

基于真实世界数据的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)药学监护路径研究[△]

赵新才^{1*}, 徐 嵘¹, 王永刚², 成佩秋¹, 郭 澄¹, 张剑萍^{1#} (1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院肿瘤内科, 上海 200233)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0871-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.022



摘要 目的:建立注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(nab-PTX)药学监护路径,为临床合理用药提供参考。方法:对2020年1月至2023年6月该院使用过nab-PTX的患者资料进行回顾性分析,评价用药合理性。以nab-PTX的药品说明书为基础,以循证医学为依据,结合该院nab-PTX使用的真实世界数据等,建立nab-PTX在肿瘤患者真实世界人群中合理用药的药学监护路径。结果:本研究纳入279例使用过nab-PTX的患者数据。分析结果显示,42例转移性乳腺癌患者符合nab-PTX的药品说明书适应证;超说明书适应证用药的共237例(占84.9%),其中有循证医学证据的超说明书适应证用药有209例(包括宫颈癌、胰腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌、卵巢癌或输卵管癌、食管癌、子宫内膜癌、胆管癌),评价为用药合理,而部分超说明书用药(口腔癌、纵隔恶性肿瘤、骨肿瘤、软组织恶性肿瘤、前列腺癌、十二指肠恶性肿瘤等)循证医学证据不足,评价为不合理用药。患者使用nab-PTX最常见的不良反应为骨髓抑制和周围神经病变,与药品说明书相符。在此基础上,从化疗前、化疗中、化疗后及随访等多方面建立了nab-PTX药学监护路径。结论:nab-PTX超说明书用药普遍存在,应加强对nab-PTX应用的管理,通过制定住院患者nab-PTX药学监护路径,可以提高药师的工作效率,保障肿瘤患者合理用药。

关键词 注射用紫杉醇(白蛋白结合型); 药学监护; 路径; 超说明书用药

Pharmaceutical Care Pathways of Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel Based on Real-World Data[△]

ZHAO Xincan¹, XU Rong¹, WANG Yonggang², CHENG Peiqiu¹, GUO Cheng¹, ZHANG Jianping¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 2. Dept. of Oncology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the pharmaceutical care pathways of nanoparticle albumin bound paclitaxel (nab-PTX), so as to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS:** Data of patients who used nab-PTX from Jan. 2020 to Jun. 2023 in the hospital were retrospectively analyzed and evaluated. The pharmaceutical care pathways of rational use of nab-PTX was established based on the instructions of nab-PTX, evidence-based medicine, and the real-world data of nab-PTX use in the hospital. **RESULTS:** Data analysis of 279 patients included in this study showed that 42 cases of metastatic breast were in line with the drug indications of nab-PTX, and 237 cases (84.9%) were off-label. There were 209 off-label cases with evidence-based medical evidence (including cervical cancer, pancreatic cancer, stomach cancer, non-small cell lung cancer, nasopharyngeal cancer, ovarian cancer or fallopian tube cancer, esophageal cancer, endometrial cancer, and cholangiocarcinoma), which were evaluated as rational drug use. However, some off-label cases (oral cancer, mediastinal tumor, bone carcinoma, soft-tissue carcinoma, prostatic cancer, and malignant duodenal neoplasm) were evaluated as irrational due to insufficient evidence-based medical evidence. The most common adverse drug reactions of nab-PTX were myelosuppression and peripheral neuropathy, which were consistent with the drug instructions. The pharmaceutical care pathways of nab-PTX were established from various aspects, including pre-chemotherapy, chemotherapy, post-chemotherapy and follow-up. **CONCLUSIONS:** Off-label drug use of nab-PTX is common, and the management for application of nab-PTX should be strengthened. The development of pharmaceutical care pathways of nab-PTX can improve the work efficiency of pharmacists and ensure the safe and rational drug use of cancer patients.

KEYWORDS Nanoparticle albumin bound paclitaxel; Pharmaceutical care; Pathway; Off-label drug use

[△] 基金项目:上海市卫生健康委员会老龄化和妇儿健康研究专项(No. 2020YJZX0205);上海市药学会药品临床综合评价与药物治疗路径研究项目(No. SHYXH-ZP-2021-004)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:xincaiz@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。E-mail:zhangjianping1997@126.com

