨甲环酸注射液、注射用氨甲环酸、氨甲环酸氯化钠注射液）以下药品不良反应/事件报告（这些不良反应/事件来自于无法确定样本量的自发报告，难以准确估计其发生频率）：

胃肠系统：恶心、呕吐、腹部不适、腹胀、腹痛、腹泻、干呕、呃逆、胃食管反流、口干、嗝气、食欲减退、口腔感觉缺失、口腔感觉减退。

神经系统：头晕、眩晕、头痛、头部不适、感觉减退、震颤、晕厥、抽动。

全身性疾病及给药部位反应：寒战、发热、胸痛、疲劳、乏力、注射部位痛、注射部位瘙痒、注射部位肿胀。

皮肤及皮下组织：皮疹（荨麻疹、丘疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹）、瘙痒、红斑、多汗、冷汗、皮肤变色。

心脏器官：心悸、心慌、心律失常。

呼吸系统、胸及纵隔：呼吸急促、呼吸困难、窒息感、咳嗽。

免疫系统：超敏反应、类过敏反应、过敏性休克。

血管与淋巴管：潮红、苍白、低血压、静脉炎、静脉血栓形成。

眼器官：视物模糊、视觉损害、眼睑水肿。

精神病：烦躁不安。

二、【注意事项】项下应包括以下内容

上市后监测到本品有过敏性休克的病例报告，用药前应当仔细询问患者用药史和过敏史，用药过程中注意观察，一旦出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、

血压下降等症状和体征，应当立即停药并及时治疗。

三、【禁忌】项下应包括但不限于以下内容
对本品任何组成成份过敏者。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应当保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订氨茶碱注射剂说明书的公告

（2024年第73号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药监局决定对氨茶碱注射剂（包括氨茶碱注射液、氨茶碱氯化钠注射液和注射用氨茶碱）说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、所有上述药品的上市许可持有人均应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照附件要求修订说明书，于2024年9月12日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应当严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

氨茶碱注射液、氨茶碱氯化钠注射液和注射用氨茶碱说明书修订要求

一、增加以下警示语

本品在体内释放出茶碱并产生药理作用，茶碱在血清中的治疗浓度与发生毒性反应的浓度接近。某些生理条件、基础疾病、合并用药等因素可能降低血清茶碱清除率，增加毒性反应的发生风险，具有此类风险因素的患者应当慎用本品，如需使用应减少剂量，并监测茶碱血清浓度。快速性心律失常、高血压控制不良、心肌缺血、有癫痫或癫痫样发作病史等的患者慎用本品（详见【注意事项】【儿童用药】【老年用药】【药物相互作用】等）。

二、【不良反应】项应包含以下内容：

上市后监测发现氨茶碱注射剂有以下不良反

应（发生率未知）：

消化系统：恶心、呕吐、胃不适、腹痛、腹胀、腹泻、腹部不适、口干、反酸、打嗝、嗳气、烧心、食欲不振、胃肠道出血、肝功能异常

心脏及血管：心悸、心律失常（如窦性心动过速、室上性心动过速、心房颤动、室性早搏、心脏停搏）、心前区不适、口唇紫绀、血压升高、血压降低、面部潮红、面色苍白、静脉曲张

神经及精神：头晕、头痛、震颤、抽搐、麻木、锥体外系反应、语言障碍、嗜睡、失眠、意识模糊、意识丧失、惊厥、癫痫或癫痫样发作、烦躁、兴奋、易激惹、情绪不稳定、谵妄、幻觉、焦虑

全身性反应：寒战、发热、乏力、过敏反应、过敏样反应、过敏性休克

皮肤及皮下组织：皮疹（如荨麻疹、红斑疹、丘疹）、瘙痒、多汗、皮肤发红

呼吸系统：胸闷、呼吸困难、呼吸急促、气喘、咳嗽

泌尿系统：排尿困难、尿潴留、多尿

其他：高血糖症、低钾血症、电解质紊乱、视物模糊、视力异常、注射部位疼痛、局部红肿、耳鸣

三、【禁忌】项应包含以下内容：

对氨茶碱、茶碱及本品中任何其他成份（包括乙二胺）过敏者禁用。

四、【注意事项】项应当包含以下内容：

1. 本品在体内释放出茶碱并产生药理作用，茶碱在血清中的治疗浓度与发生毒性反应的浓度接近。一般来说，将平均血清茶碱浓度保持在 10 至 15 $\mu\text{g/ml}$ 之间，将最大限度降低严重不良事件发生风险，同时实现药物更多的治疗获益。临床用药应根据患者情况制定个性化给药方案，应用时控制输注速度，定期监测血清茶碱浓度，以保证最大疗效而不发生血药浓度过高的危险。一旦出现茶碱中毒症状应当停止用药，并及时采取相应的救治措施（见药物过量）。

