

铜绿假单胞菌注射液超说明书用药的合理性探讨及案例分析

陆彦伶, 吴晖* (昆明医科大学第一附属医院药剂科, 昆明 650032)

摘要: 目的 统计昆明医科大学第一附属医院住院患者超说明书使用铜绿假单胞菌注射液情况并进行分析。方法 以说明书为依据, 查阅国内外指南及文献等相关资料, 结合典型病例进行分析。结果 共纳入病例 1 349 份, 超说明书用药情况有 848 份, 占 62.86%。其中适应症超说明书用药有 237 份, 给药剂量、给药途径超说明书用药有 848 份。结论 恶性肿瘤术中创面喷洒大剂量铜绿假单胞菌注射液的用法有一定科学理论、临床试验证据的支持; 而鼻窦窦炎中使用铜绿假单胞菌注射液无循证医学证据, 临床应谨慎使用。

关键词: 铜绿假单胞菌注射液; 超说明书用药; 合理性

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)13-1638-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.019

引用本文: 陆彦伶, 吴晖. 铜绿假单胞菌注射液超说明书用药的合理性探讨及案例分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1638-1641.

Rationality Discussion of Off-label Drug Use in Pseudomonas Aeruginosa Preparation and Cases Analysis

LU Yanling, WU Hui* (Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To collect and analyze the rationality of off-label drug use in hospitalized patients who used the pseudomonas aeruginosa preparation in First Affiliated Hospital of Kunming Medical University. **METHODS** Based on the drug specification, analyzed the rationality of the typical cases by searching relevant data at home and abroad, such as guidelines and literature. **RESULTS** A total of 1 349 cases were summarized, 848 cases of which were off-label, accounting for 62.86%, including 237 cases for indications beyond the instructions and 848 cases for dosage or drug delivery route beyond the instructions. **CONCLUSION** Spraying the high-dose pseudomonas aeruginosa preparation on the operative wound during the cancer surgery depended on scientific theories and clinical trials, and the use of pseudomonas aeruginosa injection in rhinosinusitis surgery without evidence medical evidence shall be used cautiously.

KEYWORDS: pseudomonas aeruginosa preparation; off-label drug use; rationality

铜绿假单胞菌注射液也称为铜绿假单胞菌甘露糖敏感血凝素(pseudomonas aeruginosa-mannose sensitive hemagglutinin, PA-MSHA), 是中国菌毛学研究创始人牟希亚教授所创建的具有双向免疫调节作用的生物制剂。它是铜绿假单胞菌为载体, 通过基因工程技术使铜绿假单胞菌全身密布甘露糖敏感血凝素菌毛, 经过上百次灭活和传代后制成^[1]。PA-MSHA 能调整人体体液及细胞免疫的不平衡状态, 增加巨噬细胞和 NK 细胞活性, 维持 T 细胞数量与比例, 调节白细胞介素-2、干扰素与抗体的协同作用。现已广泛应用于多种恶性肿瘤的免疫辅助治疗。

本研究结合 2016—2018 年昆明医科大学第一附属医院住院患者使用 PA-MSHA 的典型病例, 并查阅相关文献及循证研究归纳分析 PA-MSHA 超

说明书用药的合理性, 为药师审核处方合理性提供参考。

1 资料与方法

1.1 分析对象

从医院信息系统(HIS)导出 2016 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日全部住院患者在院期间使用 PA-MSHA 的用药医嘱。排除标准: ①≤18 岁儿童患者及≥70 岁老年患者的医嘱; ②妊娠或哺乳期患者的医嘱; ③血液透析中心的医嘱; ④资料不完整的医嘱。

1.2 超说明书用药点评标准及点评方法

超说明用药是指使用药品的适应症、给药方法或使用剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法, 包括适应症、适应人群、给药途径或给药剂量等与说明书不符的用法。笔者所在

作者简介: 陆彦伶, 女, 药师 Tel: (0871)65324888-2554
药师 Tel: (0871)65324888-2554 E-mail: 408492498@qq.com

