



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.17

文章编号: 2095-1264(2024)05-0627-08

基于德尔菲法的阿帕替尼药物利用评价标准的建立及应用

孙程¹, 丁大伟², 吕晓敏³, 谭喜莹^{1*}

(南京中医药大学附属医院¹药学部, ²肿瘤内科, 江苏南京, 210029;

³泰州市人民医院药学部, 江苏泰州, 225300)

摘要: **目的** 建立阿帕替尼药物利用评价标准, 并分析其在临床合理用药评价中的应用效果。 **方法** 以阿帕替尼药品说明书为基础, 参照常见恶性肿瘤临床诊疗指南、相关专家共识, 采用德尔菲法建立阿帕替尼利用评价标准。参照该评价标准, 回顾性分析江苏省中医院 2022 年 1 月 1 日至 12 月 31 日使用过阿帕替尼的住院患者的用药情况。 **结果** 共收集 169 例使用阿帕替尼的患者信息, 纳入 320 份相应病例。完全符合评价标准的病例数有 35 例, 不完全符合的有 285 例, 不合格率为 89.06%, 其中常见的不合理指标为用法用量(78.44%)、适应证(63.31%)和用药监护(41.25%)。 **结论** 建立的阿帕替尼药物利用评价标准全面覆盖临床合理用药评价指标, 临床适用性强。参照建立的阿帕替尼评价标准, 可发现本院药物使用不合理率较高, 存在用法用量不正确、超适应证用药、未进行用药监护等问题。

关键词: 阿帕替尼; 药物利用评价; 标准; 德尔菲法; 合理用药

中图分类号: R730.54; R979.1 **文献标识码:** A

Establishment and application of drug use evaluation criteria for apatinib based on Delphi method

SUN Cheng¹, DING Dawei², LÜ Xiaomin³, TAN Xiying^{1*}

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, Jiangsu, China; ³Department of Pharmacy, Taizhou People's Hospital, Taizhou, 225300, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To establish the drug use evaluation criteria of apatinib and to apply it for evaluation of clinical rational drug use. **Methods** Based on the apatinib label instruction, through Delphi method, the drug use evaluation of apatinib was established with reference to clinical practice guidelines of common malignant tumor and expert consensus. According to this standard, the drug use of inpatients who have used apatinib in Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine from January 1, 2022 to December 31, 2022 was retrospectively analyzed. **Results** A total of 169 patients receiving apatinib were collected, and 320 cases of corresponding medical records were included. 35 cases had their use of apatinib fully met the drug use evaluation criteria, but 285 cases did not. The irrational use rate was 89.06%. Among them, the common unreasonable indexes were usage and dosage (78.44%), indications (63.31%) and medication monitoring (41.25%). **Conclusion** The established evaluation standard for the use of apatinib fully covers the evaluation index of rational drug use, and has strong clinical applicability. According to the established apatinib evaluation standard, it can be found that the unreasonable rate of drug use in our hospital is relatively high, and there are problems such as incorrect usage and dosage, ultra-adaptive medication, and lack of medication monitoring.

Key words: Apatinib; Drug use evaluation; Standard; Delphi method; Rational use of drugs

作者简介: 孙程, 女, 硕士, 药师, 研究方向为抗肿瘤临床药学。

*通信作者: 谭喜莹, 女, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学。

0 前言

抗肿瘤靶向治疗是目前恶性肿瘤常见的治疗手段,区别于传统的细胞毒性药物,靶向药物具有选择性好、毒副作用小、不易产生耐药的特点。阿帕替尼是一种靶向血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 的新型小分子药物^[1-2],可通过阻断下游信号转导、调节细胞增殖和迁移、抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用^[3-4]。目前,国家药品监督管理局批准阿帕替尼用于至少接受过两种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌,以及既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌的治疗。由于阿帕替尼临床应用广泛,其用药安全问题也日益突出^[5]。《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》(2022 年版)^[6]、《抗肿瘤药物临床应用管理办法》^[7]中明确指出,要重视抗肿瘤药物处方点评、医嘱审核。药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 标准的相关概念由美国医院药师协会 (American Society of Hospital Pharmacists, ASHP) 提出,目的是评价临床药物使用的合理性、安全性和有效性,以优化治疗效果^[8-9]。DUE 标准的制定依据有药品说明书、临床指南、专家共识、临床研究等。本研究拟参照药品说明书、指南和专家共识,采用德尔菲法^[10]建立阿帕替尼 DUE 标准,并参照该标准对阿帕替尼的实际使用情况进行分析,评价药物临床使用情况,以期为阿帕替尼临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 阿帕替尼 DUE 标准的初步制定

