

基于循证医学方法评价注射用雷替曲塞超适应证用药情况^Δ

陈培杰^{1*}, 张珊珊¹, 熊乘风²(1. 安徽医科大学第一附属医院/安徽省公共卫生临床中心药学部, 合肥 230012; 2. 安徽医科大学第一附属医院/安徽省公共卫生临床中心医学工程部, 合肥 230012)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)05-0595-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.017



摘要 目的: 基于循证医学方法, 评价注射用雷替曲塞超适应证用药情况, 探讨注射用雷替曲塞超适应证应用的合理性评价方法。方法: 查询国内外网站, 了解注射用雷替曲塞的最新版药品说明书, 查阅当前较为权威的指南和诊疗规范, 分析注射用雷替曲塞的全部药品说明书, 了解该药适应证用药情况; 计算机检索 PubMed、Ovid、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网和万方数据库等数据库, 检索时限为建库至 2024 年 7 月 1 日, 收集注射用雷替曲塞超适应证用药研究, 分析该给药方法对恶性肿瘤患者治疗效果及安全性的影响。结果: 初步检索获得文献或指南 1 325 篇, 初筛得到指南 1 篇及系统评价文献 10 篇, 结合纳入与排除标准, 最终纳入 1 篇符合要求的系统评价。美国的药品说明书与我国的药品说明书中均提及注射用雷替曲塞用于晚期结直肠癌的具体用法; 此外, 美国的药品说明书中提及, 该药还可应用于晚期胃癌患者及胆管癌、肝癌、胰腺癌患者。所纳入的 1 篇系统评价于 2017 年发表, 涉及 8 项研究, 其中前瞻性队列研究 6 项, 随机试验 2 项, 合计样本量为 741 例, 系统综述评价工具 (AMSTAR) 得分为 6 分。结论: 经循证医学证据评价, 注射用雷替曲塞超适应证用于晚期结直肠癌、晚期胃癌和胆管癌为合理用药, 其余超适应证用药为不合理用药。

关键词 循证方法; 雷替曲塞; 抗肿瘤; 超适应证用药; 安全性

Evaluation on Off-Label Use of Raltitrexed for Injection Based on Evidence-Based Medicine Method^Δ

CHEN Peijie¹, ZHANG Shanshan¹, XIONG Chengfeng²(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Anhui Provincial Public Health Clinical Center, Hefei 230012, China; 2. Dept. of Medical Engineering, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Anhui Provincial Public Health Clinical Center, Hefei 230012, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Based on evidence-based medicine method, to evaluate the off-label use of raltitrexed for injection, to probe into the methods of rationality evaluation on the off-label use of raltitrexed for injection. **METHODS:** Domestic and foreign websites were retrieved to obtain the latest version of drug instructions of raltitrexed for injection, review the current authoritative guidelines and clinical practice standards, analyze all the drug instructions of raltitrexed for injection, investigate the indication and usage. Database including PubMed, Ovid, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang Data were retrieved to collect studies on off-label use of raltitrexed for injection, the retrieval time was from database establishment to Jul. 1st, 2024, the effects of raltitrexed for injection on the therapeutic effects and safety in patients with malignant tumor were analyzed. **RESULTS:** A total of 1 325 studies or guidelines were preliminary enrolled, 1 guideline and 10 systematic reviews were obtained from preliminary screening, and 1 qualified systematic review was finally enrolled according to the inclusion and exclusion criteria. Drug instructions in the United States and China both mentioned the specific usage of raltitrexed for injection in advanced colorectal cancer. In addition, drug instructions in the United States also mentioned that raltitrexed for injection could be used in patients with advanced gastric cancer, cholangiocarcinoma, liver cancer and pancreatic cancer. The enrolled 1 systematic review was published in 2017, including 8 studies, with 6 prospective cohort studies and 2 randomized trials, with a total sample size of 741 cases, and the score of AMSTAR evaluation tool was 6 points. **CONCLUSIONS:** Through evidence-based medicine evaluation, the off-label use of raltitrexed for

^Δ 基金项目: 安徽高校自然科学研究项目 (No. KJ2020A0188); 安徽医科大学校科研基金项目 (No. 2023xkj045)

* 主管药师。研究方向: 药理学、医院药学。E-mail: peijiechen@163.com

injection in advanced colorectal cancer, advanced gastric cancer and cholangiocarcinoma is rational, while the other off-label drug use is irrational.

