

新型冠状病毒肺炎免疫治疗药物托珠单抗的回顾分析与药学监护

李婵娟, 安 薇, 龙 芳, 田 莹, 郑 娟, 张明伟*

江汉大学附属湖北省第三人民医院 药学部, 湖北 武汉 430033

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球蔓延,引起世界各国高度关注。其传染性强、危害大,目前尚无确切有效的抗病毒药物。国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,其中首次提出了托珠单抗免疫治疗方案。检索国内外托珠单抗治疗免疫系统疾病的论文,分析托珠单抗用于治疗COVID-19重症和危重症的有效性,并从安全性角度出发,介绍诊疗方案的药物相互作用、特殊人群用药、不良反应及用药注意事项,可为COVID-19重型及危重型患者的治疗提供用药参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19);托珠单抗;免疫治疗;药学监护

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1701-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.005

Restrospective analysis and pharmaceutical care of immunotherapeutic drug tocilizumab for COVID-19

LI Chanjuan, AN Wei, LONG Fang, TIAN Ying, ZHENG Juan, ZHANG Mingwei

Department of Pharmacy, Hubei No. 3 People's Hospital, Wuhan 430033, China

Abstract: Since December 2019, COVID-19 had spread many countries, attracting high attention from the world. Its infectivity is strong, harm is big, at present there is no definite effective antiviral drug. Recently, the national health commission released the latest "new coronavirus pneumonia diagnosis and treatment program (trial seventh edition)", which for the first time proposed immunotherapy program based on Tocilizumab (TCZ). In this paper, firstly, a review of articles on the treatment of immune system diseases with TCZ at home and abroad was conducted to analyze the effectiveness of TCZ in the treatment of severe and critical COVID-19. Then, from the safety point of view, the drug interactions, drug use in special population, adverse reactions and medication precautions were presented in detail, which can be used as a medication reference for the treatment of COVID-19 severe and critical patients.

Key words: COVID-19; tocilizumab; immunological therapy; pharmaceutical care

2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在世界范围内迅速传播,2020年3月3日,国家卫生健康委员会(以下简称卫健委)发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(以下简称诊疗方案)^[1]。托珠单抗作为免疫治疗药物,首次出现在诊疗方案中,并推荐试用于白介素(IL)-6水平升高的双肺广泛病变者及重型患者。实验室检查发现,COVID-19患者的免疫学特征发生了变化,如患者淋巴细胞数量、比例均减少^[2],中性粒细胞数量增加,部分炎性细胞因子如IL-6出现表达上调等^[3]。

托珠单抗是一种重组人源化抗人IL-6受体单克隆抗体,本文首先综述了托珠单抗的适应症、用法用量及典型临床应用;其次从免疫学角度分析了托珠单抗在治疗COVID-19重型及危重型患者时的有效性;最后详细给出了这种治疗方案的药物相互作用、特殊人群用药、不良反应及用药注意事项等监护要点,为COVID-19重型及危重型患者的治疗提供了用药参考。

1 托珠单抗的药物作用机制与用法

托珠单抗是免疫球蛋白(Ig)G1亚型的重组人

收稿日期: 2020-03-15

基金项目: 湖北省卫生健康委员会(WJ2019F170)

第一作者: 李婵娟(1983—),女,主管药师,硕士,从事医院药学研究。E-mail: 11617238@qq.com

*通信作者: 张明伟(1970—),女,主任药师,学士,从事医院药学研究。E-mail: 331846690@qq.com

源化抗人IL-6受体单克隆抗体,能特异性结合可溶性及膜结合的IL-6受体(sIL-6R和mIL-6R),抑制sIL-6R和mIL-6R介导的信号转导^[4-5]。IL-6是一个多功能细胞因子,由多种类型的细胞产生,具有局部的旁分泌功能,可调节全身的生理和病理过程,如诱导分泌免疫球蛋白,激活T细胞,诱导分泌肝脏急性反应蛋白及刺激红细胞生成^[6-7]。美国FDA于2010年1月8日批准新单抗托珠单抗注射剂治疗中度至严重活动性类风湿性关节炎。已有临床研究表明,托珠单抗可使C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)及血清淀粉样蛋白A水平快速下降,同时,托珠单抗通过降低IL-6刺激的铁调素的生成,使铁の利用度升高,从而提高血红蛋白水平。截止目前,托珠单抗已应用于类风湿性关节炎、幼年型全身特发性关节炎、难治性成人斯蒂尔病、视神经脊髓炎谱系疾病等^[8-11]。

