

• 专科护理 •

145 例恶性淋巴细胞增殖性疾病患者 行 90 min 静脉快速输注奥妥珠单抗输液反应的观察与护理

邢双双¹,赵晓茜¹,胡雁¹,濮益琴¹,张飞彦¹,顾则娟²,杜长艳¹,徐颖¹,孙进宁¹,李建勇¹,徐卫¹,范磊¹

(1.南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院 血液科,江苏 南京,210029;

2.南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院 护理部)

【摘要】从奥妥珠单抗静脉输液反应的预防、奥妥珠单抗静脉输液反应的处理等方面总结 145 例恶性淋巴细胞增殖性疾病患者行 90 min 静脉快速输注奥妥珠单抗静脉输液反应的护理经验。所有患者于治疗的第 1 周期均采用奥妥珠单抗标准输注方案,针对第 1 周期未发生 ≥ 3 级输液反应的患者,从第 2 周期开始采用 90 min 奥妥珠单抗快速输注方案。145 例患者共接受 730 次奥妥珠单抗治疗,其中行快速输注方案 583 次。在标准输注过程中,共 17 例(11.72%)患者发生输液反应,其中 3 级输液反应 3 例(2.07%)。在快速输注过程中,仅 1 例(0.70%)患者发生 1 级输液反应。该方法具有可行性和便利性,建议加强奥妥珠单抗用药相关的护士培训,以便临床推广应用。

【关键词】奥妥珠单抗;快速输注法;静脉输液反应;护理

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2023.10.027

【中图分类号】R473.55 【文献标识码】A 【文章编号】2097-1826(2023)10-0114-03

Observation and Nursing of 145 Patients with Malignant Lymphoproliferative Disease Receiving 90 min Intravenous Infusion of Obinutuzumab Infusion

XING Shuangshuang¹, ZHAO Xiaoqian¹, HU Yan¹, PU Yiqin¹, ZHANG Feiyan¹, GU Zejuan², DU Changyan¹, XU Ying¹, SUN Jinning¹, LI Jianyong¹, XU Wei¹, FAN Lei¹ (1.Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; 2.Department of Nursing, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Provincial People's Hospital)

Corresponding author: ZHAO Xiaoqian, Tel:025-68306974

【Abstract】To summarize the nursing experience of 145 patients with malignant lymphoproliferative disease who received 90-minute intravenous infusion of obinutuzumab from the aspects of the prevention and treatment of obinutuzumab intravenous infusion reaction. All patients were treated with obinutuzumab standard infusion regimen in the first cycle of treatment. For patients who did not experience $\geq$ grade 3 infusion reactions in the first cycle, a 90-minute rapid infusion regimen of obinutuzumab was used from the second cycle. A total of 145 patients received 730 infusions of obinutuzumab, including 583 infusions of rapid infusion. During the standard infusion, a total of 17 patients (11.72%) had infusion reactions, including 3 patients (2.07%) with grade 3 infusion reactions. During the rapid infusion, only 1 patient (0.70%) had grade 1 infusion reaction. This method is feasible and convenient. It is suggested to strengthen the nurse training of obinutuzumab medication so as to promote it in the clinical context.

【Key words】obinutuzumab; rapid infusion method; infusion-related reaction; nursing

[Mil Nurs, 2023, 40(10): 114-116]

奥妥珠单抗是新型人源化抗 CD20 单抗,适用于治疗表达 CD20 阳性的恶性 B 淋巴细胞增殖性疾病,如滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等^[1]。输液相关不良反应(infusion-related reaction, IRR)是奥妥珠单抗最常见的药物不良事件^[2]。为减轻 IRR 发生率和严重程度,

临床上大都采用标准输注方法,每次静脉给药约 3~4 h^[3]。由于患者需要至少 6~8 个周期的奥妥珠单抗治疗,部分患者需维持治疗 2 年,长时间输液易引起患者疲乏、焦虑、烦躁等不适。国外研究^[4-5]显示,按利妥昔单抗快速输注的标准实践,从第 2 周期开始进行奥妥珠单抗快速输注未导致严重 IRR,且改善了患者的输液便利性和输液设施的使用效率。本研究针对表达 CD20 阳性的恶性 B 淋巴细胞增殖性疾病患者,在国内率先开展 90 min 静脉快速输注奥妥珠单抗的研究,现将护理经验报道如下。