KEYWORDS Evidence-based method; Raltitrexed; Anti-tumor; Off-label drug use; Safety

雷替曲塞为临床上常用的新型抗肿瘤药物,作为一种喹啉叶酸盐类似物,能特异性地抑制胸腺嘧啶合成酶水平,药物机制涉及干扰 DNA 合成、诱导细胞凋亡和免疫调节等方面,具有较好的抗肿瘤活性^[1]。注射用雷替曲塞由 Zeneca 医药团队与相关团队研发,并相继用于英国、西班牙等国家,我国于 2010 年批准注射用雷替曲塞的应用,能为恶性肿瘤的治疗提供新的方法^[2-3]。Kulkarni 等^[4]的研究结果表明,注射用雷替曲塞通过叶酸载体并到达细胞内,能被叶酰聚谷氨酸合成酶代谢为一系列的多聚谷氨酸,选择性抑制胸苷酸合成酶,发挥良好的抗肿瘤作用。当前,国内外致力于研究雷替曲塞联合其他化疗药在恶性肿瘤患者中的协同作用,结果发现,奥沙利铂、伊立替康及卡培他滨等药物均能与雷替曲塞联合应用,提高患者治疗效果^[5-6]。余江跃等^[7]的研究结果表明,伊立替康联合雷替曲塞用于晚期转移性结直肠癌效果良好。由于国内雷替曲塞的药品说明书中并未注册晚期结直肠癌以外的适应证,使得雷替曲塞超说明书用药使用率较高。本研究基于循证医学方法,评价注射用雷替曲塞超适应证用药情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

采用循证医学方法,进行指南与系统评价文献的检索和整理。(1)疾病:肿瘤病例。(2)干预措施:患者使用雷替曲塞单药治疗或联合用药治疗。(3)研究类型:以指南与系统评价为主,必要时将药品说明书纳入其中。(4)指南纳入标准:结直肠癌指南、雷替曲塞用药指南等。(5)系统评价纳入标准:①雷替曲塞在恶性肿瘤患者中的效果;②雷替曲塞超剂量用药适应证;③雷替曲塞在恶性肿瘤中的应用效果及不良反应。(6)排除标准:①重复发表的文献、病例报告或观察性研究;②专家讲座论坛、会议纪要、新闻、证据总结及个案报道;③文献下载相对困难,难以实现相关数据的提取,文献中难以获得完整的数据;④同一作者在不同平台上发表的相似文章或难以提取到本研究主要结局指标之一的文献;⑤综述、评论文章及会议论文摘要。

1.2 检索策略

(1)药品说明书检索:通过药智医学网,检索雷替曲塞的药品说明书,并进行下载。(2)指南检索:中国知网、Google、万方数据库、UpToDate 及 PubMed 等数据库,收集雷替曲塞用药相关推荐指南。(3)系统评价:计算机检索 PubMed、Ovid、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网和万方数据库等。针对研究的目的,确定中文检索词为“雷替曲塞”“抗肿瘤”“超适应证用药”“点评”“治疗效果”“安全性”“结直肠癌”“指南”“指引”“系统评价”“荟萃分析”和“Meta 分析”;英文检索词为“Rhatitrexed”“Anti-tumor”

“Off-label drug use”“Comment”“Therapeutic effect”“Security; Colorectal cancer”“A Guide”“Guidelines”“Systematic evaluation”和“Meta-analysis”;不同检索词之间以“or”“and”进行组合。检索时限为建库至 2024 年 7 月 1 日。

1.3 文献筛选及相关资料的提取

将检索获得的指南及系统评价文献,由我院 2 名研究者进行文献筛选,并完成相关资料的提取,包括第一作者、年份、期刊、样本量及结局指标等;对于存在争议的文献,以协商的方式完成筛选和资料提取。

1.4 文献质量评价方法

为了保证研究结果的准确性及合理性,对检索获得的指南和系统评价进行质量评价。(1)借助指南研究与评价工具 II (AGREE II) 完成指南的评价;(2)利用系统综述评价工具 (AMSTAR) 完成系统评价的证据质量评估。