紫杉醇是从红豆杉中提取的四环二萜类化合物,通过抑制微管蛋白从而阻滞肿瘤细胞有丝分裂,进而有效阻止肿瘤细胞的增殖,因紫杉醇类药物疗效确切,在临床被用于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤的治疗^[1-2]。然而,普通紫杉醇注射液易引发严重过敏反应,使用前需要使用糖皮质激素及抗组胺药预处理,并且化疗后骨髓抑制、皮肤反应、恶心呕吐等不良反应发生率较高^[3-4]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(nab-PTX)是利用纳米技术将疏水性紫杉醇和人类白蛋白结合形成的新型靶向紫杉醇制剂,具有靶向肿瘤细胞的作用机制,无需使用聚氧乙烯蓖麻油助溶及抗过敏药物预处理,与溶剂型紫杉醇相比,具有疗效显著、使用便捷的优势^[5-6]。目前,nab-PTX在我国获批适应证为治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗后6个月内复发的乳腺癌。相关权威指南中,nab-PTX也被推荐用于非小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌、胃癌等瘤种的治疗^[7]。然而,随着临床 nab-PTX 的应用越来越广泛,出现较多超说明书适应证使用的情况,另外,nab-PTX 的用药剂量有了较大增加,给药时间缩短至 30 min,较高剂量和更短的输注时间可能增加周围神经病变等不良反应的发生风险,且临床使用经验和证据相对比较缺乏^[8-10]。本研究旨在回顾性分析我院 nab-PTX 临床应用现状,评价其使用的合理性和安全性,并建立 nab-PTX 在恶性肿瘤患者人群中合理应用的药学监护路径,为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2020 年 1 月至 2023 年 6 月于我院住院的肿瘤患者的病例资料,获取患者年龄、性别、科室、入院诊断、出院诊断、化疗方案、检验检查指标及不良反应症状等相关内容。纳入标准:经组织学或病理学检查确诊为恶性肿瘤;2020 年 1 月至 2023 年 6 月使用 nab-PTX 治疗;年龄 ≥ 18 岁。排除标准:诊断、病史等主要研究数据缺失的患者。

1.2 适应证合理性评价

以国家药品监督管理局(NMPA)批准的 nab-PTX 药品说明书为基础,按照《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[11]的规定,结合美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药品说明书、中国临床肿瘤学会(CSCO)和美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的临床实践指南和诊疗规范以及广东省药学会《超药品说明书用药目录(2023 年版新增用法)》^[12]推荐的治疗适应证,评价 nab-PTX 临床使用的合理性。

1.3 建立药学监护路径

以循证医学为依据,结合药品说明书、诊疗规范、国内外临床指南以及我院 nab-PTX 使用的真实世界数据等,归纳、总结并最终建立 nab-PTX 在肿瘤患者人群中合理应用的药学监护路径。

1.4 统计学方法

采用 Microsoft Excel 软件记录患者姓名、性别、年龄、出院诊断、化疗方案、不良反应、血常规及肝肾功能检测指标等相关信息,对数据进行汇总及初步分析,采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行处理。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床资料

本研究共纳入 279 例使用 nab-PTX 的患者,其中男性患者 96 例,女性患者 183 例;年龄为 24~93 岁,平均年龄为(59.7 \pm 12.3)岁;临床使用量较多的肿瘤类型包括乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌、卵巢癌或输卵管癌,见表 1。

表 1 患者基本临床资料

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
性别	男性	96	34.4
	女性	183	65.6
肿瘤类型	乳腺癌	86	30.8
	宫颈癌	43	15.4
	胰腺癌	31	11.1
	胃癌	25	9.0
	非小细胞肺癌	20	7.2
	鼻咽癌	17	6.1
	卵巢癌/输卵管癌	12	4.3
	食管癌	8	2.9
	口腔癌	7	2.5
	子宫内膜癌	5	1.8
	纵隔恶性肿瘤	5	1.8
	胆管癌	4	1.4
	骨肿瘤	4	1.4
	软组织恶性肿瘤	3	1.1
	前列腺癌	2	0.7
十二指肠恶性肿瘤	2	0.7	
是否转移	肝癌	1	0.4
	阴道鳞状细胞癌	1	0.4
	阴茎鳞癌	1	0.4
	皮肤鳞癌	1	0.4
	输尿管恶性肿瘤	1	0.4
	是	195	69.9
	否	84	30.1

