

基于中国医院药物警戒系统的动脉灌注奥沙利铂的安全性特征分析^Δ

董思喆^{1*}, 覃忠于², 蓝晓步^{1#} (1. 南宁市第一人民医院药学部, 南宁 530022; 2. 广西壮族自治区药品不良反应监测中心, 南宁 530029)

中图分类号 R979.1; R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)09-1145-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.027



摘要 目的: 利用中国医院药物警戒系统(CHPS), 评估动脉灌注奥沙利铂的安全性情况, 分析发生不良反应的影响因素。方法: 依托CHPS系统, 对2021年1月至2023年6月某三级甲等医院使用奥沙利铂的人群进行回顾性分析。比较静脉滴注与动脉灌注奥沙利铂人群的特征, 从血液系统毒性、肝毒性、肾毒性、神经毒性4个方面比较两种给药方式下的不良反应发生率, 对不良反应发生率最高的肝毒性进行影响因素分析。结果: 回顾性监测了1731例使用奥沙利铂的患者, 其中动脉灌注810例, 静脉滴注921例。动脉灌注奥沙利铂的患者血小板减少、肝损伤的发生率高于静脉滴注奥沙利铂的患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 剂量增加、原发疾病为肝癌的人群是动脉灌注奥沙利铂导致肝损伤的独立影响因素。结论: 动脉灌注奥沙利铂需重点关注血小板减少及肝损伤的风险。针对肝癌患者, 控制给药剂量有助于降低奥沙利铂临床用药风险。CHPS系统对监护真实世界的用药情况有重要意义。

关键词 奥沙利铂; 中国医院药物警戒系统; 动脉灌注化疗; 药物安全性

Safety Characteristics of Arterial Infusion of Oxaliplatin Based on Chinese Hospital Pharmacovigilance System^Δ

DONG Sizhe¹, QIN Zhongyu², LAN Xiaobu¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 530022, China; 2. Guangxi Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanning 530029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the safety of arterial infusion of oxaliplatin and analyze the risk factors of adverse drug reactions based on Chinese Hospital Pharmacovigilance System(CHPS). **METHODS:** According to the CHPS, retrospective analysis was performed on patients with oxaliplatin in a Grade III, Level A hospital from Jan. 2021 to Jun. 2023. Characteristics of populations with intravenous drip and arterial infusion of oxaliplatin were compared. The incidence of adverse drug reactions was compared from four aspects: hematological toxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity and neurotoxicity. The influential factors of hepatotoxicity with the highest incidence of adverse drug reactions were analyzed. **RESULTS:** Totally 1731 cases of oxaliplatin were analyzed retrospectively, including 810 cases in artery infusion group, and 921 cases in intravenous drip infusion group. The incidence of thrombocytopenia and liver injury in patients with arterial infusion of oxaliplatin was higher than that in patients with intravenous drip of oxaliplatin, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that dose increase and primary disease of liver cancer were independent factors of liver injury induced by arterial infusion of oxaliplatin. **CONCLUSIONS:** Artery infusion of oxaliplatin need to be focused on the risk of thrombocytopenia and liver injury. For patients with liver cancer, controlling the dose of oxaliplatin is helpful to reduce the risk of clinical use. The CHPS systems are important for monitoring real-world drug use.

KEYWORDS Oxaliplatin; Chinese Hospital Pharmacovigilance System; Transcatheter arterial infusion; Drug safety

奥沙利铂作为第3代铂类抗肿瘤药物, 于20世纪90年代

末在法国研发上市。该药可抑制DNA的转录及复制, 与顺铂无交叉耐药性, 目前被广泛用于结直肠癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤的治疗^[1-2]。基于临床试验数据及上市后临床研究, 该药最常见的不良反应包括血液系统毒性、消化道毒性及神经系统毒性等^[3]。但目前报道的大部分不良反应数据是基于药物静脉滴注化疗收集而来。随着治疗手段的发展, 经导管动

Δ 基金项目: 广西药品安全科研项目(No. 桂药科[2022]自选10号)

* 主管药师。研究方向: 抗肿瘤药物、疼痛治疗药物合理应用。

E-mail: dongsizhe@sohu.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 药事管理、药物化学合成。