【收稿日期】2023-02-14 【修回日期】2023-08-29

【基金项目】江苏省医学创新团队项目(CXTDA2017019);江苏省人民医院临床能力提升护理项目(JSPH-NC-2021-09)

【作者简介】邢双双,硕士,主管护师,电话:025-68305379

【通信作者】赵晓茜,电话:025-68306974

1 临床资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2021 年 11 月至 2022 年 11 月于某院血液科就诊的恶性 B 淋巴细胞增殖性疾病患者的临床资料。纳入标准:符合 WHO 的恶性 B 淋巴细胞增殖性疾病诊断标准,且免疫组织化学显示 CD20(+);年龄 ≥ 18 岁;无重要器官受损;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~2 分;预期寿命 ≥ 6 个月;知情同意。排除标准:孕期或哺乳期患者;血清学检测人类免疫缺陷病毒阳性或乙型肝炎病毒感染而未进行处理;严重肝脏或肾脏功能不全;严重心血管疾病。退出标准:根据研究者判断,处于对受试者最佳利益考虑;受试者随时因任何原因主动要求退出;失访;发生不能继续参加研究的严重不良事件;死亡。

共纳入 145 例患者,其中男 81 例、女 64 例;年龄 26~84 岁,平均 (54.14 ± 12.22) 岁;滤泡性淋巴瘤 64 例、慢性淋巴细胞白血病 34 例、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 22 例、其他分型 25 例;ECOG 0 分 59 例、1 分 79 例、32 分 7 例;临床分期 I 期 7 例、II 期 33 例、III 期 91 例、IV 期 14 例。本研究获医院伦理委员会批准(2022-SR-169),已在美国临床实验中心官网注册(protocol ID: NCT05510219),并根据《赫尔辛基宣言》进行,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 奥妥珠单抗用药和输注方法 依据《奥妥珠单抗临床用药指导原则中国专家共识(2021 年版)》^[6]及奥妥珠单抗药品说明书^[7],所有患者接受 6~8 个周期的奥妥珠单抗与化疗方案联合的诱导治疗。根据不同的联合化疗方案确定为每 21d 或 28 d 一个周期,达到缓解的滤泡性淋巴瘤患者需继续接受奥妥珠单抗单药维持治疗,1 次/2 月,直至疾病进展或最长达 2 年。成人每次推荐剂量为奥妥珠单抗 1000 mg,给药途径为静脉输注,药液稀释后的最终浓度应在 0.4~4 mg/ml。

患者诱导治疗的第 1 周期均采用奥妥珠单抗标准输注方案,对第 1 周期未发生严重 IRR(即 ≥ 3 级 IRR)的患者,从诱导治疗的第 2 周期开始采用快速输注方案,直至所有治疗周期结束。(1)标准输注方案:为避免首次用药时发生严重 IRR 导致药液浪费,第 1 周期将 1000 mg 奥妥珠单抗溶液分两袋配置。第 1 袋:抽取奥妥珠单抗 100 mg 配置成浓度为 0.4 mg/ml 药液;第 2 袋:抽取奥妥珠单抗 900 mg,配置成浓度为 3.6 mg/ml 药液。开始以 50 mg/h 的初始速率给药,输注速率每 30 min 提高一次,每次提高 50 mg/h,输完第 1 袋药液约 90 min;第 2 袋以 200 mg/h 的速率继续递增输注,最大速率为 400 mg/h,累积输注时长约 270 min。(2)快速输注方案:根据国外奥妥珠单抗

快速输注经验^[4-5],将 1000 mg 奥妥珠单抗,配置成浓度为 4 mg/ml 的药液,初始输注速率为 100 mg/h,输注 30 min 后以 900 mg/h 速率输注剩余药液,累积输注时长约 90 min。

1.3 观察指标 主要观察指标为 IRR。IRR 常发生在输液 24 h 内,常见症状包括恶心、呕吐、腹泻、发热等,呼吸系统症状(如支气管痉挛、咽喉刺激、喉水肿等)和心脏症状(如心房颤动)。1 级:反应短暂且轻微,无需中断输注,无需治疗;2 级:需要中断治疗或输注且迅速予以对症治疗,如应用抗组胺药、非甾体抗炎药等,需要 ≤ 24 h 的预防用药;3 级:状况处理延迟,如未立即对症状予以对症治疗和(或)短暂中断输注,初始症状改善后又复发,需住院治疗的临床后遗症;4 级:危及生命,需要紧急治疗;5 级:死亡^[6]。