2.1 岁以下儿童、老年人、急性肺水肿、充血性心力衰竭、肺心病、发热（ $\geq 39^\circ\text{C}$ 持续 24 小时以上，或温度低于 39°C 持续更长时间）、甲状腺功能减退、肝病（如肝硬化、急性肝炎）、脓毒症伴多器官衰竭、休克、戒烟等风险因素可能降低茶碱清除率（见药代动力学）。对于存在上述风险因素的患者应慎用本品；如需使用，应当注意减少药量，降低输注速度，并监测茶碱血清浓度。

3. 茶碱进入血液循环后与血浆蛋白结合，游离的茶碱主要分布于体液中，体脂中也有少量分布。茶碱分布容积的增加主要是由血浆蛋白结合的减少造成，且主要发生于早产儿、肝硬化患者、酸血症、老年人和妊娠晚期妇女中。对于低血浆蛋白结合率患者，使用本品需谨慎，应当监测血清茶碱浓度并调整剂量，推荐血清茶碱浓度控制在 6–12 $\mu\text{g/ml}$ 范围内。

4. 茶碱可致心律失常和（或）使原有的心律失常加重，快速性心律失常患者慎用本品，如需使用，应当密切监测患者心率或节律的任何改变。

5. 高血压控制不良、心肌缺血、有癫痫或癫痫样发作病史、非活动性消化道溃疡患者慎用本品。

6. 本品不宜静脉推注，应缓慢静脉输注。本品不应与其他药物在输液器中混合使用。联合用药时，两组药物之间应当规范冲管或更换输液管。

7. 茶碱可与多种药物发生相互作用（见药物相互作用）。合并使用与茶碱存在相互作用的药品需谨慎，应当考虑调整氨茶碱用药剂量及监测茶碱血清浓度。

五、【儿童用药】项修订为：

新生儿茶碱清除率非常低，不宜使用本品。

由于 1 岁以下儿童的茶碱代谢途径尚未成熟，应当慎用本品；如需使用，应当谨慎选择剂量并严格监测茶碱血清浓度。

茶碱清除率在新生儿至青少年这一年龄范围内的变化很大（见药代动力学），所以在为儿童选择用药剂量和静脉输注速度时应当非常谨慎。

六、【老年用药】项修订为：

老年患者在接受茶碱治疗后比年轻患者更易出现毒性反应。60 岁以上患者茶碱清除率降低（见药代动力学），导致在推荐剂量下茶碱血清浓度升高。老年人的蛋白结合率可能会降低，导致具有药理活性的游离茶碱的浓度占总茶碱浓度的比例增大。