以阿帕替尼(商品名:艾坦,批准号:H20140103,生产企业:江苏恒瑞医药股份有限公司)说明书为基础,参考《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》(2022 年版)^[6]、《中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南》^[11]、《中国临床肿瘤学会原发性肝癌诊疗指南》^[12]、《中国临床肿瘤学会卵巢癌诊疗指南》^[13]、《中国临床肿瘤学会食管癌诊疗指南》^[14]、《中国临床肿瘤学会分化型甲状腺癌诊疗指南》^[15]、《中国临床肿瘤学会黑色素瘤诊疗指南》^[16]、《阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识》^[17]等,初步建立阿帕替尼 DUE 标准,包括适应证、用法用量、剂量调整、停药指征、联合用药、指标限定、禁忌证、用药监护、不

良反应、疗效评价。

1.2 基于德尔菲法修订阿帕替尼 DUE 标准

根据初步建立的 DUE 标准,采用德尔菲法对其进行讨论、修改,制定最终的评价标准。德尔菲法主要采用问卷形式,对 10 名医药学专家进行 2 轮咨询调查,专家主要包括 4 名肿瘤科高级职称医师、3 名妇科高级职称医师、2 名高级职称临床药师、1 名肿瘤专科临床药师。采用 Likert 5 计分法对阿帕替尼的 DUE 指标进行等级评分:5 分为非常同意、4 分为同意、3 分为一般同意、2 分为不太同意、1 分为不同意,同时问卷中有“修改建议”栏。采用肯德尔和谐系数评价专家对 DUE 指标的协调程度,数值越大表明专家协调度越高。问卷的筛选标准为平均分 > 3.5 分、变异系数 < 0.25、满分率 > 20%,其中变异系数越小表明专家对指标的分歧越小。第 1 轮咨询调查结束后,整理并分析结果,通过对指标进行补充、删除和修改,生成第 2 轮咨询调查问卷,根据第 2 轮专家咨询结果对标准做进一步完善。

本研究第 1 轮发放问卷 10 份,回收有效问卷 10 份,其中有 6 名(60%)专家提出建议。第 2 轮发放问卷 10 份,均有效回收,有 2 名(20%)专家提出建议。统计结果显示,两轮肯德尔和谐系数分别为 0.242 ($P=0.010$)、0.247 ($P=0.008$);第 1 轮 DUE 中指标评分均数为(3.80±0.63)~(4.70±0.48),第 2 轮评分均数为(4.10±0.74)~(4.90±0.32);第 1 轮各项指标变异系数为 0.10~0.22,第 2 轮为 0.06~0.18,表明专家对评价标准认可度高且意见集中(表 1-表 2)。

表 1 第 2 轮指标均数、变异系数、满分比咨询结果

Tab. 1 Consultation results of the second round of index mean, coefficient of variation and satisfaction ratio

指标	评分	变异系数	满分百分比/%
适应证	4.20±0.63	0.15	30
用法用量	4.30±0.48	0.11	30
剂量调整	4.40±0.52	0.12	40
停药指征	4.70±0.48	0.10	70
联合用药	4.90±0.32	0.06	90
指标限定	4.10±0.74	0.18	30
禁忌证	4.90±0.32	0.06	90
用药监护	4.50±0.53	0.12	50
不良反应	4.60±0.52	0.11	60
疗效评价	4.60±0.70	0.15	70

表 2 修订后的阿帕替尼 DUE 标准
 Tab. 2 The modified drug use evaluation criteria for apatinib