1.5 我院注射用雷替曲塞超适应证用药点评

分别抽取 2022 年、2023 年我院使用注射用雷替曲塞的病历,各 50 份,进行超适应证用药点评。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获得文献或指南 1 325 篇;排除重复文献 204 篇及不符合的文献 1 085 篇;阅读全文,结合纳入与排除标准,最终纳入系统评价 1 篇^[8],见图 1。

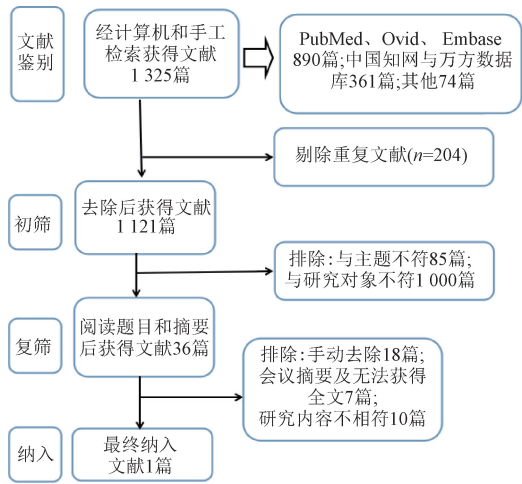


图 1 文献检索流程和结果

2.2 注射用雷替曲塞的药品说明书

美国食品药品监督管理局(FDA)与我国国家药品监督管理局(NMPA)的药品说明书中均提及注射用雷替曲塞用于晚期结直肠癌的具体用法;此外,美国 FDA 的药品说明书中提及该药还可应用于晚期胃癌及胆管癌、肝癌、胰腺癌患者,见表 1。

表 1 注射用雷替曲塞抗的药品说明书

项目	注射用雷替曲塞的适应证及具体用法用量
美国 FDA 的药品说明书	①注射用雷替曲塞不宜用于对 5-氟尿嘧啶或亚叶酸钙过敏或存在绝对禁忌证的晚期结直肠癌或恶性肿瘤患者
	②对于伴有肾衰竭的病例,注射用雷替曲塞使用时每周 1 次,通常为常用剂量的 50.0%
	③对于老年结直肠癌或恶性肿瘤患者,注射用雷替曲塞的不良反应发生率较高,用药过程中应加强患者生命体征监测,且指南中并无具体剂量推荐
	④对于肥胖的结直肠癌或恶性肿瘤患者,应根据患者体重或体表面积确定药物剂量
	⑤注射用雷替曲塞可与吉替奥胶囊联合应用,用于晚期胃癌患者
	⑥能与氟尿嘧啶等药物用于消化系统恶性肿瘤或生殖系统恶性肿瘤,如胆管癌、肝癌、胰腺癌等
	⑦注射用雷替曲塞能通过干扰 DNA 合成来阻断恶性肿瘤细胞生长、能增强机体的免疫应答,辅助对抗肿瘤,并发挥抗炎作用
	⑧注射用雷替曲塞能缓解化疗引起的恶心呕吐症状
我国 NMPA 的药品说明书	①晚期结直肠癌患者难以接受联合化疗时,可单药治疗
	②儿童暂不推荐注射用雷替曲塞的应用
	③成人推荐药物剂量为 3 mg/m ² ,使用 50~250 mL 的 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注;对于未出现不良反应者,每 3 周重复用药 1 次;不推荐剂量>3 mg/m ²
	④老年人群用药,参照成人的用法用量,但是由于该类人群为特殊人群,不良反应发生率更高,应加强患者监测
	⑤妊娠期或哺乳期女性用药:夫妻任何一方用药期间、停药后至少 6 个月内应避免,妊娠期或哺乳期女性应禁止用药

2.3 注射用雷替曲塞抗肿瘤系统评价结果

所纳入的 1 篇系统评价发表于 2017 年,涉及 8 项研究,其中前瞻性队列研究 6 项,随机试验 2 项,合计样本量为 741 例;侧重于注射用雷替曲塞超适应证使用情况,AMSTAR 得分为 6 分,见表 2—3。