E-mail: 112773956@qq.com

脉灌注化疗在肝癌、肠癌等领域得到了广泛应用。一方面,经导管动脉灌注化疗在肿瘤供血动脉内直接灌注药物,可显著提高肿瘤病灶局部药物浓度,提高疗效;另一方面,短时间内灌注较高剂量药物,也有可能带来不良反应的发生风险升高^[4-5]。以奥沙利铂为基础的方案已成为动脉灌注化疗的主要药物之一,但相较于静脉滴注,对动脉灌注化疗的安全性了解甚少。中国医院药物警戒系统(Chinese hospital pharmacovigilance system, CHPS)是由国家药品不良反应监测中心研发的监测系统,其建立在医院信息系统(HIS)之上,能自动化收集设定的信息,适合对真实世界大样本的药品数据开展重点监测。本研究借助CHPS系统,回顾性监测我院使用奥沙利铂静脉滴注化疗与动脉灌注化疗的情况,旨在为动脉灌注奥沙利铂提供安全性评价信息。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用美康合理用药系统,选取2021年1月至2023年6月我院所有使用奥沙利铂进行抗肿瘤治疗的患者作为研究对象。根据给药途径,分为动脉灌注组与静脉滴注组。按照奥沙利铂药品说明书中不良反应信息,设置“中性粒细胞计数”“血小板计数”“血红蛋白”“肝功能”“肾功能”和“神经功能”等监测模块,比较动脉灌注组与静脉滴注组患者的不良反应发生情况。

1.2 方法

根据我国药品不良反应数据库中使用的WHOART不良反术语集^[6]及参照常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版,本研究将发生3—4级重度不良反应的患者判定为阳性病例,即中性粒细胞计数 $<1.0\times10^9/L$,血小板计数 $<50.0\times10^9/L$,血红蛋白 $<80\text{ g/dL}$,天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT) >5 倍正常值上限,肌酐 >3 倍基线水平。由于神经损伤没有特异性检验指标,故该类不良反应通过病历中症状描述进行筛选。利用CHPS系统,按照布尔逻辑建立主动监测模型,检索逻辑:在目标时间内医嘱开具奥沙利铂,医嘱用法分别代表动脉灌注或静脉滴注。在该类病例的检验检索中发生了3—4级不良反应或出现感觉异常、神经异常、麻木、脱皮的病程描述,且发生时间在用药时间之后,具体检索条件式见图1。通过系统判定筛选出的阳性病例,再由2名研究者分别对阳性病例进一步甄别。

1.3 相关因素筛选

参考奥沙利铂的不良反应相关研究^[3,7],分别选择年龄、性别、原发疾病、给药剂量、联合用药情况作为不良反应发生的相关因素分析。

1.4 统计学方法

通过Microsoft Excel软件对数据进行汇总和整理,利用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料,若满足正态分布,则采用 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验进行分析。采用多因素Logistic回归分析相关影响因素,计算 P 、 OR 及其95% CI 。 $P<0.05$ 为差异有统计学



图1 CHPS不良反应监测各条件检索列式

意义。

2 结果

2.1 用药人群概况

本研究共纳入使用奥沙利铂的患者1 731例,其中动脉灌注组810例,静脉滴注组921例。两组患者中,均为男性患者多于女性患者;动脉灌注组患者的年龄为23~94岁,平均年龄为(54.31±11.87)岁;静脉滴注组患者的年龄为29~81岁,平均年龄为(58.47±10.19)岁;动脉灌注组中 <50 岁患者居多,静脉滴注组中 >60 岁患者居多;使用奥沙利铂的人群主要为结直肠癌、肝细胞癌等腹部恶性肿瘤患者,其中动脉灌注组患者的原发疾病主要为原发性肝癌,静脉滴注组主要为原发性肠癌。两组在人群特征方面有较大差异,见表1。

表1 两组人群特征比较(例)

项目	特征	动脉灌注组($n=810$)	静脉滴注组($n=921$)
性别	男性	674	624
	女性	136	297
年龄/岁	<50	326	187
	50~60	248	327
	>60	236	407
原发疾病	原发性肝癌	655	44
	原发性肠癌	95	683
	转移性肝癌或肠癌	33	27
	原发性胃癌	20	157
	其他	7	10