指标	评价细则
适应证	(1)既往接受过至少两种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者 ^[11] 。 (2)既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者 ^[12] 。 (3)超说明书适应证: ①联合卡瑞利珠单抗用于晚期肝细胞癌患者一线及以上的治疗 ^[12] ; ②联合多柔比星脂质体用于铂耐药复发卵巢上皮癌患者 ^[13] ; ③既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的远处转移性食管及食管胃交界部癌患者 ^[14] ; ④联合卡瑞利珠单抗用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的远处转移性食管及食管胃交界部癌患者 ^[14] ; ⑤联合卡瑞利珠单抗、奈达铂和紫杉醇脂质体用于远处转移性食管及食管胃交界部癌患者的一线治疗 ^[14] ; ⑥用于碘难治性复发转移性分化型甲状腺癌患者的系统治疗 ^[15] ; ⑦联合卡瑞利珠单抗用于肢端黑色素瘤晚期患者的一线治疗 ^[16]
用法用量	(1)胃腺癌或胃-食管结合部腺癌:本品推荐剂量为 850 mg,口服,1 次/d,连续服用;对于美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 \geq 2分、四线化疗后、胃部原发癌灶未切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者,可适当降低起始剂量,从 500 mg qd 开始服用,1~2 周后再视情况增加剂量 ^[11] 。 (2)肝细胞癌:单药应用时推荐剂量为 750 mg,口服,1 次/d,连续服用;联合卡瑞利珠单抗时,阿帕替尼推荐剂量为 250 mg,口服,1 次/d,连续服用 ^[12] 。 (3)卵巢上皮癌:联合多柔比星脂质体时,阿帕替尼推荐剂量 250 mg,口服,1 次/d,连续服用 ^[13] 。 (4)食管及食管胃交界部癌:单药应用时,阿帕替尼推荐剂量 250~500 mg·d ⁻¹ ,口服,1 次/d,连续服用;联合卡瑞利珠单抗时,阿帕替尼推荐剂量 250 mg,口服,1 次/d,连续服用;联合卡瑞利珠单抗、奈达铂和紫杉醇脂质体时,阿帕替尼推荐剂量 250 mg,口服,1 次/d,d1~d3,每 14 d 重复给药 ^[14] 。 (5)分化型甲状腺癌:500 mg,口服,1 次/d,连续服用 ^[15] 。 (6)黑色素瘤:250 mg,口服,1 次/d,连续服用 ^[16] 。 (7)口服,餐后 30 min(每日服药时间应尽可能相同)以温开水送服,疗程中漏服的剂量不能补充。 (8)连续服用,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
剂量调整	(1)阿帕替尼所致不良反应可通过对症治疗、调整剂量和停药等方式处理。 (2)当患者出现 III~IV 级血液学或非血液学不良反应时,建议暂停用药,直至症状缓解或消失。 (3)晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者的剂量调整:第 1 次调整剂量为 750 mg,1 次/d;第 2 次调整剂量为 500 mg,1 次/d。 (4)晚期肝细胞癌患者的剂量调整:第 1 次调整剂量为 500 mg,1 次/d;第 2 次调整剂量为 250 mg,1 次/d。 (5)如需要第 3 次调整剂量,则永久停药。 (6)可以控制的恶心、呕吐和有确定原因的发热(38℃ 以下),可进行积极对症处理,不需暂停给药或下调剂量
停药指征	(1)出现胃肠道穿孔;(2)需要临床处理的伤口裂开;(3)瘘;(4)重度出血;(5)肾病综合征;(6)高血压危象;(7)丙氨酸氨基转移酶 $>$ 5 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)且总胆红素 $>$ 2 \times ULN;(8)III~IV 级心功能不全或心脏彩超检查显示左室射血分数 $<$ 50%;(9)2 次剂量调整后仍无法耐受
联合用药	(1)对合并使用华法林抗凝的患者应常规监测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和国际标准化比值(international normalized ratio, INR),并注意临床出血迹象; (2)避免与肝药酶 CYP3A4 强诱导剂合用,如苯妥英、利福平、卡马西平、苯巴比妥、地塞米松、贯叶连翘等; (3)避免与 CYP3A4 强抑制剂合用,如克拉霉素等大环内酯类抗菌药物,酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑等三唑类抗真菌药物,洛匹那韦等抗人免疫缺陷病毒的蛋白酶抑制剂,以及泰利霉素、沙奎那韦和利托拉韦; (4)谨慎与 CYP3A4 底物合用,如硝苯地平,尼索地平,乐卡地平,HMG-COA 还原酶抑制剂辛伐他汀、洛伐他汀,咪达唑仑类药物; (5)谨慎与 CYP2C9 底物合用,如华法林、苯妥英、某些磺酰脲类降糖药如格列本脲; (6)与引起心脏 QT 间期延长的药物合用时,应严密监测心电图