2.2 适应证合理性评价

279 例使用 nab-PTX 化疗的患者中,符合药品说明书适应证的转移性乳腺癌患者共 42 例(占 15.1%),超说明书适应证用药 237 例(占 84.9%)。有循证医学证据的超说明书适应证用药共 209 例(占 74.9%),其中乳腺癌新辅助及术后辅助化疗 44 例,复发或转移性宫颈癌 43 例,胰腺癌 31 例,晚期转移性胃癌 25 例,局部晚期或转移性非小细胞肺癌 20 例,转移性鼻咽癌 17 例,复发或转移性卵巢癌或输卵管癌 12 例,复发或转移性食管癌 8 例,复发或转移性子官内膜癌 5 例,胆管癌 4 例。缺乏循证医学证据的超说明书适应证用药共 28 例(占 10.0%),其中口腔癌 7 例,纵隔恶性肿瘤 5 例,骨肿瘤 4 例,软组织恶性肿瘤 3 例,前列腺癌 2 例,十二指肠恶性肿瘤 2 例,肝癌、阴道鳞状细胞癌、阴茎鳞癌、皮肤鳞癌、输尿管恶性肿瘤各 1 例。使用 nab-PTX 患者的用药适应证合理性评价结果见表 2。

2.3 不良反应评价

279 例应用 nab-PTX 化疗的患者中,发生的不良反应包括骨髓抑制、周围神经病变、恶心呕吐、乏力、肝功能损伤、肾功能损伤、腹泻、肌肉酸痛、过敏反应,见图 1。出现的不良反应大部分患者均能耐受,无停药或换药情况发生。

2.4 药学监护路径的建立

本研究基于临床 nab-PTX 使用的合理性评价和不良反应数据,结合循证医学证据,从化疗前、化疗中、化疗后及随访等多个方面建立了 nab-PTX 药学监护路径,见图 2。(1)化疗前:

表2 使用 nab-PTX 患者的用药适应证合理性评价结果

肿瘤类型	病例数	合理性	判断依据
乳腺癌(转移性乳腺癌)	86(42)	合理	NMPA 批准的药品说明书、美国 FDA 批准的药品说明书、《CSCO 乳腺癌诊疗指南(2023 年版)》和《NCCN 临床实践指南:乳腺癌(2023 年第 2 版)》
复发或转移性宫颈癌	43	合理	《CSCO 宫颈癌诊疗指南(2023 年版)》和《NCCN 临床实践指南:宫颈癌(2023 年第 1 版)》
胰腺癌	31	合理	美国 FDA 批准的药品说明书、《CSCO 胰腺癌诊疗指南(2023 年版)》《NCCN 临床实践指南:胰腺癌(2023 年第 1 版)》和广东省药学会《超药品说明书用药目录(2023 年版新增用法)》
晚期转移性胃癌	25	合理	《CSCO 胃癌诊疗指南(2023 年版)》
局部晚期或转移性非小细胞肺癌	20	合理	美国 FDA 批准的药品说明书、《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南(2023 年版)》《NCCN 临床实践指南:非小细胞肺癌(2023 年第 2 版)》和广东省药学会《超药品说明书用药目录(2023 年版新增用法)》
转移性鼻咽癌	17	合理	《CSCO 鼻咽癌诊疗指南(2023 年版)》
复发或转移性卵巢癌或输卵管癌	12	合理	《CSCO 卵巢癌诊疗指南(2023 年版)》《NCCN 临床实践指南:卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌(2023 年第 2 版)》和广东省药学会《超药品说明书用药目录(2023 年版新增用法)》
复发或转移性食管癌	8	合理	《CSCO 食管癌诊疗指南(2023 年版)》
口腔癌	7	不合理	—
复发或转移性子宫颈内膜癌	5	合理	《CSCO 子宫内膜癌诊疗指南(2023 年版)》
纵隔恶性肿瘤	5	不合理	—
胆管癌	4	合理	《CSCO 胆道恶性肿瘤诊疗指南(2023 年版)》
骨肿瘤	4	不合理	—
软组织恶性肿瘤	3	不合理	—
前列腺癌	2	不合理	—
十二指肠恶性肿瘤	2	不合理	—
肝癌	1	不合理	—
阴道鳞状细胞癌	1	不合理	—
阴茎鳞癌	1	不合理	—
皮肤鳞癌	1	不合理	—
输尿管恶性肿瘤	1	不合理	—