60 岁以上老年患者慎用本品，如需使用，应当减少剂量，并监测茶碱血清浓度。

七、【孕妇及哺乳期妇女用药】项修订为：

尚未对孕妇开展充足且对照良好的研究。

本品可通过胎盘屏障，也能分泌入乳汁，可能在哺乳期引起婴儿轻微的不良反应。除非母体茶碱血清浓度达到中毒浓度，通常婴儿产生严重不良反应的可能性很小。

孕妇、产妇及哺乳期妇女慎用本品。

八、【药物相互作用】项应包含以下内容：

下表列出了可能与茶碱产生具有临床意义的药效学或药代动力学相互作用的药物，尚未列入的不代表其与茶碱不会发生相互作用。

表 可能与茶碱发生具有临床意义的相互作用的药物

药物	相互作用的类型	效应 *
腺苷	茶碱阻断腺苷受体。	可能需要更高剂量的腺苷才能达到预期效果。
酒精	单次大剂量酒精（3ml/kg 威士忌）可在长达 24 小时内降低茶碱清除率。	增加 30%
别嘌醇	在别嘌醇剂量 $\geq 600\text{mg/天}$ 时降低茶碱清除率。	增加 25%
氨鲁米特	通过降低微粒体酶活性增加茶碱清除率。	降低 25%
卡马西平	与氨鲁米特类似。	降低 30%
西咪替丁	通过抑制细胞色素 P450 1A2 降低茶碱清除率。	增加 70%
环丙沙星	与西咪替丁类似。	增加 40%
克拉霉素	与红霉素类似。	增加 25%
地西洋	苯二氮草类药物可增加中枢神经系统腺苷（一种强效的中枢神经系统抑制剂）的浓度，而茶碱可阻断腺苷受体。	可能需要给予更高剂量的地西洋才能达到所需的镇静水平。 停用茶碱而不减少地西洋剂量可能会导致呼吸抑制。
双硫仑	通过抑制羟基化和脱甲基化作用来降低茶碱清除率。	增加 50%
依诺沙星	与西咪替丁类似。	增加 300%
麻黄碱	中枢神经系统协同效应。	增加恶心、神经过敏和失眠症的发作频率。
红霉素	红霉素代谢物可通过抑制细胞色素 P450 3A3 来降低茶碱清除率。	增加 35%。红霉素稳态血清浓度的降低量类似。
雌激素	含雌激素的口服避孕药会以剂量依赖性方式降低茶碱清除率。 黄体酮对茶碱清除率的影响尚未知。	增加 30%
氟西洋	与地西洋类似。	与地西洋类似。
氟伏沙明	与西咪替丁类似。	与西咪替丁类似。
氟烷（halothane）	氟烷可使心肌对儿茶酚胺敏感，茶碱可增强内源性儿茶酚胺的释放。	增加室性心律失常风险。
干扰素，重组人 α -A	降低茶碱清除率。	增加 100%
异丙肾上腺素（静脉注射）	增加茶碱清除率。	降低 20%
氯胺酮	药理学相互作用	可能会降低茶碱癫痫发作阈值。
锂	茶碱可增加肾脏的锂清除率。	达到血清治疗浓度所需的锂剂量平均增加 60%。
劳拉西洋	与地西洋类似。	与地西洋类似。
氨甲喋呤（MTX）	降低茶碱清除率。	给予低剂量 MTX 后增加 20%，给予更高剂量 MTX 后的效果更强。
美西律	与双硫仑类似。	增加 80%
咪达唑仑	与地西洋类似。	与地西洋类似。
莫雷西嗪	增加茶碱的清除率。	降低 25%
泮库溴铵	茶碱可拮抗非去极化神经肌肉阻滞效应；这可能是由磷酸二酯酶的抑制作用所致。	可能需要给予更高剂量的泮库溴铵才能达到神经肌肉阻滞效果。
己酮可可碱	降低茶碱清除率。	增加 30%

药物警戒

药物	相互作用的类型	效应 *
苯巴比妥	与氨基米特类似。	同时给予苯巴比妥两周后降低 25%。
苯妥英	苯妥英通过增强微粒体酶的活性来增加茶碱清除率。茶碱可降低苯妥英的吸收。	血清中的茶碱和苯妥英浓度会降低约 40%。
普罗帕酮	降低茶碱清除率及药理学相互作用。	增加 40%。β 2 阻滞效果可能会降低茶碱的功效。
普萘洛尔	与西咪替丁类似及药理学相互作用。	增加 100%。β 2 阻滞效果可能会降低茶碱的功效。
利福平	通过增强细胞色素 P450 1A2 和 3A3 的活性来增加茶碱清除率。	降低 20–40%
Sulfipyrazone	通过增强脱甲基化和羟基化作用来增加茶碱的清除率。降低茶碱肾清除率。	降低 20%
Tacrine	与西咪替丁类似，还会增加茶碱肾清除率。	增加 90%
Thiabendazole	降低茶碱清除率。	增加 190%
噻氯匹定	降低茶碱清除率。	增加 60%
Troleandomycin	与红霉素类似。	根据 Troleandomycin 剂量增加 33–100%
维拉帕米	与双硫仑类似。	增加 20%