E-mail: swunluyanling@126.com *通信作者: 吴晖, 女, 硕士, 副主任

医院 PA-MSHA(万特普安,北京万特生物制药有限公司,国药准字:S20043022;规格:每支 0.5, 1.0 mL;每毫升含菌 $1.6 \times 10^9 \sim 2.0 \times 10^9$)。按说明书要求,PA-MSHA 用于恶性肿瘤的辅助治疗,改善人体的免疫状况,减少感染的发生,用法为上臂皮下注射,隔日注射 1 次,30 次为 1 个疗程,成人第 1 次注射 0.5 mL,以后每次注射 1 mL。

1.2.1 给药剂量、给药途径超说明书用药 如出现以下用药情况,则判定为给药剂量、给药途径超说明书用药:①每次给药剂量>1 mL;②用药频次非隔日注射 1 次;③用药疗程>30 d;④给药途径为非皮下注射。

1.2.2 适应证超说明书用药 如出现非恶性肿瘤的辅助治疗,改善人体的免疫状况,降低感染的发生等用药情况,则判定为适应证超说明书用药。

1.3 统计分析

统计各科室用药情况,分析统计其中超说明书用药情况及其发生率。以国家药品监督管理局批准的药品说明书及国家药典委编写的《临床用药须知》为依据,结合 2016—2017 年 PA-MSHA 的使用情况及典型案例,利用 Micromedex 数据库、CHKD 医院数据库、PubMed 及万方医学等数据库查阅相关资料、国内外指南及专业期刊文献,对 PA-MSHA 超说明书用法进行合理性分析。

2 结果

2.1 住院患者 PA-MSHA 使用情况

2016—2018 年使用铜绿假单胞菌注射液的住院患者共 1 356 例,排除 ≤ 18 岁及 ≥ 70 岁患者、妊娠或哺乳期患者、血液透析中心患者及资料不全患者,共纳入 1 349 例,其科室分布见表 1。用药较多的科室分别为甲状腺外科(37.81%)、胸外科(36.84%)、耳鼻喉科(17.57%)和肝胆外科(7.26%)。

表 1 住院患者 2016—2018 年铜绿假单胞菌注射液使用情况
Tab. 1 Usage of pseudomonas aeruginosa preparation of inpatients from 2016 to 2018

科室	病例数/例	单次剂量/mL	用法	频次	疗程/d	比例/%
甲状腺外科	510	3 或 5	术中备用	st	-	37.81
胸外科	497	1	皮下注射	qod	2~14	36.84
耳鼻喉科	237	2	外用	st	-	17.57
肝胆外科	98	10	术中备用	st	-	7.26
骨科	4	1	皮下注射	st	-	0.30
泌尿外科	3	5	外用	st	-	0.22
合计	1 349					

2.2 超说明书用药情况分析

2016—2018 年住院患者使用 PA-MSHA 的使用情况中,存在大量超说明书用药情况。纳入的 1 349 例病例中,超说明书用药共有 848 例,占比 62.86%。共统计到 2 种类型超说明书用药,其中适应证超说明书用药有 237 例(27.95%),给药剂量、给药途径超说明书用药有 848 例(100%)(其中 237 例适应证超说明书用药同时出现给药剂量、给药途径超说明书用药情况)。适应证超说明书用药情况出现于耳鼻喉科和骨科,其主要应用的疾病有慢性鼻窦炎、桡骨骨折等,这些疾病均不属于恶性肿瘤范畴,同时这些患者也未出现免疫力降低或易发生感染的迹象,因此将 237 例适应证超说明书用药情况判定为不合理。848 例给药剂量、给药途径超说明书用药情况中,临床给药剂量为 2~10 mL 不等,给药途径为外用或术中备用,与说明书中隔日皮下注射 1 mL 不符。经与临床沟通确认,PA-MSHA 均用于恶性肿瘤患者术中创面喷洒使用,以对抗残余的肿瘤细胞,改善患者的预后。针对以上超说明书用药情况,现结合 3 例典型案例具体阐释分析。