托珠单抗的典型用法用量如下:①当治疗对抗风湿药物(DMARDs)应答不足的中到重度活动性类风湿性关节炎的成年患者时,推荐剂量8 mg/kg,每4周静脉滴注1次,可与甲氨蝶呤(MTX)或其它DMARDs药物联用。当出现肝酶异常、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低时,可将剂量减至4 mg/kg;②当治疗经非甾体抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素治疗应答不足的2岁或以上儿童的活动性全身型幼年特发性关节炎(sJIA)时,可作为单药治疗(对MTX不耐受或不宜接受MTX治疗)或者与MTX联合使用。推荐每2周静脉滴注1次,建议托珠单抗静脉滴注时间在1 h以上。

依据《诊疗方案》,托珠单抗可用于COVID-19中双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测IL-6水平升高者。首次剂量4~8 mg/kg,推荐剂量400 mg、0.9%生理盐水稀释至100 mL,输注时间大于1 h^[1]。

2 COVID-19重型及危重型患者的病理机制

根据前述托珠单抗的药效原理,其在抑制IL-6生物学活性、诱导分泌免疫球蛋白、激活T细胞等方面具有明显效果。在《诊疗方案》中,外周血炎症因子水平(如IL-6、CRP)进行性上升,是COVID-19重型和危重型成人患者的一种重要预警指标^[1]。因此,从原理上,可以认为托珠单抗对治疗重型和危重型患者具有有效性。

COVID-19重型患者的临床表现有:发热、干咳,逐渐出现气短、呼吸困难,患者肺部CT影像学特征是双肺呈弥漫性病变^[12]。免疫学分析表明,该

类患者淋巴细胞总数明显下降,IL-6、IL-10和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性细胞因子数量增加,导致免疫系统紊乱^[1]。其病理可总结为:肺部免疫细胞过度活化产生大量炎性细胞因子,这些炎性细胞因子募集更多免疫细胞浸润到感染部位,并聚集大量组织液,从而阻塞肺泡与毛细血管的气体交换,引发急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)。

COVID-19危重型患者的临床表现有:持续发热、需呼吸机维持生存,患者肺部CT影像学特征显示为“白肺”^[12]。免疫学分析表明,这类患者淋巴细胞数量持续下降,中性粒细胞数量、D-二聚体、血尿素和肌酐水平持续升高,从而引发炎性细胞因子风暴^[13]。其病理可总结为:因感染、药物或自身疾病引起免疫系统过度激活,导致细胞因子风暴,从而极易引发患者在极短时间内多器官衰竭甚至死亡^[14]。

近期国内多个团队的研究成果表明:通过增加细胞因子检测,根据检测结果采取免疫治疗方案,可有效阻止或抑制细胞因子风暴,改善重型和危重型患者的症状。Zhou等^[15]发现,IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-2R等是引发COVID-19肺炎出现细胞因子风暴的重要细胞因子,通过抗体试验证明了IL-6R抗体在应对COVID-19时具有较好疗效。

3 托珠单抗用药监护要点

3.1 药物相互作用

体外试验数据表明,IL-6可降低多种细胞色素P450(CYP450)同工酶(包括CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)的mRNA表达水平,通过与临床相关浓度的托珠单抗共同培养可逆转这种表达水平的下降。相应地,使用托珠单抗治疗的类风湿性关节炎患者可抑制IL-6信号传导,使CYP450活性恢复至较高水平,高于不使用托珠单抗治疗的患者,结果导致CYP450底物药物的代谢增加。托珠单抗对CYP2C8或转运蛋白(如P-糖蛋白)的作用未知。由此可知,托珠单抗对治疗指数窄、需进行个体化剂量调整的CYP450底物药物可能有临床相关性。使用这类药物治疗的患者在开始托珠单抗治疗时,应对其药效(如华法林)或药物浓度(环孢素或茶碱)进行治疗监测,需要时进行个体化剂量调整。当托珠单抗与不能降低疗效的药物(如口服避孕药)合并用药时应慎重。

3.2 特殊人群用药

轻度肾功能损伤患者无需调整剂量,尚未在中度至重度肝肾功能损伤患者中研究托珠单抗的用药情况。

在接受托珠单抗治疗的I~V期临床研究中,2 644例患者共有435例类风湿关节炎患者年龄在65岁以上。使用托珠单抗的严重感染率在65岁及以上的患者高于年龄低于65岁的患者,因此老年人治疗时应慎重。在2岁以下儿童中的疗效和安全性尚未确立。