指标	评价细则
指标限定	(1) 白细胞(white blood cell, WBC) $\geq 2.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血小板(platelet, PLT) $\geq 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白(hemoglobin, HB) $\geq 80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; (2) 丙氨酸氨基转移酶 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 、天门冬氨酸氨基转移酶 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 、总胆红素 $\leq 3 \times \text{ULN}$; (3) 肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCR) $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; (4) 尿蛋白 $\leq 3.5 \text{ g}/24 \text{ h}$
禁忌证	(1) 胃肠道穿孔、溃疡;(2) 需要临床处理的伤口裂开、大手术后 30 d 内;(3) 瘘;(4) 重度出血、有活动性出血;(5) 肾病综合征、重度肾功能不全(4 级);(6) 高血压危象、药物不可控制的高血压;(7) 重度肝功能不全:丙氨酸转氨酶 $> 5 \times \text{ULN}$ 且总胆红素 $> 2 \times \text{ULN}$;(8) 对本品任何成份过敏者;(9) 肠梗阻;(10) III~IV 级心功能不全(NYHA 标准)、左室射血分数 $< 50\%$;(11) 18 岁以下儿童,妊娠、哺乳期患者
用药监护	(1) 治疗开始前、每个治疗周期及临床需要时监测转氨酶和胆红素 ^[17] 。 (2) 治疗开始前、每个治疗周期及临床需要时监测肾功能(血肌酐、血尿素氮、尿蛋白)。 (3) 服药期间应常规监测血压。 (4) 用于肾功能不全患者时应谨慎和密切监测,对伴有自身免疫性疾病、糖尿病、高血压等疾病的患者,或同时使用可能对肾功能产生潜在影响的其他药物的患者应重点关注。用药期间建议患者定期检查尿常规及肾功能,连续 2 次尿蛋白 $\geq ++$ 者,须进行 24 h 尿蛋白测定,如不良反应仍持续,建议停药。 (5) 服用本品期间应严密监测凝血功能。 (6) 用药期间应注意严密监测心电图和心脏功能,尤其对于已知有 QT 间期延长病史的患者,服用抗心律失常药物的患者或有相关基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。 (7) 监护患者手足综合征。 (8) 监护患者腹泻
不良反应	(1) 未发生不良反应; (2) 发生不良反应,主要为血压升高、蛋白尿、皮肤毒性、出血、肝脏毒性、心脏毒性、腹泻等,参考不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ^[18] 5.0 版进行分级,采用对症治疗、调整剂量或暂停用药等方式处理
疗效评价	每 2 个治疗周期参照实体瘤疗效评价标准 1.1 版评价治疗效果,若患者符合完全缓解、部分缓解、疾病稳定,则继续使用阿帕替尼,若结果为疾病进展,则终止阿帕替尼治疗

1.3 病历资料及处方点评

利用医院信息系统提取 2022 年 1 月 1 日至 12 月 31 日本院使用过阿帕替尼的归档病历。纳入标准:医嘱中使用过阿帕替尼;病历信息完整,包括住院期间医嘱单、入院诊断、出院诊断、医学检验检查报告、病程记录和护理记录等。排除标准:自动出院;转院。本次处方点评共收集 169 例使用阿帕替尼的患者信息,纳入 320 份使用阿帕替尼的归档病历,根据 DUE 标准对病历中的适应证、用法用量、剂量调整、停药指征、联合用药、指标限定、禁忌证、用药监护、不良反应和疗效评价 10 项指标进行分析。

2 结果

2.1 一般情况

纳入的 169 例患者中,男性 109 例(64.50%),女性 60 例(35.50%);年龄 30~83 岁,平均年龄(63.4±

11.2) 岁,其中 46~69 岁患者最多(表 3);收集病历的临床科室包括肿瘤内科、肿瘤外科、妇科、普外科、生殖科。

表 3 阿帕替尼临床使用患者的年龄和性别情况($n=169$)
 Tab. 3 The age and gender of patients receiving apatinib($n=169$)

年龄/岁	性别		合计	比例/%
	男性	女性		
≤ 45	7	7	14	8.28
46~69	67	31	98	57.99
≥ 70	35	22	57	33.73
合计	109	60	169	100.00
比例/%	64.50	35.50		