2.3 典型案例分析

2.3.1 适应证超说明书给药 病例 1:女,26 岁,诊断为 a.慢性鼻窦炎;b.下鼻甲肥大;CT 示:鼻腔后份少许软组织密度影,分泌物可能。于局麻下行“经鼻内镜鼻中隔矫正+双侧下鼻甲骨折外移+减容术”,术前开具医嘱“PA-MSHA 2 mL,术中用, st”。

分析:PA-MSHA 说明书上适应证为用于恶性肿瘤辅助治疗,改善人体的免疫状况,减少感染的发生。近年来,铜绿假单胞菌在应用于非小细胞癌、乳腺癌、肝癌等疾病治疗中均取得良好疗效^[2-4],但目前该药物应用于鼻咽部的相关研究较缺乏,仅王剑等^[5]通过体外试验观察得出 PA-MSHA 对人鼻咽癌细胞株的生长有抑制作用,其机制可能通过影响细胞周期从而调节并促进细胞凋亡。而在此病例中患者为慢性鼻窦炎,不属于恶性肿瘤范畴。动物实验证明,铜绿假单胞菌可提高 NK 细胞和巨噬细胞的活性,从而调节人体体液及细胞免疫的不平衡状态。考虑此病例中用药为改善患者术后的免疫状况,预防感染,而《过敏和鼻科学国际共识声明:鼻窦炎执行摘要》^[6]中鼻内镜手术推荐总结及术后管理的循证推荐中均未提及免疫调节剂的使用,因此未找到关于鼻

窦炎术中使用 PA-MSHA 相关报道,且 PA-MSHA 为辅助用药,为规避风险安全用药,临床使用应谨慎,有待更多的循证依据。

2.3.2 给药剂量、给药途径超说明书用药 病例 2:男,54 岁,因 2017 年 3 月 4 日进食“油腻食物”(具体不详)后出现上腹痛入院,诊断考虑:a.十二指肠乳头占位;b.急性胰腺炎;c.急性胆囊炎;d.梗阻性黄疸。入院后患者低张 MRCP 示:十二指肠壶腹部可疑小结节,结合 MR 片,多考虑肿瘤性病变,十二指肠乳头恶性肿瘤可能性较大。于全麻下行“胰十二指肠切除术”,术前开具医嘱“PA-MSHA 10 mL,术中备用, st”。其手术记录中记载胰十二指肠切除、淋巴结清扫完毕,消化道重建后,于术野喷洒“铜绿假单胞菌”10 mL。

病例 3:男,41 岁,因“检查 B 超发现甲状腺结节半月余”入院,入院后甲状腺 B 超示:双侧叶探及多个实性稍低回声结节,根据患者病史、体征及辅助检查考虑初步诊断为右侧甲状腺乳头状癌可能。全麻下行“右侧甲状腺癌根治(双侧甲状腺全切除+右侧中央区淋巴结清扫)+左下甲状腺旁腺自体移植+双侧喉返神经探查术”,术前开具医嘱“PA-MSHA 5 mL,术中备用, st”。其手术记录中记载手术切除清扫结束无活动性出血后创面使用 PA-MSHA 5 mL 局部抗肿瘤。经与术者沟通后,确定其用法为术野创面喷洒。