2 静脉输液反应的观察结果

145 例患者共接受 730 次奥妥珠单抗治疗,其中快速输注 583 次。在第 1 周期标准输注中,17 例患者发生 IRR,其中 1 级 IRR 4 例、2 级 IRR 10 例、3 级 IRR 3 例。针对第 1 周期输注奥妥珠单抗未发生 ≥ 3 级 IRR 的 142 例患者,自第 2 周期及后续疗程中均采用快速输注,所有患者均未发现 ≥ 3 级 IRR,仅 1 例患者发生 1 级 IRR,表现为轻微手麻,患者总体接受奥妥珠单抗快速输注方案的耐受度较高。

3 护理体会

3.1 奥妥珠单抗静脉输液反应的预防 由于奥妥珠单抗经过糖基化工程结构改造,与效应细胞上的 Fc γ III 受体亲和力增强,导致细胞因子释放可能性增加,这可能是导致奥妥珠单抗输注,尤其是首次输注时 IRR 发生率高的原因^[8-9]。预防奥妥珠单抗 IRR 的关键在于合理配置药液浓度,规范预处理方案,输液过程中的严密观察及动态速率调节^[10]。考虑患者首次治疗时肿瘤负荷较高,发生细胞因子释放的风险较大,本研究所有患者第 1 周期均将 1000 mg 的奥妥珠单抗溶液分两次配置、逐步增加药液浓度,严格控制初始输注速率。患者在给药前 30~60 min 均接受预处理方案,包括静脉注射地塞米松 5 mg,肌肉注射异丙嗪 25 mg,口服对乙酰氨基酚一粒。因奥妥珠单抗静脉输注过程中可能会出现低血压,因此每次输注前 12 h、输注中和输注后 1 h 内,告知患者避免使用降压药物。此外,共识^[1]建议,需在有完整复苏设施的环境中进行奥妥珠单抗输注,应特别对既往有心肺部疾病以及肿瘤负荷较高患者进行密切观察,全程进行床边心电监护,快速输注过程中的监护要求应与标准输注相同。

3.2 奥妥珠单抗静脉输液反应的处理 大多数与单抗相关的输液不良反应通常在输注开始的 30~120 min 出现, 从轻微的脸红等流感样症状到潜在的致命事件都可能发生。可通过以下方式缓解: 短时间停止输入单抗, 给予抗组胺药物, 症状缓解后以较慢的速率重新输入^[10]。本研究中, 患者一旦发生 IRR, 护士需立即汇报医生, 针对 1~2 级 IRR, 如轻微头晕、手麻、恶心等, 一般减缓输液速率, 症状消退后以不超过发生 IRR 时输注速率的 50% 重新开始输注, 继续采用逐步递增速率给药, 直至输注完毕。针对 ≥3 级 IRR, 立即暂停输液, 将余液放置 4℃ 冰箱保存, 并更换输液装置, 遵医嘱给予患者静脉注射地塞米松 5 mg 和肌肉注射异丙嗪 25 mg 等对症治疗。本研究中 IRR 主要发生在第 1 周期, 有 13 例患者出现寒颤、发热症状, 热峰波动在 38.0~40.0℃, 密切关注体温变化, 遵医嘱给予降温措施。少数患者出现胸闷、气促、血氧饱和度 ≤95% 的现象, 遵医嘱给予双鼻导管或面罩吸氧。严重者出现血压下降, 则遵医嘱给予静脉输注复方氯化钠 500 ml 扩容补液。所有发生 IRR 的患者均得到有效处理, 且未影响后续治疗周期。

3.3 加强奥妥珠单抗用药相关的护士培训 护士在奥妥珠单抗输注过程中的风险评估、预防措施、给药监测等环节中担任重要角色^[10]。临床可依据《ESMO 临床实践指南: 系统性抗癌治疗输液反应的管理》^[11] 中输液反应处理的“4R”原则加强用药管理和培训, 提高护士的抗癌药物输液反应识别率, 确保患者安全。4R 原则包括意识到风险、识别体征/症状、冷静并迅速做出回应以及回顾病情以预防复发。本研究依据“4R”原则, 规范奥妥珠单抗输注的护理流程及 IRR 应急预案, 所有医护人员参与集中培训, 有效避免了奥妥珠单抗静脉输注相关致命性事件。