2.2 合理性评价

收集的 320 份病历中,阿帕替尼的使用完全符

合 DUE 标准的有 35 份(10.94%)、不完全符合的有 285 份(89.06%)。参照建立的 DUE 标准,阿帕替尼临床应用常见的不合理问题包括用法用量不正确(78.44%)、适应证不适宜(63.31%)和未进行用药监护(41.25%)。由于同一患者不同入院时间的诊断一致,适应证合理性的统计剔除了重复病例(表4);考虑到同一患者不同住院时期存在剂量调整、用药监护、指标测定、禁忌证、疗效评价、不良反应处理、联合用药等差异,因此,点评结果中除适应证外的其他评价指标按照病例数进行统计分析(表5)。

表4 阿帕替尼适应证合理性评价结果(n=169)

Tab. 4 Evaluation results of the rationality of indications for apatinib (n=169)

评价指标	合理		不合理	
	例次	比例/%	例次	比例/%
适应证	62	36.69	107	63.31

表5 阿帕替尼临床应用合理性评价结果(n=320)

Tab. 5 Evaluation results of the clinical application rationality of apatinib (n=320)

评价指标	合理		不合理	
	例次	比例/%	例次	比例/%
用法用量	69	21.56	251	78.44
用药监护	188	58.75	132	41.25
指标限定	281	87.81	39	12.19
禁忌证	291	90.94	29	9.06
不良反应	296	92.50	24	7.50
剂量调整	298	93.13	22	6.87
联合用药	299	93.44	21	6.56
停药指征	310	96.88	10	3.12
疗效评价	313	97.81	7	2.19

2.3 用法用量评价

用法用量不合理评价中有 196 例无适应证用药。在 124 例适应证合理的病历中,用量偏少 46 例、用量偏大 5 例,给药频次每日 2 次 2 例、隔日 1 次 2 例(表6)。

2.4 适应证评价

剔除重复患者后,对适应证合理性进行统计。适应证不合理包括:治疗线数不合理、联合用药不合理和超适应证用药。超适应证用于其他未获批的癌种 31 例,包括结直肠癌 13 例、子宫内膜癌 5 例、

胆管癌 5 例、宫颈癌 4 例、胰腺癌 3 例、原发灶不明肿瘤 1 例(表7)。

表6 适应证合理病历中阿帕替尼用量和给药频次(n=124)

Tab. 6 Apatinib dosage and frequency of administration in cases with reasonable indications (n=124)

给药频次	给药剂量			合计	比例/%
	正常	偏大	偏小		
正常	69	5	46	120	96.78
每日 2 次	2	0	0	2	1.61
隔日 1 次	2	0	0	2	1.61
合计	73	5	46	124	100
比例/%	58.87	4.03	37.10		

表7 阿帕替尼适应证不合理分析(n=107)

Tab. 7 Analysis of the irrationality of indications for apatinib (n=107)

癌种	适应证不合理		例次	比例/%
	类型	表现		
胃癌	治疗线数	辅助治疗	23	68.22
		一线治疗	34	
		二线治疗	16	
肝癌	治疗线数	辅助治疗	1	0.93
卵巢癌	治疗线数	铂敏感复发治疗	1	0.93
食管癌	联合用药	联合卡瑞利珠单抗一线治疗	1	0.93
结直肠癌		超适应证	13	12.15
子宫内膜癌		超适应证	5	4.67
胆管癌		超适应证	5	4.67
宫颈癌		超适应证	4	3.74
胰腺癌		超适应证	3	2.80
原发灶不明肿瘤		超适应证	1	0.93

2.5 用药监护评价

用药监护不合理表现为服药期间未监测凝血功能 80 例、未监测血压变化 46 例、未监测尿常规及肾功能 16 例、已知有 QT 间期延长病史和服用抗心律失常药物的患者用药期间未监测心电图和心功能 10 例、连续 2 次蛋白尿 ≥++ 未进行 24 h 尿蛋白测定 9 例、治疗周期未监测转氨酶和胆红素 7 例。病历中存在 2 种及以上须用药监护而未监护情况,因此,132 份监护不合理病历中,用药监护不合理共计

168 例次(表 8)。

表 8 阿帕替尼用药监护不合理分析($n=132$)
 Tab. 8 Analysis of the irrationality of medication monitoring for apatinib ($n=132$)