注:“—”表示缺乏充足循证医学证据。

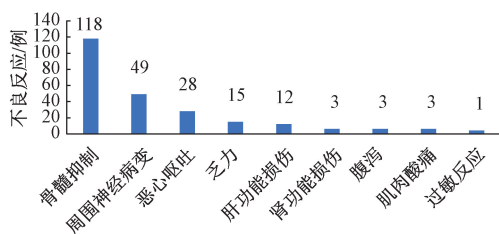


图1 nab-PTX 的不良反应发生情况

首先评估患者使用 nab-PTX 的适应证,判断 nab-PTX 使用的合理性;评估既往化疗相关药品不良反应发生情况,明确是否需要调整 nab-PTX 剂量(如治疗期间患者出现中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 持续 1 周及 1 周以上或出现重度感觉神经毒性,则应将后续疗程的剂量减至 $220 \text{ mg}/\text{m}^2$,每 3 周给药 1 次);明确是否存在用药禁忌证(中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9/L$ 时禁用),避免发生严重的不良反应;并对患者进行用药前相关用药教育。(2)化疗中:评估用药的合理性,nab-PTX 给药前不需使用抗过敏药物预处理;监护 nab-PTX 调配方法、化疗方案给药顺序;监护患者用药过程中发生的急性反应以及药品不良反应,与医护人员沟通,及时给出处理措施建议。(3)化疗后:评估患者个体风险因素对药品不良反应的影响,是否发生严重骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻等药品不良反应;结合既往化疗后药品不良反应发生情况评估本疗程用药后可能发生的药品不良反应,给予出院带药建议;对患者进行出院带药用药教育。(4)随访:全面随访患者化疗后药品不良反应,观察患者预后,评价用药后效果;必要时通过电话、互联网等进行用药指导或给出用药建议。

3 讨论

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球恶性肿瘤负担数据,我国恶性肿瘤发病率和死亡率在近十余年来持续升高,且居全球第 1 位,恶性肿瘤防治形势仍然十分严

峻^[13]。随着新型抗肿瘤药物不断进入临床,尤其是新型的靶向治疗、免疫治疗的应用越来越广泛,规范开展药学监护越来越重要。由于肿瘤亚型的多样性,药品说明书适应证更新往往滞后于医学研究和临床实践,超说明书用药情况难以避免^[14-15]。医疗机构和医务人员应当按照《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》,以循证医学证据为基础,遵循诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径和药品说明书等,合理使用抗肿瘤药物^[11]。

本研究结果显示,我院 nab-PTX 超说明书适应证用药占 84.9%,有循证医学证据的超说明书适应证用药有 209 例(占 74.9%),其中,应用较广的是复发或转移性宫颈癌(43 例,占 15.4%)、胰腺癌(31 例,占 11.1%)。CSCO、NCCN 的宫颈癌诊疗相关指南均推荐,nab-PTX 单药用于复发或转移性宫颈癌的二线治疗。美国 FDA 批准 nab-PTX 联合吉西他滨作为转移性胰腺癌的一线治疗方案^[16];另外,nab-PTX 联合吉西他滨也是《CSCO 胰腺癌诊疗指南(2023 年版)》推荐的新辅助化疗方案。无循证医学证据的超说明书适应证用药占 10.0%,包括口腔癌、纵隔恶性肿瘤、骨肿瘤、软组织恶性肿瘤等,目前尚无临床指南或规范推荐,也缺乏随机大型临床研究证实 nab-PTX 在上述癌种中的治疗效果,故认为缺乏循证医学证据。

使用 nab-PTX 化疗后最常见的不良反应为骨髓抑制和周围神经病变。骨髓抑制是 nab-PTX 的剂量依赖性和剂量限制性毒性^[9]。因此,治疗前患者外周血中性粒细胞数计数应不低于 $1.5 \times 10^9/L$,用药期间及化疗后应定期监测血常规,根据骨髓抑制程度调整后续化疗药剂量。周围神经病变也是紫杉类药物最常见的不良反应之一,其发生机制目前尚未完全明确,主要与微管结构紊乱、神经元和非神经元细胞的线粒体损伤相关。研究结果显示,nab-PTX 的周围神经病变发生率较溶剂型紫杉醇有所升高^[17]。临床研究结果提示,周围神经病变可通过穿戴加压手套/冰手套进行物理预防,若患者不耐受或