2.2 用药方案分析

由于集中带量采购品种更换,统计周期的患者分别使用来自4个生产企业、5种规格的奥沙利铂。动脉灌注组患者主要的用药方案是以动脉灌注奥沙利铂联合持续动脉泵入氟尿

嘧啶为基础的 FOLFOX 方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙),静脉滴注组患者以单药静脉滴注奥沙利铂联合口服卡培他滨的XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)为主。FOLFOX 方案中奥沙利铂的给药剂量多为 85 mg/m²,XELOX 方案中奥沙利铂的给药剂量为 130 mg/m²,因此,两组患者的奥沙利铂平均给药剂量也存在较大差异,动脉灌注组患者的奥沙利铂平均给药剂量为(126.89±28.76)mg,静脉滴注组为(163.94±41.63)mg。两组患者的奥沙利铂用药方案见表 2。

表 2 两组患者的奥沙利铂用药方案(例)

项目	特征	动脉灌注组 (n=810)	静脉滴注组 (n=921)
联合用药	单一用药	54	470
	二联用药	729	393
	三联用药	27	58
给药剂量/mg	≤100	38	71
	>100~<150	584	291
	150~<200	161	288
	≥200	27	271
药品品规	奥沙利铂注射液(10 mL:50 mg)/四川汇宇 制药股份有限公司	399	405
	奥沙利铂注射液(20 mL:100 mg)/四川汇宇 制药股份有限公司	116	207
	注射用奥沙利铂(50 mg)/江苏恒瑞医药股份 有限公司	117	79
	注射用奥沙利铂(50 mg)/山东罗欣药业集团股份 有限公司	162	154
	注射用奥沙利铂(100 mg)/江苏奥赛康药业 有限公司	16	76

2.3 不良反应监测数据及评价结果

本研究分别从血液毒性、肝毒性、肾毒性、神经毒性 4 个方面考察了奥沙利铂动脉灌注与静脉滴注的不良反应发生情况的差异,结果显示,动脉灌注组与静脉滴注组患者中性粒细胞减少、血红蛋白减少、肾损伤、神经毒性的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);动脉灌注组患者血小板减少、肝损伤的发生率显著高于静脉滴注组,差异均有统计学意义($P<0.000$),见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

不良反应类型	动脉灌注(n=810)	静脉滴注(n=921)	χ^2	P
中性粒细胞减少	40(4.94)	49(5.32)	0.129	0.720
血小板减少	66(8.15)	13(1.41)	44.905	<0.000
血红蛋白减少	53(6.54)	45(4.89)	2.216	0.137
肝损伤	121(14.94)	7(0.76)	126.515	<0.000
肾损伤	10(1.23)	15(1.63)	0.470	0.493
神经毒性	22(2.72)	30(3.26)	4.330	0.510

2.4 动脉灌注奥沙利铂发生肝损伤的多因素 Logistic 分析

针对肝损伤不良反应在动脉灌注组患者中的发生率较高,且动脉灌注治疗在肝癌患者中应用最广泛,最需要重点监护肝功能,故对奥沙利铂动脉灌注致肝损伤的情况进行多因素 Logistic 分析,结合前期文献调研,分别选取年龄、性别、给药剂量、联合用药及原发疾病 5 个方面作为潜在的影响因素纬度。结果显示,原发疾病为肝癌、给药剂量大是奥沙利铂致肝损伤的主要影响因素,其他因素对不良反应的发生未有显著性影响,见表 4。

表 4 动脉灌注奥沙利铂致肝损伤的多因素 Logistic 分析

指标	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
年龄	-0.012	0.009	1.797	0.180	0.988	0.970~1.006
性别(男性/女性)	0.034	0.326	0.011	0.916	1.035	0.546~1.962
给药剂量	0.008	0.004	4.027	0.045	1.008	1.000~1.016
联合用药(单药/非单药)	0.401	0.544	0.544	0.461	1.494	0.514~4.339
原发疾病(肝癌/非肝癌)	-1.210	0.438	7.633	0.006	0.298	0.126~0.704

3 讨论

3.1 奥沙利铂应用于动脉灌注的发展历程

经导管动脉灌注化疗是在动脉栓塞的基础上进一步发展而来,目前已有 40 余年的应用历程,从最初被用于结直肠癌肝转移的治疗,到 20 世纪 80 年被引入原发性肝癌的治疗,目前该技术在肝癌和肠癌领域应用广泛^[8]。理论上,能够静脉滴注化疗的药物都能经动脉灌注。而奥沙利铂作为 FOLFOX 方案和 XELOX 方案的基础,现已成为动脉灌注化疗中最常见的药物。《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南》(2018 年版)中推荐使用以奥沙利铂为主的动脉灌注方案作为治疗晚期肝细胞癌的首选药物治疗方案^[9]。本研究统计的奥沙利铂动脉灌注、静脉滴注的人群特征与文献报道基本一致^[10-12]。两者均是在男性肝癌、肠癌人群应用最多;用药方案也是以奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙的 FOLFOX 方案和奥沙利铂联合口服卡培他滨的 XELOX 方案为主;动脉灌注的手术方式为经皮穿刺股动脉插管,奥沙利铂持续灌注时间为 1~2 h,每 3~4 周重复 1 次。