1项在猴中进行的实验显示,其无潜在致畸作用,但在大剂量使用时可增加自然流产/死胎的危险。有关人类的相关性数据不详。除非有明确的医学需要,在孕妇中不应使用托珠单抗。

尚不清楚托珠单抗是否通过乳汁分泌。虽然可以在母乳中检测到用同位素标记的内源性免疫球蛋白,但是由于托珠单抗在消化系统中快速降解,所以托珠单抗不太可能通过哺乳被吸收。判断是否继续/终止哺乳或是继续/终止托珠单抗治疗,需要权衡母乳喂养对婴儿及托珠单抗治疗对哺乳妇女之间的利弊。

3.3 药物不良反应

目前,托珠单抗的不良反应主要为感染风险、肝功能异常及血脂紊乱。托珠单抗的5项III期双盲对照试验及其延长期的安全性研究提示托珠单抗会增加患者感染风险。同时,对照试验显示,使用托珠单抗会导致患者血液学异常,托珠单抗会降低患者中性粒细胞计数及血小板计数,并导致患者肝酶升高及血脂参数(总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、三酰甘油)升高。

2019年7月17日,英国药品和健康产品管理局(MHRA)发布信息^[16],警示已有报告使用托珠单抗治疗出现严重肝损伤的病例,包括急性肝衰竭、肝炎和黄疸。托珠单抗会引起暂时或间歇性的轻度至中度肝转氨酶升高,当与潜在的肝毒性药物(例如MTX)联合使用时,发生率会增加。这些病例出现在开始治疗2周到使用5年以上,以上患者中,中位潜伏期为98 d。MHRA建议开始托珠单抗治疗之前,应先检查丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的水平,并在治疗的前6个月每4~8周监测1次。根据当前的说明书信息,ALT或AST高于正常上限(ULN)1.5倍的患者应慎用托珠单抗治疗,ALT或AST水平高于ULN 5倍的患者不建议使用托珠单抗治疗。但托珠单抗造成严重肝损伤

的病例是少见的,在批准的适应症中,托珠单抗的获益仍大于风险。

托珠单抗其他不良反应:有研究报道了3例多发性大动脉炎患者应用托珠单抗治疗后发生的疼痛反应^[17],经过大剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗失败后换用托珠单抗治疗,3例患者在首次托珠单抗输注后均出现了疼痛症状,疼痛的严重程度相似,呈持续性剧烈疼痛,影响睡眠,口服阿片类止痛药或非甾体消炎药对症处理后疼痛可得到一定程度的控制,但未完全缓解,若不加用止痛药物对症治疗并延迟下一次输注,则该疼痛持续10~30 d后可逐渐自行缓解。此外,还有研究报道一名神经皮肤关节综合征幼儿输注托珠单抗后发生过敏反应^[18],停止输液后,过敏反应好转。

4 托珠单抗用药注意事项

依据托珠单抗的药品说明书,其用药注意事项主要包括以下12点:

(1)对感染活动期(包括局部感染)患者不得给予托珠单抗。①慢性或复发性感染,②暴露于结核病,③有严重或机会性感染史、居住地或到地方性结核病或地方性真菌病地区旅行,④患有可使其易感的基础病的患者,在开始托珠单抗治疗前应进行风险评估。

(2)憩室炎并发症:对于既往有肠溃疡或憩室炎病史的患者,若出现潜在憩室炎并发症的征象(如腹痛),应立即进行检查——早期诊断是否出现胃肠穿孔。

(3)肺结核:对于患有潜伏性结核病的患者,在采用托珠单抗进行治疗之前,应用标准抗分支杆菌疗法进行治疗。

(4)疫苗:活疫苗和减毒疫苗不应与托珠单抗同时使用,因为关于这方面的临床安全性尚未明确。

(5)超敏反应:如发生速发过敏反应或其他严重超敏反应,应立即停止托珠单抗,并永久终止托珠单抗治疗。

(6)活动期肝炎和肝功能损伤:应用托珠单抗,特别是合用MTX时,可能会使肝氨基转移酶升高。

(7)肝脏氨基转移酶升高:在ALT或AST升高超过1.5倍ULN的患者使用托珠单抗时应谨慎。对于ALT或AST升高超过5倍ULN的不推荐使用托珠单抗。RA患者应在治疗开始后4~8周监测ALT和AST,此后根据临床操作规范进行监测。

(8)脱髓鞘病:应警惕患者中出现的中枢脱髓

鞘病发作的潜在征象。

(9)中性粒细胞减少症:中性粒细胞绝对计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 的患者不推荐使用托珠单抗。RA患者应在治疗开始后4~8周监测中性粒细胞计数,此后根据临床操作规范进行监测。根据层次分析法和积法(ANC)结果进行剂量调整。全身型幼年特发性关节炎(sJIA)患者在第2次注射时及其后,监测中性粒细胞计数。