3.4 开展 90 min 静脉快速输注奥妥珠单抗的临床效果分析 奥妥珠单抗引起的 IRR 可随给药次数的增加而消退, 在第 2 周期及后续用药时 IRR 发生率明显下降, 仅 1%。这是因为第 1 周期给药时患者肿瘤负荷最高, 更多的靶向细胞存在和破坏导致更高的细胞因子释放^[12-13], 随着用药次数增加, 体内靶向细胞逐渐减少从而耐受药物反应。目前, 多项国际临床研究^[4-5] 验证了自第 2 周期开始行 90 min 奥妥珠单抗快速输注方案可行性和安全性, 并且能够让患者获得与标准输注方案相似的药代动力学特征。本研究是国内首次以护理视角, 开展 90 min 静脉快速输注奥妥珠单抗输液反应的观察研究, 研究对象涉及多种恶性淋巴增殖性疾病的常见分型, 具

有创新性和推广性。研究证实了针对第 1 周期未发生 ≥3 级 IRR 的患者, 采用 90 min 奥妥珠单抗快速输注方案的可行性和便利性。随着奥妥珠单抗在我国用药获批, 患者治疗需求量激增, 未来亟需研究验证并形成奥妥珠单抗静脉快速输注方案的专家共识。

【参考文献】

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专业委员会.奥妥珠单抗临床应用指导原则中国专家共识(2021 年版)[J].白血病·淋巴瘤, 2021, 30(10):581-587.
- [2] 尹桂森, 刘中秋, 薛淑一, 等.基于 openFDA 数据库对奥妥珠单抗不良事件信号的挖掘与分析[J].药物流行病学杂志, 2022, 31(11):744-749.
- [3] Food and Drug Administration.GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous infusion[M].South San Francisco, CA: Genentech, Inc, 2016, 20.
- [4] ALBENDEA M C, BUCHHOLZ T A, IZUTSU K, et al.Obinutuzumab short-duration infusion (SDI) in previously untreated advanced follicular lymphoma: results from the end of induction analysis of the phase IV gazelle study[J/OL]. [2021-01-20]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7545. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7545.
- [5] OHMACHI K, ANDO K, KINOSHITA T, et al.Safety, tolerability and pharmacokinetics of shorter duration of infusion of obinutuzumab in Japanese patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: final results of the phase II GATS study[J].Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(8):736-742.
- [6] 中国老年保健协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会.利妥昔单抗静脉快速输注中国专家共识(2020 年版)[J].白血病·淋巴瘤, 2021, 30(1):1-4.
- [7] 中国国家药品监督管理局.奥妥珠单抗注射液说明书[EB/OL]. [2021-06-01]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=3cb63c46a31a1c1e574e1fa2fa2aba58>.
- [8] ILLIDGE T, KLEIN C, SEHN L H, et al.Obinutuzumab in hematologic malignancies: lessons learned to date[J].Cancer Treat Rev, 2015, 41(9):784-792.
- [9] TOBINAI K, KLEIN C, OYA N, et al.A review of obinutuzumab(GA101), a novel type II anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of patients with B-cell malignancies[J].Adv Ther, 2017, 34(2):324-356.
- [10] VOGEL W H. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management[J].Clin J Oncol Nurs, 2010, 14(2):E10-E21.
- [11] 张帆, 周文琴.《ESMO 临床实践指南: 系统性抗癌治疗输液反应的管理(2017 版)解读》[J].护理学杂志, 2018, 33(17):15-19.
- [12] BYRD J C, WASELENKO J K, MANEATIS T J, et al.Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance[J].J Clin Oncol, 1999, 17(3):791-795.
- [13] 胡娟, 彭艳妮, 缪英霞, 等.调整输注方法减轻弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者首次使用利妥昔单抗致不良反应的效果观察[J].解放军护理杂志, 2020, 37(10):88-90.

(本文编辑: 郁晓路)