单份病历中未监护类别数	未监护类型	例次	合计	比例 /%
1	血压变化	36	108	81.82
	心功能	3		
	凝血功能	60		
	连续 2 次蛋白尿 \geq ++未进行 24 h 尿蛋白监测	6		
	尿常规	3		
2	血压变化、心功能	1	14	10.61
	血压变化、凝血功能	4		
	血压变化、尿常规	2		
	心功能、凝血功能	1		
	心功能、尿常规	1		
	凝血功能、肾功能	2		
	凝血功能、连续 2 次蛋白尿 \geq ++未进行 24 h 尿蛋白监测	3		
3	血压变化、心功能、凝血功能	2	8	6.06
	心功能、凝血功能、尿常规	1		
	凝血功能、肝功能、肾功能	5		
4	血压变化、凝血功能、肝功能、肾功能	1	2	1.51
	心功能、凝血功能、肝功能、肾功能	1		

2.6 其他评价

指标限定不合理包括血常规异常 15 例、肝功能相关指标异常 5 例、未监测相关指标 19 例。禁忌证不合理主要表现在大手术后 30 d 内用药 23 例、药物不可控制的高血压 3 例、重度肝功能不全 2 例、肠梗阻 1 例。不良反应不合理体现在患者用药后出现不良反应未对症处理,包括骨髓抑制 16 例、高血压 3 例、手足综合征 2 例、蛋白尿 2 例、腹泻 1 例。剂量调整不合理表现为剂量调整错误 15 例、2 次剂量调整后未停药 7 例。联合用药不合理主要包括联合地塞

米松 18 例、联合伏立康唑 3 例。停药指征不合理中丙氨酸转氨酶 $>5\times$ ULN 且总胆红素 $>2\times$ ULN 未及时停药 3 例、2 次剂量调整后仍无法耐受 7 例。此外,疗效评价不合理 7 例,均为在确定阿帕替尼治疗后进展的情况下继续原方案治疗。

3 讨论

德尔菲法是一种匿名专家评分方法,通过向专家发出多轮调查问卷并征求修改意见,以达成对议题的共识^[10]。本研究基于药品说明书及相关指南初步制订阿帕替尼 DUE 标准,并采用德尔菲法进一步修订。医药学专家采用匿名发表意见的方式,结合实践经验对阿帕替尼评价指标进行评分并提出问题。根据专家评分情况及指出的问题,修改有争议的内容,增加一致认可的建议。经过两轮咨询后,最终得到一致性结果并确定阿帕替尼 DUE 标准。两轮问卷均有效回收,说明专家对本研究的积极性较高;两轮肯德尔和谐系数分别为 0.242 和 0.247,均具有统计学意义,表明专家之间协调度较高;第 2 轮指标平均分 >3.5 分、变异系数 <0.25 、满分率 $>20\%$,说明专家对指标的分歧小、同意度高。

本次用药评价发现,阿帕替尼临床使用不合理主要集中于用法用量。在适应证不合理的病历中,37.10% 为阿帕替尼用量偏小,仅 250 mg, 1 次/d,其中 89.13% 为晚期胃腺癌患者。参照药品说明书,该类患者阿帕替尼推荐剂量为 850 mg, 1 次/d,但由于该类患者为晚期胃癌后线治疗且体能状况较差,大多无法耐受该剂量,故医生通过降低给药剂量保证治疗的连续性。关于阿帕替尼的给药剂量,一项真实世界研究表明,低剂量阿帕替尼(500 mg 或 250 mg)也能使进展期胃癌患者有较好的生存获益^[19]。故阿帕替尼在临床实际使用中应综合考虑患者体能和营养状况制定个体化给药剂量。关于阿帕替尼低剂量给药问题,建议开展相关安全性及有效性研究,进一步明确给药剂量与药物疗效、不良反应之间的相关性。

本研究中,阿帕替尼适应证不合理主要表现在超适应证用药,包括用于其他未获批的癌种、获批癌种跨线使用。相较于抗肿瘤药物临床试验的快速进展,药品说明书的更新存在信息滞后性,一些具有高级别循证医学证据的用法未能及时在药品说明书中明确,故我国抗肿瘤药物超适应证使用问题较为突出。参照《新型抗肿瘤药物临床应用指导