(10)血小板减少症:血小板计数 $<100 \times 10^3/\mu L$ 的患者慎用托珠单抗治疗,血小板计数 $<50 \times 10^3/\mu L$ 的患者不推荐使用托珠单抗治疗。RA患者应在治疗开始后4~8周监测血小板,此后根据临床操作规范进行监测。根据血小板计数进行剂量调整,sJIA患者在第2次注射时及其后,监测血小板。

(11)血脂参数:托珠单抗会使血脂参数(如总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇)升高,接受托珠单抗治疗的患者应在治疗开始后4~8周对血脂参数进行评估。

(12)心血管风险:RA患者心血管疾病风险增加,风险因素(如高血压、高血脂症)应作为日常标准护理的一部分进行管理。

此外,托珠单抗应用于COVID-19的双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测IL-6水平升高者,若首次用药疗效不佳,可在12 h后追加应用1次(剂量同前),累计给药次数最多为2次,单次最大剂量不应超过800 mg。注意过敏反应,有结核等活性感染者禁止使用^[1]。

5 总结

托珠单抗免疫治疗已被国家卫健委列入COVID-19最新诊疗方案,用于双肺广泛病变者及重型患者治疗。本文在介绍托珠单抗及其常见临床应用基础上,分析了该药物对COVID-19重型及危重型患者治疗的有效性,并详细给出了用药过程的监护要点。

在今后临床应用时,需扩大托珠单抗治疗重型及危重型患者的样本数量。在临床用药过程中,保留患者基本信息、基础性疾病、血液检测结果、用药剂量、间隔时间、治疗疗程等关键数据,建立用药数据库,分析并总结这些信息之间的定量规律。在此基础上,开展高质量、大样本、随访的随机对照试验,从而对托珠单抗免疫治疗的有效性和安全性进行全面评估,提高诊治准确率。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知 [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] Liu J, Li S M, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. EBioMedicine, 2020, 55: 102763.
- [3] 王馨语, 廖静, 陈俊. 新型冠状病毒肺炎免疫学特征及免疫治疗策略的研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(5): 571-575, 602.
- [4] 陈玥. 白细胞介素-6抑制药治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. 医药导报, 2017, 36(6): 646-649.
- [5] Carroll M B. Tocilizumab in the treatment of myocardial infarction [J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(5): 733-735.
- [6] Uciechowski P, Dempke W C M. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network [J]. Oncology, 2020, 98(3): 131-137.
- [7] 梁紫珂, 潘丽丽. IL-6受体拮抗剂治疗大动脉炎进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(8): 889-892.
- [8] 李媛, 戚务芳. 手关节能量多普勒超声评分预测生物制剂治疗类风湿关节炎疗效的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(23): 9-13.
- [9] 康闽, 周志轩, 吴凤岐, 等. 托珠单抗治疗活动性全身型幼年特发性关节炎的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(8): 1127-1129.
- [10] 武新峰, 史晓飞, 马新, 等. 托珠单抗治疗10例难治性成人斯蒂尔病临床观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(21): 3569-3572.
- [11] 李静, 常艳宇, 卢婷婷, 等. 托珠单抗治疗难治性视神经脊髓炎谱系疾病的疗效与安全性初步观察 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(6): 368-371.
- [12] Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia [J]. Medrxiv, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
- [13] Wang D W, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020: 323(11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama. 2020.1585. Online ahead of print.
- [14] Wennink R A W, Ayuso V K, de Vries L A, et al. Tocilizumab as an effective treatment option in children with refractory intermediate and panuveitis [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2020: 1-5. <https://doi.org/10.1080/>

- 09273948.2020.1712431.
- [15] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T Cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [J]. bioRxiv, 2020, Doi: 10.1101/2020.02.12.945576.
- [16] 药物警戒快讯. 英国警示托珠单抗的罕见严重肝损伤风险 [EB/OL]. (2019-10-24) [2020-03-10]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jjcx/201910/t20191025_46679.html.
- [17] 胡楠, 郝志明, 吕晓虹, 等. 多发性大动脉炎患者应用抗白介素-6受体抗体(托珠单抗)治疗后出现疼痛反应的临床报告 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2018, 39(1): 150-152.
- [18] 刘倩. 1例输注托珠单抗注射液患儿过敏反应的护理 [J]. 药物与人, 2014(11): 170.