3.2 奥沙利铂动脉灌注与静脉滴注的不良反应比较

奥沙利铂为新型铂类抗肿瘤药物,其作用机制是形成链内和链间交联,抑制 DNA 合成,具有细胞毒性作用。目前文献报道的奥沙利铂静脉滴注的不良反应主要累及血液系统、肝肾功能及周围神经系统。本研究比较了奥沙利铂动脉灌注与静脉滴注的不良反应发生情况,结果显示,在血液系统毒性方面,两种给药方式的中性粒细胞减少、血红蛋白减少的发生率相近;但动脉灌注引起血小板减少的发生率更高,达 8.15%,而静脉滴注仅为 1.41%,两者的差异有统计学意义($P<0.000$)。研究结果显示,奥沙利铂所致血小板减少的机制主要包括以下 3 个方面:(1)骨髓抑制,奥沙利铂引起的轻、中度骨髓抑制导致血小板减少的最主要的机制,降低通常在化疗后约 1 周出现,常为自限性,同时伴有中性粒细胞和红细胞的减少;(2)脾脏肿大,脾脏肿大可导致血小板减少,伴有肝转移的结直肠癌患者在应用奥沙利铂后更容易出现肝窦阻塞综合征,临床上表现为脾脏肿大等门静脉高压症状,可引起血小板减少;(3)免疫反应,化疗后短时间内出现的血小板急剧减少常被认为是免疫介导的,即体内药物暴露引起的抗体介导的血小板破坏,导致血小板单系减少,这种血小板减少并不会伴随贫血或白细胞减少^[13]。奥沙利铂静脉滴注的速度通常为 1 min 30~50 滴,滴注时间需 4 h;而动脉灌注则是通过选择性动脉插管灌注,约 2 h 灌注完毕,使药物短时间内高浓度集中,短时间高浓度的冲击可能带来超敏反应发生率显著升高^[14-15]。为明确不良反应发生的原因,后续可以对血小板减少的人群进一步进行亚组分析。

对肝肾功能的影响方面,动脉灌注组患者肝损伤的发生

率高于静脉滴注组,达 14.94%,在所统计的不良反应中居首位。两种给药方式的肾损伤发生率无太大差别。通过奥沙利铂的药动学研究可发现,该药分布容积较大,组织亲和力极强,静脉输液结束后 2 h,即有 85%的药物迅速扩散至组织内,表观分布容积达 400~600 L^[16]。比较奥沙利铂静脉给药与动脉灌注后的药动学信息发现,奥沙利铂静脉给药(85 mg/m²)后的药时曲线下面积(AUC)为(161±23)mg/(min·mL),相同剂量动脉灌注后的 AUC 为(85.3±13.71)mg/(min·mL),由此计算出奥沙利铂的肝脏提取比为 0.47^[17]。因此,静脉给药分布到肝脏的有效浓度有限,这可能是动脉灌注导致肝毒性不良反应发生率较高的原因。

神经毒性方面,奥沙利铂动脉灌注与静脉滴注的神经毒性发生率相近。通过 CHPS 系统对病例描述关键词的检索可发现,发生神经毒性的患者多表现为手足肢端麻木不适,感觉异常,与文献报道一致^[18]。

3.3 奥沙利铂动脉灌注致肝损伤的影响因素分析

对奥沙利铂动脉灌注发生肝毒性的多因素 Logistic 分析发现,年龄、性别和联合用药对该不良反应的发生无显著性影响,而给药剂量的增加、原发诊断为肝癌的患者会显著影响肝损伤的发生。一方面,可能是肝癌患者本身肝功能基础不好,代谢药物能力差;另一方面,文献报道的奥沙利铂致肝损伤发病类型主要为剂量依赖性肝毒性^[19],剂量累积加重肝损伤的风险。因此,肝癌患者进行动脉灌注奥沙利铂前,加强肝功能的监护,并适当调整给药剂量,有助于降低肝损伤发生风险。