* 对茶碱稳态浓度的平均效应或药物相互作用的其他临床效应。个别患者的血清茶碱浓度变化可能大于所列数值。

九、【药物过量】项应当包括以下内容：

茶碱过量的时间和模式显著影响其毒性的临床表现，治疗方法和结果。常见的表现有两种：

1. 急性过量，即输注过量或维持过高的输注速度不超过 24 小时；

2. 慢性过量，即维持过高的输注速度超过 24 小时。

一般来说，急性过量的患者比慢性过量的患者出现癫痫发作的可能性更小，除非血清茶碱浓度峰值大于 100 μg/ml。慢性过量用药后，当血清茶碱

浓度大于 30 μg/ml 时，可能发生全身性癫痫发作，危及生命的心律失常和死亡。慢性过量用药后的毒性严重程度与患者的年龄相关程度高于茶碱浓度，大于 60 岁的患者在慢性过量用药后发生严重毒性和死亡的可能性最高。先前存在或并发的疾病也可显著增加患者对特定毒性表现的易感性，例如，与没有基础疾病的患者相比，神经系统疾病患者癫痫发作的风险增加，心脏病患者在给定的血清茶碱浓度下发生心律失常的风险增加。

根据过量用药的情况，下表列出了口服茶碱过量后报告的毒性表现及频率。

表 有茶碱毒性症状或体征的患者频率 *

症状 / 体征	急性过量 (单次大剂量用药)		慢性过量 (多次过量用药)	
	研究 1 (n=157)	研究 2 (n=14)	研究 1 (n=92)	研究 2 (n=102)
无症状	NR**	0	NR**	6
胃肠道				
呕吐	73	93	30	61
腹痛	NR**	21	NR**	12
腹泻	NR**	0	NR**	14
呕血	NR**	0	NR**	2
代谢 / 其他				
低钾血症	85	79	44	43
高血糖	98	NR**	18	NR**

症状 / 体征	急性过量 (单次大剂量用药)		慢性过量 (多次过量用药)	
	研究 1 (n=157)	研究 2 (n=14)	研究 1 (n=92)	研究 2 (n=102)
酸 / 碱紊乱	34	21	9	5
横纹肌溶解	NR**	7	NR**	0
心血管				
窦性心动过速	100	86	100	62
其他室上性心动过速	2	21	12	14
室性早搏	3	21	10	19
心房颤动或扑动	1	NR**	12	NR**
多源性房性心动过速	0	NR**	2	NR**
血流动力学不稳定的室性心律失常	7	14	40	0
低血压 / 休克	NR**	21	NR**	8
神经系统				
紧张	NR**	64	NR**	21
震颤	38	29	16	14
定向障碍	NR**	7	NR**	11
癫痫发作	5	14	14	5
死亡	3	21	10	4

* 这些数据来自国外两项研究，其中患者血清茶碱浓度 $>30 \mu\text{g/ml}$ 。第一项研究（研究 #1 – Shanon, Ann Intern Med 1993;119:1161–67）前瞻性收集了 249 例茶碱毒性反应病历的数据，这些数据来源于区域毒物咨询中心。第二项研究（研究 #2 – Sessler, Am J Med 1990;88:567–76）回顾分析了三个急诊部门 6000 份血清茶碱浓度测定样本中的 116 例血清茶碱浓度 $>30 \mu\text{g/ml}$ 的病例临床资料。这两项研究的茶碱毒性发生率的差异可能反映了研究设计的结果（例如，在研究 #1 中，48% 的患者有急性毒性，而在研究 #2 中只有 10%）和报告结果的不同方法。

NR**= 未以类似方式报告。

茶碱中毒的其他表现包括血清钙、肌酸激酶、肌红蛋白和白细胞计数增加，血清磷酸盐和镁减少、急性心肌梗死和阻塞性尿路病患者发生尿潴留。

与血清茶碱浓度 $>30 \mu\text{g/ml}$ 相关的癫痫发作通常对抗惊厥治疗有抵抗力，如果不迅速控制，可能导致不可逆的脑损伤。茶碱中毒致死最常见于长期全身性癫痫发作或顽固性心律失常导致血流动力学损害后引起的心肺骤停和 / 或缺氧性脑病。

药物过量处理：

对有茶碱过量症状或在静脉注射茶碱时血清茶碱浓度 $>30 \mu\text{g/ml}$ 的患者的一般性建议。

1. 停止茶碱输注。
2. 提供支持性护理，建立静脉通路、维持呼吸道通畅和心电图监测。
3. 癫痫发作的治疗：由于茶碱诱发癫痫的发病率和死亡率较高，治疗应当迅速，尽早控制发作，及时处理并发症。