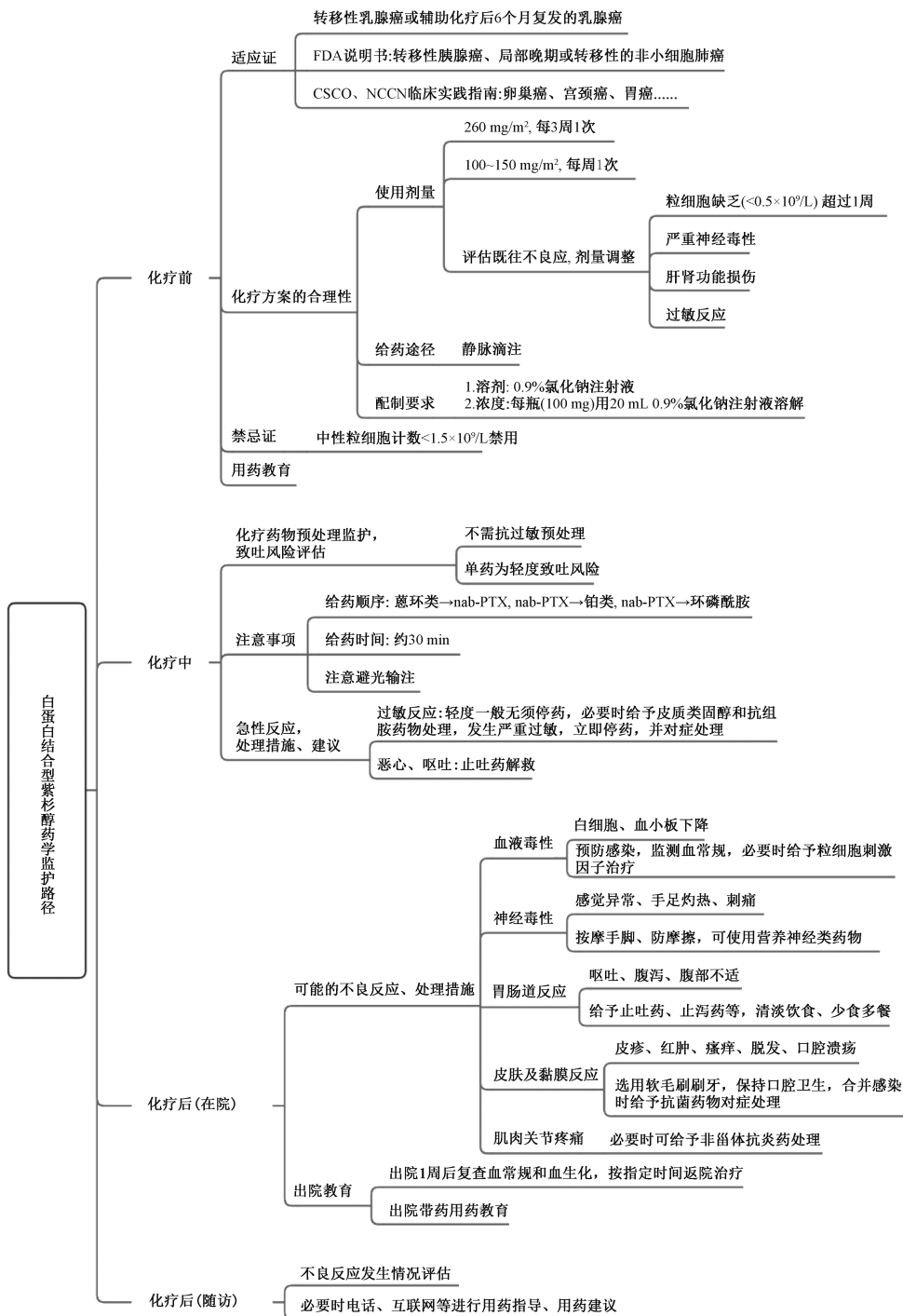


图2 nab-PTX 的药学监护路径

效果不明显时,可给予营养神经药物对症治疗,如神经节苷脂、甲钴胺、还原型谷胱甘肽等^[18]。

药学监护是指药师应用药学专业知识为住院患者提供直接的、与药物使用相关的药学服务,以提高药物治疗的安全性、有效性与经济性。药学监护是药师参与临床药物治疗工作的主要内容之一,也能更好地体现药学服务的价值^[19-20]。住院患者药学监护服务应贯穿于患者药物治疗的全过程,本研究基于临床 nab-PTX 使用的真实数据,结合药品说明书、临床指南等循证医学证据,从化疗前、化疗中、化疗后及随访等多个方面

建立了 nab-PTX 药学监护路径,该路径将医嘱审核、药学查房、患者用药教育和随访等结合起来,为使用 nab-PTX 化疗的患者提供全程化、个体化药学服务。

综上所述,本研究基于药品说明书、法律法规以及临床指南建立 nab-PTX 使用合理性评价依据,全面、客观地评价我院 nab-PTX 使用的合理性。此外,通过建立 nab-PTX 药学监护路径,为患者提供全程化、个体化药学服务,提高了药师的工作效率,有利于保障肿瘤患者合理用药。

(下转第 880 页)