

住院患者奥沙利铂超适应证用药调查分析

程军 朱玲娜 汪龙 张冠军

(蚌埠市第三人民医院药学部 安徽蚌埠 233000)

摘要 目的:分析奥沙利铂的超适应证用药,为临床合理用药提供参考。**方法:**从医院信息系统调取 2018 年 1 月 1 日~2019 年 6 月 30 日住院病历中使用奥沙利铂的所有医嘱数据。用 Excel 软件录入患者情况、科室及诊断等信息,并进行统计分析,将病例诊断与美国及日本奥沙利铂说明书、NCCN 指南以及国内指南及诊疗规范收载的适应证进行比对。**结果:**共收集到临床应用注射用奥沙利铂的患者 90 例,符合说明书适应证患者 68 例(75.6%),其中转移性/晚期结直肠癌及肝癌分别为 52 例及 16 例;奥沙利铂超适应证用药患者 22 例(24.4%),分别用于胃癌、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、宫颈癌、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、小细胞肺癌及胆管癌。奥沙利铂超适应证用药中,用于胃癌临床证据较为充足,可推荐使用;用于 B 细胞淋巴瘤及 T 细胞淋巴瘤可推荐二线治疗;非小细胞肺癌患者不能耐受卡铂或顺铂时,可考虑使用;以目前的临床证据,奥沙利铂可推荐用于胆管癌;用于治疗小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌及宫颈癌,循证医学证据尚不充分,不推荐使用。**结论:**需进一步对奥沙利铂超适应证用药进行规范和管理,以提高用药的合理性和安全性。

关键词 奥沙利铂;超适应证;循证医学;合理用药

中图分类号:R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)07-0480-04

Evaluation of Off-label Use of Oxaliplatin in Hospitalized Patients

Cheng Jun, Zhu Lingna, Wang Long, Zhang Guanjun

Pharmaceutical Affair Office, The Third People's Hospital Bengbu, Bengbu 233000, Anhui, China

ABSTRACT Objective: To analyze evaluation of off-label use of oxaliplatin and provide reference for clinical medication. **Methods:** The information of inpatient oxaliplatin prescriptions from January 1, 2018 to June 30, 2019 were collected from the information system in one hospital, then the software of Excel was employed to statistically analyze the data including patient status, department and diagnosis. The diagnoses were compared with foreign drug specifications, NCCN guidelines, and domestic guidelines and medical treatment norms. **Results:** A total of 90 patients of oxaliplatin were enrolled. 68 patients (75.6%) were in compliance with indications of oxaliplatin. Of them, 52 patients were metastatic/advanced colorectal cancer and 16 patients were metastatic/advanced liver cancer. 22 patients (24.4%) were off-label use of oxaliplatin and involved 9 tumor diseases, including gastric cancer, non-small cell lung cancer, kidney cancer, bladder cancer, cervical cancer, B-cell lymphomas, T-cell lymphomas, small cell lung cancer and cholangiocarcinoma. The evidences of off-label use for the therapy of gastric cancer were high quality and could be recommended. Oxaliplatin could recommend second-line treatment of B-cell lymphoma and T-cell lymphoma. Oxaliplatin could be considered for use as alternative chemotherapy in patients who could not tolerate conventional platinum-based regimens. Oxaliplatin could be recommended for cholangiocarcinoma based on current clinical evidence, due to the lack of standard chemotherapy for cholangiocarcinoma. The evidences of off-label use for the therapy of small cell lung cancer, kidney cancer, bladder cancer and cervical cancer were not sufficient and could not be recommended. **Conclusion:** The management of off-label use should be further strengthened to promote the safe and rational use of oxaliplatin.

KEY WORDS Oxaliplatin; Off-label indications; Evidence-based medicine; Rational drug use

随着我国肿瘤发病率的逐年升高,抗肿瘤药物合理应用日益受到重视。由于肿瘤治疗变化更新快,结合肿瘤患者治疗意愿,抗肿瘤药物在临床实践中超适应证用药比较常见^[1,2],因此有必要对抗肿瘤药物超适应证现象进行调查分析。奥沙利铂是继

顺铂和卡铂之后的第三代铂类广谱抗癌药,临床应用广泛,与顺铂和卡铂无交叉耐药^[3]。课题组对奥沙利铂临床评价分析的前期研究中,发现奥沙利铂超适应证用药问题^[3],但没有深入研究奥沙利铂超适应证用药及循证医学评价,既往文献也鲜少通过

循证医学的方法评价奥沙利铂超适应证用药现象。本研究通过调查奥沙利铂超适应证用药情况并结合循证医学的方法进行评价,以期为奥沙利铂临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过我院 HIS 系统调取 2018 年 1 月 1 日~2019 年 6 月 30 日出院病历中使用注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:50 mg/支,批准文号:国药准字 H20000337)的所有患者资料。