十、【药代动力学】项应包含以下内容：

特殊人群

老年人：与健康青壮年相比，健康老年人的茶碱清除率可平均降低 30%。

儿童：新生儿的茶碱清除率非常低。茶碱清除率在 1 岁时达到最大值，在 9 岁前时保持相对稳定，此后缓慢降低，16 岁左右降低约 50% 至成人水平。茶碱在新生儿体内约 50% 以原型通过肾脏排泄，而 3 月龄以上儿童及成人约为 10%。

性别：不同性别患者的茶碱清除率差异相对较小，且不太可能具有临床意义。但据报道，月经周期第 20 天和妊娠晚期妇女的茶碱清除率显著降低。

种族：尚未研究不同种族之间的茶碱药代动力学差异。

肾功能不全：对于3月龄以上儿童及成人，仅少部分（即10%）茶碱剂量以原型随尿液排出。由于以原型随尿液排出的茶碱剂量较少，即使是终末期肾病茶碱的活性代谢物（即咖啡因、3-甲基黄嘌呤）也不会蓄积至具有临床意义的水平，所以对于肾功能不全的成人和3月龄以上儿童，无需调整剂量。相比之下，新生儿体内约50%的茶碱剂量是以原型随尿液排出的。

肝功能不全：对于肝功能不全（如肝硬化、急性肝炎、胆汁淤积）患者，其茶碱清除率会降低50%或更多。

充血性心力衰竭：对于充血性心力衰竭患者，其茶碱清除率会降低50%或更多。充血性心力衰竭患者体内茶碱清除率降低的程度似乎与心脏疾病的严重程度直接相关。由于茶碱清除率与肝血流量无关，所以清除率降低似乎是因肝细胞功能受损而非灌注下降所致。

吸烟者：吸食烟草和大麻似乎通过诱导代谢途径，从而提高茶碱清除率。与非吸烟受试者相比，青壮年吸烟者的茶碱清除率会升高约50%，而老年吸烟者会升高约80%。被动吸烟也会使茶碱清除率增加高达50%。戒烟一周会使茶碱清除率降低约40%。尼古丁咀嚼胶对茶碱清除率无影响。

发热：任何潜在原因导致的发热都会降低茶碱清除率。发热的程度和持续时间可能与茶碱清除率

的降低程度直接相关。尚缺乏精确的数据，但可能需要体温达到39℃并持续至少24小时才能使茶碱血清浓度的升高具有临床意义。

其他：与茶碱清除率减少有关的其他因素还包括脓毒症伴多器官功能衰竭、甲状腺功能减退等。与茶碱清除率升高有关的其他因素包括甲状腺功能亢进和囊性纤维化。

注：

1. 原说明书【注意事项】“肾功能或肝功能不全的患者，年龄超过55岁，特别是男性和伴发慢性肺部疾病的患者，任何原因引起的心功能不全患者，持续发热患者。使用某些药物的患者及茶碱清除率减低者，血清茶碱浓度的维持时间往往显著延长。应当酌情调整用药剂量或延长用药间隔时间”及“急性肺水肿、发热、甲状腺功能减退、败血症伴多器官衰竭、休克、戒烟等风险因素可能降低茶碱清除率。如果存在这些风险因素且输注率未适当降低，则可能会产生致命性的重度茶碱毒性。因此对于存在上述风险因素的患者，须慎重考虑茶碱使用的益处与风险，并重点监测茶碱血浆浓度。”合并修改为上述【注意事项】第2条。

2. 如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应当保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修改。

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订小儿止咳糖浆 非处方药说明书的公告

（2024年第73号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对小儿止咳糖浆非处方药说明书中的【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、所有上述药品的上市许可持有人均应当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照要求修订说明书（见附件），于2024年9月20日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修

订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师或患者合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说

明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应当严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

小儿止咳糖浆非处方药说明书修订要求

一、【不良反应】应该包括

监测数据显示，本品可见以下不良反应报告：呕吐、恶心、腹泻、腹胀、腹痛、腹部不适、食欲减退、瘙痒、皮疹、红斑、荨麻疹、斑丘疹、嗜睡、头晕、头痛、口干、潮红、眼睑水肿、呼吸急促、过敏反应等。

二、【禁忌】应该包括

1. 肝肾功能严重损害，尤其是肝昏迷、肾功能衰竭、尿毒症者禁用。
2. 镰状细胞贫血患者及代谢性酸中毒患者禁用。
3. 对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】修订为