总之,随着信息手段的不断发展,目前临床对不良反应的监测已由过去的单纯上报逐步发展至利用 CHPS 系统主动监测。CHPS 系统对接医院 HIS 系统,高效利用数据资源,能对患者、诊断、医嘱、病历、检验、检查、手术等 10 个大类、55 个小类进行函数检索、时间序列对比、权重设置等多维条件分析。在系统的支持下,医务人员可对真实世界的用药进行大样本监测,尤其对一些上市后药品在新人群、新手段的用药风险方面及时进行预警。利用 CHPS 系统对奥沙利铂动脉灌注的用药特征研究发现,与静脉滴注相比,动脉灌注患者需加强血小板减少及肝损伤的监护,不良反应的发生与给药剂量的基础肝功能情况密切相关。

但本研究也有一些局限性:(1)该主动监测条件式的编写受医院医疗数据结构化、信息系统适配度等因素的影响,导致检索出的不良反应病例数可能低于实际发生例数。(2)一些不良反应无特异性指标,需通过在有记录的病程描述上检索,而实际临床工作中可能由于认知因素,对相关症状存在遗漏,设置的检索词也无法覆盖各种主观书写习惯,导致假阴性病例增加。未来可以进一步优化检索条件,并通过国家药品不良反应监测中心对已安装 CHPS 系统的哨点医院进行更大样本量的分析,将单中心的内部研究拓展至多中心的合作研究,为动脉灌注奥沙利铂提供更多的安全性评价信息。

参考文献

[1] DE GRAMONT A, FIGER A, SEYMOUR M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(16): 2938-2947.

[2] QIN S, BAI Y, LIM H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.

[3] SUGIHARA K, OHTSU A, SHIMADA Y, et al. Safety analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two Asian studies and four Western studies[J]. Clin Colorectal Cancer, 2012, 11(2): 127-137.

[4] 赵明. 精准医疗时代背景下的肝动脉灌注化疗[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(5): 648-656.

[5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 754-759.

[6] 吴桂芝, 田春华, 王丹, 等. WHOART 和 MedDRA 在药品不良反应监测中的应用[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2): 81-85.

[7] 张程亮, 李敏, 王松, 等. 中国患者奥沙利铂临床应用特征的多中心评价[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2336-2340.

[8] CHEN C T, LIU T H, SHAO Y Y, et al. Revisiting hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12880.

[9] 闫东. 2018《CSCO 原发性肝癌诊疗指南》解读——肝动脉介入治疗部分[J]. 肝癌电子杂志, 2018, 5(3): 4-7.

[10] LAFACE C, LAFORGIA M, MOLINARI P, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy for advanced hepatobiliary cancers: state of the art[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12): 3091.

[11] 中国抗癌协会肿瘤介入专家委员会. 经导管动脉灌注化疗药物应用原则——中国肿瘤介入专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(11): 963-970.

[12] 中华医学会放射学分会介入学组协作组. 原发性肝细胞癌经导管肝动脉化疗性栓塞治疗技术规范专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(10): 908-912.

[13] 王慧芳, 顾海娟, 梅丹, 等. 疑似奥沙利铂致免疫性血小板减少症的药学实践与分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(4): 352-356.

[14] HUYNH T, CROZIER N, ANSELMO L. Safety outcomes of rapid-versus standard-infusion rate oxaliplatin[J]. J Oncol Pharm Pract, 2023; 10781552231192007.

[15] BARBIN F, GHIDINI M, PANICHI A, et al. Oxaliplatin-related hypersensitivity reactions: a single institution series and literature review[J]. Biomedicines, 2022, 10(12): 3275.

[16] LÉVI F, METZGER G, MASSARI C, et al. Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 38(1): 1-21.

[17] GUTHOFF I, LOTSPEICH E, FESTER C, et al. Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility[J]. Anticancer Res, 2003, 23(6D): 5203-5208.

[18] GROTHEY A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity[J]. Semin Oncol, 2003, 30(4 Suppl 15): 5-13.

[19] MISSET J L. Oxaliplatin in practice[J]. Br J Cancer, 1998, 77(Suppl 4): 4-7.

(收稿日期:2024-03-13 修回日期:2024-05-22)