原则》(2022 版)^[6],抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书,不能随意超适应证使用,在尚无更好治疗手段等特殊情况下,可采纳其他国家或地区药品说明书中已注明的用法,国际权威学/协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南,国家级学/协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。超适应证用药可能会给患者带来生存获益,但也有可能造成未知的损害,引起医疗纠纷。对于晚期无更好治疗手段的超适应证用药,必须具有高级别循证医学证据,并通过本院伦理审核、备案,在用药过程中须明确患者知情同意,做好用药监护。

用药监护不合理主要表现为用药监护不全,如未监测凝血指标、未监测血压变化、未监测肝肾功能等。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂会增加患者出血的风险^[20],服用期间应严密监测凝血功能。临床研究中观察到服用阿帕替尼可引起血压升高^[20-21],一般为轻到中度,多在服药后 1 周左右出现,故服药期间应常规监测血压变化,若血压升高,可采用常规降压药物控制症状。用药监护还可预防药源性疾病的发生、节约药物资源、降低医疗费用、改善患者生活质量,建议临床完善阿帕替尼的全面用药监护。

联合用药不合理包括联用 CYP3A4 强诱导剂地塞米松和强抑制剂伏立康唑。阿帕替尼临床应用中应尽量避免同时使用 CYP3A4 强抑制剂和强诱导剂^[22-23],地塞米松作为 CYP3A4 强诱导剂,联合应用会加快阿帕替尼代谢,导致血药浓度下降,从而降低治疗效果;CYP3A4 强抑制剂伏立康唑会降低阿帕替尼的代谢速度,提高血药浓度,增加不良反应发生风险。本研究中,阿帕替尼联合其他延长 QT 间期药物共 15 例,包括奥氮平 8 例、昂丹司琼 4 例、伏立康唑 3 例,这些药物均有引起心脏 QT 间期延长的风险^[24-26]。因此,阿帕替尼联用延长 QT 间期药物治疗期间应严密监测患者心电图,必要时可调整给药剂量或替换联合用药,如止吐药昂丹司琼可降低给药剂量^[27]或替换为对 QT 间期无延长作用的帕洛诺司琼、格拉司琼^[28-29]。此外,在阿帕替尼用药分析中还存在其他诸多问题,如丙氨酸转氨酶 $>5\times\text{ULN}$ 且总胆红素 $>2\times\text{ULN}$ 的患者未及时停药 3 例、在明确疾病进展后仍继续原方案治疗 7 例等,这些不合理问题均需及时干预。

4 结论

本研究基于药品说明书及相关指南、专家共识,采用德尔菲法建立阿帕替尼 DUE 标准,临床适用性强。该 DUE 标准可用于评估阿帕替尼临床应用的合理性,为临床用药提供参考依据,降低用药风险;也可用于分析阿帕替尼实际用药过程中的问题,为临床研究提供新的方向。针对阿帕替尼临床用药不合理的问题,建议参照《抗肿瘤药物临床应用管理办法》^[7]完善抗肿瘤药物临床应用管理制度;针对医师开展抗肿瘤药物合理应用培训,提高其用药安全意识;根据建立的 DUE 标准对前置审方规则进行设置,优化治疗方案,减少不良事件的发生,保证患者用药安全。

参考文献

- [1] DENG M M, ZHA J, ZHAO H J, et al. Apatinib exhibits cytotoxicity toward leukemia cells by targeting VEGFR2-mediated prosurvival signaling and angiogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(1): 111934. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111934.
- [2] 董馨蔚,陈燕,蒋刚,等. 甲磺酸阿帕替尼治疗恶性肿瘤的相关研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(9): 848-854. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202109017.
- [3] ZHONG N, ZHUANG W, HUANG Q, et al. Apatinib inhibits the growth of small cell lung cancer *via* a mechanism mediated by VEGF, PI3K/Akt and Ki-67/CD31 [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 10039-10048. DOI: 10.1111/jcmm.16926.
- [4] CHEN J, DENG S Z, ZHANG Y F, et al. Apatinib enhances the anti-tumor effect of paclitaxel *via* the PI3K/p65/Bcl-xl pathway in triple-negative breast cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12): 1001. DOI: 10.21037/atm-21-805.
- [5] GENG R X, SONG L, LI J, et al. The safety of apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(11): 1145-1150. DOI: 10.1080/14740338.2018.1535592.
- [6] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版) [EB/OL]. (2022-12-30) [2023-3-5]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [7] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行) [EB/OL]. (2020-12-28) [2023-3-5]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [8] AFANASJEVA J, BURK M, CUNNINGHAM F F, et al. ASHP guidelines on medication-use evaluation [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2021, 78(2): 168-175. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa393.
- [9] 董恒进,陈洁. 临床药物利用评价[J]. *中华医院管理杂志*, 1998(8): 10-12. DOI: CNKI:SUN:ZHYG.0.1998-08-003.
- [10] 管慧,戴国华,高武霖,等. 中医药临床研究中应用德尔菲法的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(2): 186-190. DOI: 10.7507/1672-2531.202009034.
- [11] 中国临床肿瘤学会. 胃癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 75.
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会