1. 忌食生冷辛辣食物。
2. 两岁以下儿童应当在医师指导下服用。
3. 本品含氯化铵。肝肾功能异常者慎用；消化

性溃疡患者应当在医师指导下服用。

4. 本品含氯化铵，不宜超量服用，不宜久服。
5. 高血压、心脏病等患者慎用。
6. 本品含蔗糖，糖尿病患儿慎用，且应当在医师指导下服用。
7. 服药3天症状无改善，或症状加重，或出现新的症状，应当去医院就诊。
8. 过敏体质者慎用。
9. 本品性状发生改变时禁止使用。
10. 儿童必须在成人监护下使用。
11. 请将本品放在儿童不能接触的地方。
12. 如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

（注：如现行说明书的安全性内容更全面或更严格的，应当保留原内容。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

加拿大警示3岁以下儿童使用碘造影剂存在甲状腺功能减退症的潜在风险

加拿大卫生部警示3岁以下儿童使用碘造影剂（ICM）产品存在甲状腺功能减退症（一种甲状腺激素分泌减少的疾病）的潜在风险。

关键信息

加拿大卫生部通过安全审查得出结论，3岁以下儿童使用碘造影剂（ICM）产品存在甲状腺功能

减退症的潜在风险。伴有年龄较小、出生体重极低、早产以及患有心脏病或其他疾病（例如入住重症监护病房）等因素的患者使用ICM产品后出现甲状腺功能减退症的风险较高。

加拿大卫生部审查了使用ICM产品（也称为医学成像染料或造影剂）导致甲状腺功能减退的潜

在风险,这些产品获准用于X射线或其他成像检查,以便更容易观察血管和器官。美国标签的更新触发了此次安全审查。

加拿大卫生部将与生产商合作,更新所有 ICM 产品的加拿大产品专论(CPM)中的产品安全信息,提供更多关于甲状腺功能减退症风险的信息,以及针对3岁以下儿童的监测建议。加拿大卫生部还将通过“健康产品信息观察”向医疗保健专业人员通报此更新信息。

概述

2017年,加拿大卫生部审查了儿童和成人使用 ICM 产品导致短暂性(暂时性)或永久性甲状腺功能减退症的潜在风险。该部门得出的结论认为,在某些患者(主要是1岁以下婴儿)中使用这些产品存在罕见的甲状腺功能减退症的风险。所有经过审查的 ICM 产品的 CPM 均已更新,以纳入上述风险。

自2017年以来,又发表了评估这种风险的新研究。2023年,加拿大卫生部审查了这些新研究以及此前发表在医学文献中的研究,这些研究评估了接触 ICM 产品的3岁以下儿童患甲状腺功能减退症的潜在风险。此次安全性审查是由美国针对3岁或以下儿童的标签更新引发的。

幼儿甲状腺功能减退症可能对神经(大脑)和认知(儿童思考和理解)发育有害。

加拿大的使用情况

碘造影剂产品,也称为医学成像染料或造影剂,被授权用于X射线或其他成像检查,以便更容易地看到血管和器官。

碘造影剂产品在加拿大销售已有50多年的历史。目前市场上有8种 ICM 产品销售,品牌名称如下:Cysto Conray II、Gastrografin、Isovue、Lipiodol Ultra Fluid、Omnipaque、Optiray、Ultravist 和 Visipaque。

安全审查结果

加拿大卫生部审查了从加拿大警戒数据库、国

际数据库和科学文献中搜索到的信息。

在进行审查时,加拿大卫生部尚未收到任何与儿童使用 ICM 产品有关的甲状腺功能减退症的加拿大报告。

加拿大卫生部审查了科学文献中发表的18篇文章,包括自2017年审查以来发表的2项研究,这些研究是在更多的儿童群体中进行的。总体而言,审查的证据有限,但表明3岁以下儿童甲状腺功能减退与接触 ICM 之间存在关联。这些研究中的大多数病例报告称,甲状腺功能减退是暂时的,无需治疗。

研究发现,具有以下风险因素的3岁以下儿童甲状腺功能减退症发病率较高:出生体重极低、早产、患有心脏疾病和其他疾病(如入住重症监护病房)。

结论和行动

加拿大卫生部对现有信息的审查得出的结论是,在3岁以下儿童中使用 ICM 产品存在甲状腺功能减退症的潜在风险。年龄较小、出生体重极低、早产、患有心脏疾病和其他疾病(如入住重症监护病房)接触 ICM 产品后发生甲状腺功能减退症的风险较高。