2.4 注射用雷替曲塞超适应证用药合理性评价

经循证医学证据评价,注射用雷替曲塞用于晚期结直肠癌、晚期胃癌及胆管癌获得系统评价支持,为合理用药;而用于肝癌、胰腺癌及其他恶性肿瘤为超适应证用药,暂无循证医学证据,为不合理用药,见表 4。

表 2 所纳入的 1 篇系统评价的 AMSTAR 评估结果

条目数	具体评分内容	结果
1	系统评价中是否具备前期设计方案	是
2	文献的纳入及选择是否具备可重复性	是
3	发表的文献是否在纳入标准中,是否存在灰色文献	是
4	是否全面完成文献的检索	否
5	是否存在利益冲突	是
6	是否对纳入文献完成偏倚性分析	否
7	是否具有完整的文献纳入与排除标准	是
8	纳入研究结果处理方法是否恰当	否
9	是否对纳入文献的科学性进行分析	否
10	是否合理地运用科学性的方法,并完成结论的推导	是
11	是否对纳入与排除标准特征进行分析	否

表 3 所纳入的 1 篇系统评价的证据总结

效果评价指标	质量评价							证据等级
	样本量/例	研究类型	偏倚性	一致性	不确定性	发表偏倚	效应量	
有效率	474	RCT/队列分析	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	有效率为 43.9%	低
生存期	81	RCT/队列分析	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	中位生存期为 14.8 个月	低
无进展生存期	79	RCT/队列分析	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	无进展生存期为 6.5 个月	低
不良反应	81	RCT/队列分析	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	不良反应发生率较高	低

表 4 注射用雷替曲塞超适应证用药评价及分级管理建议

超适应证	证据类型	合理性评价
晚期胃癌	系统评价	合理
胆管癌	系统评价	合理
晚期结直肠癌	系统评价	合理
肝癌	系统评价	不合理
胰腺癌	RCT	不合理
其他	RCT	不合理

2.5 我院注射用雷替曲塞超适应证用药点评

2022 年,我院 50 份使用注射用雷替曲塞的病历中,超出我国药品说明书规定的适应证用药的病历有 20 份(占 40%),主要涉及诊断有胃癌、食管癌、胰腺癌、乳腺癌、阑尾癌、肝癌、肺癌、胆管癌和膀胱癌;超说明书适应证用药的病历中,经循证医学证据评价,不合理用药病历共 8 份,不合理率为 16%。2023 年,我院 50 份使用注射用雷替曲塞的病历中,超出我国药品说明书规定的适应证用药的病历有 7 份(占 14%),主要涉及诊断有胃癌、胰腺癌、肺癌、阑尾癌和食管癌;超说明书适应证用药的病历中,经循证医学证据评价,不合理用药病历共 4 份,不合理率为 8%。

3 讨论

王佳蕾等^[9]研究发现,雷替曲塞单药治疗效果优于或类似于氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸治疗方案,具有药物活性高、不良反应发生率低的特点,且用药较为方便,多数患者能从中获益。赵天号等^[10]以局部进展期胃癌患者 96 例为对象,对照组采用 D2 根治性全胃切除术,观察组术后行雷替曲塞和腹腔热灌注化疗,结果表明,观察组方案虽然会增加手术时间,但可明显降低复发转移率,延长生存期,且不增加并发症和不良反应发生。分析原因:雷替曲塞作为新型化疗药,特点是分子量比顺铂、奥沙利铂更高,腹腔清除更缓慢、半衰期更长,肿瘤细胞的反应时间更长,能长时间在细胞内潴留并发挥作用,具有较强的重量细胞穿透能力。同时,雷替曲塞能主动运输进入恶性肿瘤细胞中,并被代谢为一系列多聚谷氨酸,上述代谢物能发挥更强的酶抑制作用^[11-12]。晚期结直肠癌患者的治疗以化疗为主,5-氟尿嘧啶作为重要的治疗药物,虽然能改善患者症状,但是不良反应发生率较高,影响患者治疗耐受性与依从性。我国的雷替曲塞药品说明书中仅提及注射用雷替曲塞用于晚期结直肠

(下转第 603 页)