- (CSCO)原发性肝癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 88-89.
- [13] 中国临床肿瘤学会. 卵巢癌诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 64.
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)食管癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 68-70.
- [15] 中国临床肿瘤学会. 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 84.
- [16] 中国临床肿瘤学会. 黑色素瘤诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 90-104.
- [17] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
- [18] U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2023-3-5]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [19] PENG W R, ZHANG F L, WANG Z S, et al. Large scale, multicenter, prospective study of apatinib in advanced gastric cancer: a real-world study from China [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6977-6985. DOI: 10.2147/CMAR.S249153.
- [20] DUAN J C, WANG Z J, LIN L, et al. Apatinib, a novel VEGFR inhibitor plus docetaxel in advanced lung adenocarcinoma patients with wild-type EGFR: a phase I trial [J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(4): 731-737. DOI: 10.1007/s10637-019-00735-1.
- [21] FANG S C, HUANG W, ZHANG Y M, et al. Hypertension as a predictive biomarker in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with apatinib [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 985-992. DOI: 10.2147/OTT.S189984.
- [22] ZHU Y T, TENG Z, ZHANG Y F, et al. Effects of apatinib on the pharmacokinetics of nifedipine and warfarin in patients with advanced solid tumors [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1963-1970. DOI: 10.2147/DDDT.S237301.
- [23] GAO J L, REN H, FENG Z Y, et al. Effects of multidose simvastatin co-administration on pharmacokinetic profile of apatinib in rats by UPLC-MS/MS [J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(9): 1115-1120. DOI: 10.1080/00498254.2020.1740952.
- [24] KAMATH A, RAI K M, SHREYAS R, et al. Effect of domperidone, ondansetron, olanzapine-containing antiemetic regimen on QT_c interval in patients with malignancy: a prospective, observational, single-group, Assessor-blinded study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 445. DOI: 10.1038/s41598-020-79380-1.
- [25] MAO R C, WIENS E J, ELBAROUNI B. Transient acquired QT interval prolongation after administration of intravenous ondansetron [J]. *CJC Open*, 2021, 4(1): 109-111. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.08.005.
- [26] GUETA I, LOEBSTEIN R, MARKOVITS N, et al. Voriconazole-induced QT prolongation among hemato-oncologic patients: clinical characteristics and risk factors [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(9): 1181-1185. DOI: 10.1007/s00228-017-2284-5.
- [27] TABRIZI S, HEIDARI S, RAFIEI H. Investigation role of ondansetron on long QT interval among non-cardiac patients [J]. *Ann Med Surg*, 2021, 71: 102971. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102971.
- [28] SPINELLI T, MORESINO C, BAUMANN S, et al. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial [J]. *Springerplus*, 2014, 3: 389. DOI: 10.1186/2193-1801-3-389.
- [29] MASON J W, MOON T E, O'BOYLE E, et al. A randomized, placebo-controlled, four-period crossover, definitive QT study of the effects of APF₅₃₀ exposure, high-dose intravenous granisetron, and moxifloxacin on QT_c prolongation [J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 181-190. DOI: 10.2147/CMAR.S58071.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 孙程, 丁大伟, 吕晓敏, 等. 基于德尔菲法的阿帕替尼药物利用评价标准的建立及应用[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(5): 627-634. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.17.

Cite this article as: SUN Cheng, DING Dawei, LÜ Xiaomin, et al. Establishment and application of drug use evaluation criteria for apatinib based on Delphi method [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 627-634. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.17.