

日间病房输注程序性死亡受体-1 抗体肿瘤患者的护理

谭小辉, 李怡, 张颖, 赵文瑶, 邹梅

Nursing care of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1) infusion in day ward Tan Xiaohui, Li Yi, Zhang Ying, Zhao Wenyao, Zou Mei

摘要:目的 总结日间病房输注程序性死亡受体-1(PD-1)患者的护理经验。方法 对 264 例肿瘤患者在日间病房行 PD-1 输注治疗,通过设置日间病房模式;提升护士免疫治疗专业能力;制定特殊用药管理规范;双重把控,全面评估,知情同意;严格药物交接、检查;正确配制、准确输注;多途径多维度健康教育;及时观察处理药物不良反应。结果 264 例患者每次在院中位时间 102 min,输注费用中位数 172 元/次。发生免疫相关不良反应 74 例(28.03%),其中 1~2 级 62 例;3~4 级 12 例,其中 7 例经评估后永久性停用 PD-1 抗体,1 例患者停药后终因肿瘤进展死亡。结论 采取日间病房模式输注 PD-1 抗体,可以缩短患者在院时间,降低患者医疗费用。但需要完善特殊用药制度、流程及应急预案,严格药物交接、检查,规范操作流程,以确保患者安全。

关键词:肿瘤; 日间病房; 程序性死亡受体-1; 静脉化疗; 护理

中图分类号:R473.73 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2021.05.037

随着肿瘤学、免疫学等相关学科的迅速发展和交叉渗透,肿瘤免疫治疗取得了突飞猛进的发展,成为继手术、放疗、化疗后又一种重要的抗肿瘤手段^[1]。程序性死亡受体-1(Programmed Cell Death Protein-1,PD-1)是一种单体糖蛋白,主要表达于活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及一些骨髓细胞的表面,其配体 PD-L1 和 PD-L2 主要表达于肿瘤细胞和抗原提呈细胞。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,促进效应 T 细胞的活化及增殖,增强细胞免疫,从而识别并杀伤肿瘤组织^[2]。自 2018 年 6 月 15 日国家食品药品管理总局批准第 1 个 PD-1 抗体纳武利尤单抗上市以来,PD-1 抗体已经越来越多地应用于肿瘤患者的临床治疗。国家卫生健康委员会在《关于印发进一步改善医疗服务行动计划(2018—2020 年)的通知》^[3]中指出,鼓励有条件的医院设置日间病房、日间治疗中心,为患者提供日间治疗服务,提高床单元使用效率,惠及更多患者。国内研究证实,日间病房是一种方便、快捷、安全的诊疗模式,充分体现以人为本的现代医院经营理念^[4-6],在一定程度上可以解决肿瘤患者住院难的问题。PD-1 抗体治疗疗程较长,单次输注时间较短,如果住院治疗,不仅增加患者住院治疗时间和医疗费用,也不利于医院床位周转和使用。四川省肿瘤医院开设日间病房输注 PD-1 抗体,采取一系列护理措施,保证输注安全,取得较满意效果,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月至 2019 年 8 月在我科输注 PD-1 抗体的患者。纳入标准:①病理诊断为恶性肿瘤;②一般情况较好,体力状况评分(KPS)≥80 分;③自愿在日间病房输注 PD-1 抗体。排除标准:①

合并其他严重疾病;②有 3 级以上免疫相关不良反应发生史。共纳入 264 例患者,其中男 146 例,女 118 例;年龄 21~85 岁,中位数 46 岁。疾病类型:肺癌 92 例,黑色素瘤 40 例,头颈部肿瘤 34 例,霍奇金淋巴瘤 22 例,宫颈癌 20 例,食管癌 15 例,肝癌 14 例,结直肠癌 11 例,尿路上皮细胞癌 5 例,肾细胞癌 5 例,胃癌 4 例,卵巢癌 2 例。

1.2 治疗方法 PD-1 抗体使用情况:信迪利单抗(达伯舒)116 例,200 mg/次,1 次/3 周;帕博利珠单抗(可瑞达)69 例,2 mg/kg,1 次/3 周;特瑞普利单抗(拓益)39 例,3 mg/kg,1 次/2 周;纳武利尤单抗(欧狄沃)35 例,3 mg/kg,1 次/2 周;卡瑞利珠单抗 5 例,200 mg/次,1 次/3 周。疗程最短 1 次,最长 20 次,平均 5.74 次,共计输注 728 例次。

1.3 结果 264 例患者每次在院时间(从办理治疗手续开始,到治疗结束观察无不适离开)70~180 min,中位数 102 min。输注费用(除检查、药物费用外,根据不同的血管通路)100~300 元/次,中位数 172 元/次。根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)^[7-8],本组发生不良反应 74 例,发生率 28.03%。其中疲乏 26 例,皮肤毒性反应 17 例,胃肠道毒性 12 例,发热 9 例,免疫相关性肝炎 4 例,免疫相关性肺炎 3 例,甲状腺功能低下 2 例,免疫相关性糖尿病 1 例。1~2 级不良反应 62 例,3~4 级 12 例,其中 7 例经评估后永久性停用 PD-1 抗体(1 例患者用纳武利尤单抗治疗 4 周期后,发生免疫相关性糖尿病,停药后发生肺癌脑转移、肺部感染、呼吸功能衰竭放弃抢救死亡)。

2 护理

2.1 日间病房设置 肿瘤内科中心下设肿瘤日间化疗病区,共有输液椅 30 张,抢救床 1 张。科室主任 1 名,医生 2 名,护士长 1 名,护士 6 名,人员相对固定。采取门诊模式,为肿瘤患者提供日间化疗、靶向及免疫治疗。门诊医生或原治疗病区医生开具治疗单或治疗方案,日间病房医生进行审核,患者缴费,接受治