1.2 方法

1.2.1 奥沙利铂超适应证用药判定 注射用奥沙利铂说明书(江苏恒瑞医药股份有限公司)规定的适应证:①晚期/转移性结直肠癌;②晚期/转移性肝癌。注射用奥沙利铂用于转移性/晚期结直肠癌及转移性/晚期肝癌以外其他肿瘤患者判定为超适应证用药。

1.2.2 注射用奥沙利铂超适应证用药调查 利用 Excel 2010 软件记录出院病历中使用注射用奥沙利铂患者的科室、姓名、性别、年龄、诊断等信息,如患者合并多种肿瘤疾病,查阅化疗告知同意书,必要时与临床医师沟通,征询临床实际情况,确定与注射用奥沙利铂治疗目的相符的肿瘤疾病诊断。

1.2.3 注射用奥沙利铂超适应证用药证据的收集及循证医学证据等级评价 检索美国和日本奥沙利铂说明书的用药适应证;查阅《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南》(以下简称“NCCN 指南”)及国内相关指南及诊疗规范收录的奥沙利铂用药证据。

搜索 Micromedex 数据库,对奥沙利铂超适应证用药进行 Thomson 分级。Thomson 分级主要从有效性,推荐级别和证据等级三方面进行描述。有效性等级包括治疗有效(Class I),证据支持有效(Class II a),有效性具有争议(Class II b)和治疗无效(Class III)4个等级;推荐级别包括推荐使用(Class I)、大多数情况下推荐使用(Class II a),在某些情况下使用(Class II b),不推荐使用(Class III)和不明确(Class indeterminate)5个等级;证据等级包括随机对照试验的荟萃分析,多个设计良好,大规模的随机临床试验(A类);结论冲突的随机对照试验,非随机研究(B类);专家意见或共识,个案报道或系列案例(C类)和没有证据4类^[4]。

2 结果

2.1 一般资料

2018 年 1 月 1 日~2019 年 6 月 30 日出院病历中,共 90 例患者临床应用注射用奥沙利铂 312 例次,覆盖 11 种肿瘤疾病,符合说明书适应证的患者 68 例(75.6%)。其中,转移性/晚期结直肠癌及肝癌患者分别为 52 例及 16 例。

超适应证临床应用注射用奥沙利铂的患者 22 例(24.4%),男 18 例,女 4 例,年龄 41~83 岁,平均年龄 64 岁。涉及 9 种肿瘤疾病,其中胃癌患者 6 例,非小细胞肺癌患者 6 例,肾癌患者 2 例,膀胱癌患者 2 例,宫颈癌患者 2 例,B 细胞淋巴瘤患者 1 例,T 细胞淋巴瘤患者 1 例,小细胞肺癌患者 1 例,胆管癌患者 1 例。见表 1。

表 1 奥沙利铂临床应用适应证调查

疾病诊断	例数	构成比 (%)	化疗例次	构成比 (%)	是否符合说明书适应证
转移性/晚期结直肠癌	52	57.8	224	71.8	是
转移性/晚期肝癌	16	17.8	27	8.7	是
胃癌	6	6.7	15	4.8	否
非小细胞肺癌	6	6.7	16	5.1	否
肾癌	2	2.2	4	1.3	否
膀胱癌	2	2.2	2	0.6	否
宫颈癌	2	2.2	2	0.6	否
B 细胞淋巴瘤	1	1.1	8	2.6	否
T 细胞淋巴瘤	1	1.1	5	1.6	否
小细胞肺癌	1	1.1	3	1.0	否
胆管癌	1	1.1	6	1.9	否
合计	90	100.0	312	100.0	

2.2 奥沙利铂超适应证用药循证证据等级评价

日本奥沙利铂说明书中载明奥沙利铂可用于治疗胃癌,且 NCCN 指南、国内指南及诊疗规范均有收录;奥沙利铂用于 B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤及胆管癌,NCCN 指南、国内指南及诊疗规范有收录;而奥沙利铂用于非小细胞肺癌、肾癌、小细胞肺癌、膀胱、及宫颈癌,日本及美国说明书、NCCN 指南、国内指南及诊疗规范均未收录。检索 Micromedex 数据库的 Thomson 分级系统,发现奥沙利铂用于非小细胞癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤及胆管癌有收录,用于小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、及宫颈癌均未收录。见表 2。