分析:PA-MSHA 说明书中的用法为上臂皮下注射,隔日注射 1 次,30 次为 1 个疗程,成人第 1 次注射 0.5 mL,以后每次注射 1 mL。病例 2 和病例 3 中均为超说明书用法用量。2 个案例均为肿瘤部位切除术,在术中于术野面喷洒 PA-MSHA 局部抗肿瘤,以改善患者肿瘤术后的预后情况。铜绿假单胞菌制剂在恶性肿瘤中的辅助治疗作用已有大量循证支持^[1-8]。而术中喷洒于创面的用法也有大量学者做过研究,如郑朝旭等^[9]将 72 例进展性胃癌患者随机分为 PA-MSHA 腹腔置药组(试验组)和对照组,试验结果显示,铜绿假单胞菌制剂可增强机体体液免疫调节作用,在胃癌术中腹腔给药安全可行。林涛等^[10]1 项涉及 83 例晚期结直肠癌患者的研究以及朱江等^[11]1 项涉及 50 例老年晚期胃癌行姑息手术治疗的患者的研究均表明,术中在瘤体切除位置及周围喷洒 PA-MSHA,在短期内具有一定的生存优势。在用药剂量方面,凌伟等^[12]通过临床试验和体外实验得出结论,PA-

MSHA 对胃癌瘤株 MNK45 细胞具有杀伤作用,且这种作用存在剂量依赖性。因此,在术中于肿瘤切除部位及周围喷洒 PA-MSHA 有一定的循证证据。

3 讨论

药品说明书是经国家药品监督管理部门批准,药品生产企业提供,用来指导安全合理用药的技术性资料和法定文件,其包含药品有效性和安全性等重要科学数据和信息^[13]。新药的临床试验往往会基于有限的临床数据,而药品上市后经过大量的临床实践,会有新的发现和发现,这就导致药品说明书的更新滞后于临床实践的发展。但超说明书用药同时也存在更大的风险,因此超说明书用药必须规范,而目前国内并无具体规范或指南供临床参考,本研究对于超说明书用药的点评细则及要点参照《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》中“超说明书用药处方点评方法”进行分类及点评。

近年来细胞免疫治疗的快速发展导致 PA-MSHA 说明书中的用法用量远滞后于临床实践。如宋希双等^[14]实施的膀胱灌注,将铜绿假单胞菌苗 10 mL 用生理盐稀释至 50 mL,经导尿管膀胱灌注以预防膀胱癌术后复发;王北等^[15]将 PA-MSHA 每次 10 mL 创腔逆行注射治疗,通过引流管逆行注射到手术区域创面以治疗 Whipple 术后淋巴漏;朱继庆等^[16]利用胸腔或心包腔注入 PA-MSHA 2~5 mL 治疗恶性胸腔积液和心包积液等。目前国内外尚未发布免疫调节类药物的相关指南或临床应用指导原则,因此药师在这一方面的处方点评工作相对较难。

PA-MSHA 的疗效取决于通过其表达的 MSHA 菌毛上的甘露糖结合蛋白,它能特异性地结合高甘露糖表达型的肿瘤细胞,一方面增加 cAMP,限制肿瘤细胞的增殖,另一方面使肿瘤细胞上的微绒毛减少、电荷降低、胞内出现大量空泡、流动性改变,从而导致细胞生物学行为的改变,最终诱导肿瘤细胞凋亡。此外还可活化 T 细胞,增强 CK 细胞活性,从而调节机体免疫。其杀伤肿瘤细胞和调节免疫的双重作用使其广泛应用于多种恶性肿瘤的辅助治疗,其显著效果已有大量临床试验的研究和支持。其中大量临床试验的结果也显示,恶性肿瘤手术治疗中,在瘤体切除位置及周围直接喷洒 PA-MSHA,术后再配合常规

皮下注射治疗,让 PA-MSHA 充分接触残余肿瘤细胞,扩增肿瘤特异或非特异性杀伤细胞,相比传统的治疗方式更直接有效。同时有体外研究^[17]实验表明,高剂量的 PA-MSHA 可以显著逆转由于肿瘤上清引起的淋巴细胞增殖抑制。故研究中提及 PA-MSHA 超说明书的用法及用量有一定的循证医学证据。但从患者安全及医患关系角度考虑,超说明书用药仍有一定风险。因此,为保障患者的合理安全用药,针对超说明书用药现象,医院应当加强管理,药师在医嘱审核的工作中,发现有一定循证依据的超说明书用药情况,应要求临床科室向医院药事管理委员会及伦理委员会提出申请,经审批并向医院药品管理部门备案后方可将此超说明书用药情况判为合理。只有对超说明书用药情况做到规范管理,才能确保临床的安全合理用药。