尽管现有证据有限,但对3岁以下儿童认知和神经发育的严重性和终生影响值得采取预防措施。

加拿大卫生部将与生产商合作,更新所有 ICM 产品的 CPM,提供有关3岁以下儿童甲状腺功能减退症风险的更多信息,并建议根据幼儿的风险因素对其进行监测。

加拿大卫生部还将通过“健康产品信息观察”通讯向医疗保健专业人员通报此更新信息。

加拿大卫生部鼓励患者和医疗保健专业人员向加拿大警戒计划报告与使用 ICM 产品和其他健康产品有关的任何副作用。

加拿大卫生部将继续监测涉及 ICM 产品的安全信息,就像加拿大市场上的所有健康产品一样,以识别和评估潜在的危害。如果发现新的健康风险,加拿大卫生部将采取适当和及时的行动。

(文章来源:国家药品监督管理局药品评价中心)

美国警告左乙拉西坦和氯巴占引起嗜酸性粒细胞增多和系统症状的风险

2024年第2期《世界卫生组织药物通讯》(WHO pharmaceuticals newsletter)报道了美国食品药品监督管理局(FDA)发布的左乙拉西坦和氯巴占引起嗜酸性粒细胞增多和系统症状(DRESS)风险的信息。DRESS是一种罕见但严重的不良反应,开始可能表现为皮疹,但会迅速发展,引起内脏损伤甚至死亡,需要住院治疗,如果不迅速诊断和治疗,可能会危及生命。左乙拉西坦被批准单独或与其他药物联合使用,用于控制成人和儿童某些类型的癫痫症状,例如局部癫痫发作、肌阵挛发作或强直阵挛发作。氯巴占是一种苯二氮?类药物,用于与其他药物联合使用控制成人和2岁及以上儿童的癫痫发作,这些儿童患有一种特殊的严重癫痫,称为Lennox-Gastaut综合征。

美国FDA对累积的数据审查发现,全球儿童和成人中存在32例左乙拉西坦和10例氯巴占相关DRESS严重病例,这些病例中大多数患者需要住院并接受药物治疗,两名使用左乙拉西坦治疗的患者死亡。这些病例仅来自向美国FDA提交的报告和检索到的医学文献,因此有可能存在我们不知道

的其他病例。基于病例中患者使用药品后不良反应发生的时间和顺序,FDA确信有合理的证据来证明左乙拉西坦和氯巴占与DRESS的相关性。在大多提供停药信息的病例中,DRESS症状均有所改善。

FDA要求制药商在处方信息及针对患者和护理人员的用药指南中增加有关DRESS的警告信息。左乙拉西坦和氯巴占的警告将包括以下内容:即使未见皮疹,也可能出现DRESS的早期症状,如发热或淋巴结肿大,这与这些药物发生的其他严重皮肤反应不同,其他严重皮肤反应早期会出现皮疹,包括史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)。

FDA称DRESS可能在开始服药后2-8周出现,症状和程度差异很大。医生在开具左乙拉西坦或氯巴占处方时,应告知患者发生DRESS的风险。医务人员应该意识到及时发现和早期治疗对于改善DRESS预后和降低死亡率的重要性。患者如果怀疑发生DRESS,应停用左乙拉西坦或氯巴占并立即就诊。

(文章来源:国家药品监督管理局药品评价中心)

欧盟修订阿扎胞苷说明书提示皮肤血管炎风险

2024年第2期《世界卫生组织药物通讯》(WHO pharmaceuticals newsletter)报道了欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)建议更新阿扎胞苷注射剂说明书的信息。

阿扎胞苷是一种癌症化疗药物,适用于治疗骨髓增生异常综合征和慢性粒-单核细胞白血病。阿扎胞苷有口服制剂和注射剂,其中注射剂需进行

药品说明书安全更新。

PRAC评估了EudraVigilance(欧盟药物疑似不良反应信息系统)和文献中的证据后,认为阿扎胞苷注射剂与皮肤血管炎之间可能存在因果关系,建议对阿扎胞苷注射剂说明书进行更新,以包括皮肤血管炎(可能导致皮疹的皮肤血管炎症)的风险信息。

(文章来源:国家药品监督管理局药品评价中心)