3 讨论

22 例奥沙利铂超适应证用药患者,男性明显多于女性,可能与胃癌及原发性肺癌多见于男性有关;其年龄分布以老年人群为主,与恶性肿瘤发病的流

表2 奥沙利铂临床应用超适应证用药证据调查

疾病诊断	文献收录情况			Thomson 分级		
	日本或美国说明书	NCCN 指南	国内指南及诊疗规范	有效性等级	推荐等级	证据等级
胃癌	是	是	是	II a	II a	B
非小细胞肺癌	否	否	否	II a	II b	B
B 细胞淋巴瘤	否	是	是	II a	II b	B
T 细胞淋巴瘤	否	是	是	II a	II b	B
胆管癌	否	是	是	II a	II b	B
肾癌	否	否	否	未收录	未收录	未收录
小细胞肺癌	否	否	否	未收录	未收录	未收录
膀胱癌	否	否	否	未收录	未收录	未收录
宫颈癌	否	否	否	未收录	未收录	未收录

行病学趋势相一致。奥沙利铂超适应证用药主要集中在胃癌(6例)及非细胞肺癌患者(6例)。目前,日本奥沙利铂说明书中批准了载明可用于胃癌^[5]。NCCN 发布的胃癌临床实践指南(2019.V2版)^[6]、国家卫健委发布的《胃癌诊疗指南》^[7]及《胃癌诊疗规范(2018年版)》^[8]均提及奥沙利铂是治疗用于胃癌辅助化疗及姑息化疗的一线治疗药物。Thomson 分级循证医学数据库也收录了奥沙利铂用于胃癌,推荐级别为 II a。综上,基于目前的临床证据,奥沙利铂用于胃癌治疗,具有较为充分的循证医学证据,可推荐临床使用。

奥沙利铂用于非小细胞肺癌 6 例,小细胞肺癌 1 例。NCCN 发布肺癌临床实践相关指南^[9,10]、国家卫健委发布的《原发性肺癌诊疗规范(2018年版)》^[11]以及中国临床肿瘤学会分布的《原发性肺癌诊疗指南(2018版)》^[12],提及卡铂或顺铂是治疗非小细胞肺癌及小细胞肺癌的一线治疗药物,而未提及奥沙利铂。Thomson 分级循证医学数据库中收录了奥沙利铂用于非小细胞肺癌,其推荐级别为 II b,而用于小细胞肺癌而未收录。一项旨在比较奥沙利铂为基础双药联合方案与卡铂或顺铂为基础双药联合方案治疗晚期非小细胞性肺癌有效性的 Meta 分析结果表明,两者之间的疗效差异无统计学意义,但从总体反应率(overall response rate, ORR)指标看,更倾向于使用卡铂或顺铂,建议非小细胞性肺癌在不能耐受卡铂或顺铂时,考虑使用奥沙利铂^[13]。综上,基于目前的临床证据,奥沙利铂用于非小细胞肺癌,在患者不能耐受卡铂/顺铂时,如需继续使用铂类药物时,可考虑使用。而奥沙利铂用于小细胞肺癌,循证医学证据尚不充分,建议不推荐使用。

奥沙利铂用于 B 细胞淋巴瘤及 T 细胞淋巴瘤患者各有 1 例。NCCN 发布的淋巴瘤临床实践相关指南^[14,15]及国家卫健委发布《淋巴瘤诊疗规范(2018年版)》^[16]均推荐奥沙利铂为治疗 B 细胞淋

巴瘤及细胞淋巴瘤二线治疗药物。Thomson 分级循证医学数据库收录有奥沙利铂用于非霍奇金淋巴瘤,推荐级别为 II b。综上,建议 B 细胞淋巴瘤及 T 细胞淋巴瘤在一线治疗如 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)疗效欠佳时,可推荐临床使用。

奥沙利铂用于胆管癌患者 1 例。目前,尚未有治疗胆管癌的标准化疗方案。NCCN 发布的肝胆肿瘤临床实践指南^[17]及中国发布的《胆管癌诊断与治疗——外科专家共识》^[18]均收录了胆管癌患者可采用吉西他滨+铂类药物(包括奥沙利铂)治疗方案。一项荟萃分析结果也显示,吉西他滨+铂剂方案(包括奥沙利铂)治疗晚期胆道癌的总生存期和无进展生存期明显优于未采用该方案的治疗组^[19]。Thomson 分级循证医学数据库中也收录了奥沙利铂用于胆管癌,其推荐级别为 II b。综上,基于目前的临床证据,可推荐使用奥沙利铂用于胆管癌。