REFERENCES

- [1] ZHANG F H, JIA Y J. Advances in application of *Pseudomonas aeruginosa* injection in adjuvant therapy for malignant tumor [J]. J Dalian Med Univ(大连医科大学学报), 2010, 32(4): 479-482.
- [2] YANG Y Z, QI D L, ZHANG F, et al. Effect of postoperative administration of PA-MSHA on the immunological status of patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志), 2010, 17(6): 464-466.
- [3] LIU Z B, HOU Y F, MIN-DONG, et al. PA-MSHA inhibits proliferation and induces apoptosis through the up-regulation and activation of caspases in the human breast cancer cell lines [J]. J Cell Biochem, 2009, 108(1): 195-206.
- [4] LI T, DONG Z R, GUO Z Y, et al. Mannose-mediated inhibitory effects of PA-MSHA on invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma via EGFR/Akt/IκBβ/NF-κB pathway [J]. Liver Int, 2015, 35(4): 1416-1429.
- [5] WANG J, WU D H, CHEN L H. *Pseudomonas aeruginosa* vaccine inhibits the proliferation of human nasopharyngeal cancer cells *in vitro* [J]. J South Med Univ(南方医科大学学报), 2012, 32(4): 544-547.
- [6] ORLANDI R R, KINGDOM T T, HWANG P H. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis executive summary [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6(S1): S3-S21.
- [7] ZHANG C Q, ZHANG Z, WANG L P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-mannose sensitive hemagglutinin injection treated cytokine-induced killer cells combined with chemotherapy in the treatment of malignancies [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 51: 57-65.
- [8] WANG P H, SHEN T Y, GE H Y. Role of PA-MSHA vaccine in adjuvant therapy for malignant tumors [J]. World Chin J Dig(世界华人消化杂志), 2010, 18(30): 3171-3174.
- [9] ZHENG Z X, FENG Q, XU Q, et al. The effect of pseudomonas aeruginous-mannose sensitive haemagglutination intraperitoneal administration during operation on immunity in patients with gastric cancer [J]. China Cancer(中国肿瘤), 2012, 21(5): 379-382.
- [10] LIN T, SONG C, WANG H. Long-term effect of *Pseudomonas aeruginosa* preparation on advanced colorectal cancer during surgery [J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床), 2014, 41(8): 526-529.
- [11] 朱江, 张国利, 魏斌. 铜绿假单胞菌注射液在老年晚期胃癌手术中的临床应用[J]. 辽宁医学杂志, 2012, 26(3): 125-127.
- [12] LING W, LIU H, CAO H, et al. Evaluation of PA-MSHA vaccine on the prophylaxis of post-operative intraperitoneal recurrence and metastasis in advanced gastric cancer [J]. Chin J Pract Surg(中国实用外科杂志), 2009, 29(11): 933-936.
- [13] 国家药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[S]. 2006-06-01.
- [14] 宋希双, 姜涛, 吴东军, 等. PA 菌毛株菌苗膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2001(10): 597.
- [15] 王北, 吴应盛, 张珉. 铜绿假单胞菌注射液治疗 Whipple 术后淋巴漏的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(19): 150-151.
- [16] ZHU J Q, WU X M. Treatment of 26 cases of malignant pleural effusion and hydropericardium with *Pseudomonas aeruginosa* injection [J]. Chin J Clin Oncol Rehabilitation(中国肿瘤临床与康复), 2010, 17(1): 93-94, 97.
- [17] ZHANG Z M, DAI H B, ZHOU Q. Effects of pseudomonas aeruginosa injection on apoptosis and immune function of lymphocytes co-cultured with the supernatants of K562 cell lines [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2007, 42(16): 1224-1227.

收稿日期: 2019-05-29

(本文责编: 李艳芳)