调查发现,奥沙利铂用于肾癌、宫颈癌及膀胱癌各有 2 例患者。NCCN 发布相关肿瘤临床实践指南^[20-22]以及国家卫健委发布相关肿瘤诊疗规范^[23-25],均未收录奥沙利铂用于肾癌、宫颈癌及膀胱癌。Thomson 分级循证医学数据库中也均未收录奥沙利铂用于肾癌、宫颈癌及膀胱癌。检索 CNKI、VIP、万方数据库及 PubMed 数据库,未检索到相关 Meta 分析及高质量随机对照临床试验研究。因此,不推荐奥沙利铂用于肾癌、膀胱癌、宫颈癌治疗。

综上所述,本次调查发现奥沙利铂超适应证应用于 9 种肿瘤,其中用于胃癌临床证据较为充足,可推荐使用;B 细胞淋巴瘤及 T 细胞淋巴瘤在一线治疗方案不佳时,可推荐使用;用于非小细胞肺癌,在患者不能耐受卡铂或顺铂时,可考虑使用;胆管癌因缺乏标准化疗方案,就目前的临床证据来说,奥沙利铂可推荐用于胆管癌;用于小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌及宫颈癌,循证医学证据尚不充分,不推荐使

用。本研究针对肿瘤患者应用奥沙利铂的超适应证用药进行了全面深入分析,为临床规范奥沙利铂合理使用提供了依据。

参 考 文 献

- 1 李朵璐,赵松峰,张书伟,等.住院患者抗肿瘤药物超说明书用药医嘱点评方法探讨与应用评价[J].中国医药学杂志,2015,35(8):746-750
- 2 万正兰,林米花.抗肿瘤药超说明书使用调查分析[J].中国医院药学杂志,2013,33(12):1003-1004
- 3 程军,张士勇,叶云.奥沙利铂临床应用评价分析[J].医药导报,2014,33(4):515-517
- 4 薛朝军,靳会欣,安静,等.对某院超说明书用药申请进行循证医学分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(14):1554-1557
- 5 日本药监局.注射用奥沙利铂说明书[EB/OL].(2019-01-15)[2019-08-16].http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800015_4291410A1029_1_15
- 6 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer (Version 2. 2019) [EB/OL]. (2019-06-03)[2019-08-16].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
- 7 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗指南[EB/OL].(2019-02-12)[2019-08-16].<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2013/07/20130725152803940.pdf>
- 8 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[EB/OL].(2019-01-08)[2019-08-16].<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109113547778.docx>
- 9 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 6. 2019) [EB/OL]. (2019-08-12) [2019-08-26]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- 10 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer (Version 2. 2019) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
- 11 国家卫生健康委员会.原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[EB/OL].(2018-12-25)[2019-08-16].<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109113347102.docx>
- 12 中国临床肿瘤学会.原发性肺癌诊疗指南(2018版)[EB/OL].(2018-09-15)[2019-08-16].<http://guide.medlive.cn/guideline/16783>
- 13 Yu J, Xiao J, Yang Y, et al. Oxaliplatin-Based Doublets Versus Cisplatin or Carboplatin-based Doublets in the First-

- Line Treatment of Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer [J]. Medicine, 2015, 94(27):e1072
- 14 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas (Version 4. 2019) [EB/OL]. (2019-06-18)[2019-08-16].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
 - 15 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: T-Cell Lymphomas (Version 2. 2019) [EB/OL]. (2018-12-17)[2019-08-16].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf
 - 16 国家卫生健康委员会.淋巴瘤诊疗规范(2018年版)[EB/OL].(2018-11-27)[2019-08-16].<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109114328903.docx>
 - 17 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers (Version 3. 2019) [EB/OL]. (2019-08-01) [2019-08-16]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
 - 18 中国抗癌协会.远端胆管癌规范化诊治专家共识(2017)[J].中华肝胆外科杂志,2018,24(01):12-16
 - 19 Yang R, Wang B, Chen YJ, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis [J]. Anticancer Drugs, 2013, 24: 871-877
 - 20 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (Version 2. 2020) [EB/OL]. (2019-08-05) [2019-08-16]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
 - 21 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer (Version 4. 2019) [EB/OL]. (2019-03-29)[2019-08-16]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
 - 22 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer (Version 4. 2019) [EB/OL]. (2019-07-10)[2019-08-16]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
 - 23 国家卫生健康委员会.肾癌诊疗规范(2018年版)[EB/OL].(2018-11-27)[2019-08-16]<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109114041177.docx>
 - 24 国家卫生健康委员会.宫颈癌诊疗规范(2018年版)[EB/OL].(2018-11-27)[2019-08-16]<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109113824255.docx>
 - 25 国家卫生健康委员会.膀胱癌临床实践指南(2018年版)[EB/OL].(2018-12-17)[2019-08-16].<http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109114232535.doc>

(2019-11-27 收稿 2020-04-16 修回)