作者单位:四川省肿瘤医院. 研究所日间化疗病区,四川省癌症防治中心;电子科技大学医学院(四川 成都,610041)

谭小辉:女,本科,主管护师,护士长,1337980796@qq.com

收稿:2020-10-05;修回:2020-12-12

疗,治疗完毕观察 30 min 患者无不适即可离院。

2.2 加强护士的专业能力培训 日间化疗病区护士接触使用的新药、特殊药物多,需要掌握较全面的专业知识,学习培训是提升护士专业能力的有效方法。选派护理骨干外出参加医疗护理学术活动,了解肿瘤治疗护理新进展新方法;组织全体人员通过在线视频的方式学习各肿瘤大会中关于免疫治疗研究进展、不良反应报告及处理,免疫检查点抑制剂作用机制、用药方法、免疫相关性不良反应及处理等;安排护士集中学习 PD-1 抗体药物配制、使用方法、注意事项、不良反应观察及处理。在新的药物进入临床后,组织仔细研读药品说明书,将药物储存、配制、使用方法及注意事项制作成小卡片,人手一份,对照使用。

2.3 制定特殊用药管理规范

2.3.1 特殊用药制度、流程及应急预案 制定日间病房 PD-1 抗体输注评估、准入制度,贵重药品管理制度,随访制度,以制度作为各项工作进行的依据和有力保障。制定药物输注、巡视流程,保障护理操作行为的规范性、同质性。制定免疫相关性不良反应处理的标准流程,开通与肿瘤内科病房、急诊、重症监护病房绿色通道,保障患者在出现紧急情况时能够优先得到救治。

2.3.2 操作人员资质和准入规定 实施 PD-1 抗体操作的护士必须为肿瘤专科护士、护师,从事肿瘤护理 ≥ 5 年;具有较强的工作责任心,敏锐的观察能力,良好的沟通交流能力;接受各种免疫治疗培训 ≥ 3 次,经考核合格后方能进行 PD-1 抗体的配制和输注。

2.4 双重把控,全面评估 主诊医生为患者制定免疫治疗方案,患者及家属签署免疫治疗知情同意书;用药前完善各项检查,包括血常规、生化、胸片、心电图等,并定期复查。日间病房医生和护士确认各项检查结果,评估患者一般状况,确定其符合日间病房输注准入标准。由医生护士双重把控,各环节紧密衔接,以保障患者安全。

2.5 严格药物交接、检查 根据患者治疗时间提前与医院签订合约的厂家联系,告知配送时间和地点,由其集中统一配送,每日上午、下午各配送 1 次。厂家提前将配送信息推送至病房办公护士,由护士合理安排治疗顺序和患者到院时间。药物送达后,由配送人员、患者及护士进行三方交接、检查并签字确认。这种方式即可免除患者自行取药的麻烦和安全隐患,又可降低医院保存、发放药物的成本。首次输注者行心电图监护,观察生命体征正常再进行药物配制。

2.6 准确配制,正确输注 采取“三定”管理:每日安排固定的护士负责 PD-1 抗体的配制、输注;治疗室固定治疗台面区域进行药物配制;固定靠近护士站的输液椅安置免疫治疗患者,保障护理工作的连续性、有序性和安全性。办公护士审核医嘱,查看药物剂量、浓度、稀释液体是否正确,再与治疗护士双人核查,无

误后在输液表签字。签名时,在输液药袋上张贴自制的蓝色圆点“免疫”治疗警示标识,与化疗、靶向及其他输液治疗相区分,便于重点观察巡视。根据医嘱配制药液,稀释时避免泡沫产生,抽吸药液时避免药物浪费。部分患者因涉及后续赠药,护士需将药盒归还患者。输注前邀请患者及家属共同核查身份及治疗信息,以确保安全。根据不同的药物对输液器过滤孔径的要求,正确选择使用输液器。评估血管通路,选择患者留置的 PICC、输液港等中心静脉途径。如选择外周静脉通路,宜采用安全型留置针穿刺。本组使用外周留置针 196 例, PICC 66 例,输液港 2 例,无一例发生渗漏、静脉炎等血管通路并发症。根据药物要求调节输液速度,一般首次输注 60~90 min 输完,以后可缩减至 30~60 min。输注过程中加强巡视,如发生不良反应,立即停止输注并通知医生处理,取下的液体放于冰箱冷藏最长不超过 24 h, 20~25℃ 室温下最长不超过 6~8 h(含输注时间)。

2.7 多维度多途径健康教育 健康教育是日间病房的重要护理工作,是适应现代护理发展的必然要求^[9]。制作门诊免疫治疗健康教育路径,按照路径实施标准化、同质化的健康教育。健康教育分为治疗前、治疗中、治疗后 3 个时段,内容主要包括免疫治疗的目的、不良反应观察处理等。从 2019 年 5 月开始,发放中国抗癌协会制作的患者免疫治疗健康教育手册。同时将健康教育内容制作成视频,定时在病区电视上滚动播放。医院微信公众号及官网上定期推送相关信息。建立免疫治疗患者微信群,通过微信平台推送免疫治疗相关资讯,在线回答疑问,进行指导。通过健康教育,缓解患者紧张焦虑情绪,提高疾病及健康认知水平,提高依从性和生活质量。

2.8 不良反应的预防处理 PD-1 抗体阻断 T 细胞负性调控信号解除免疫抑制,增强 T 细胞抗肿瘤效应的同时,也可能异常增强自身正常的免疫反应,导致免疫耐受失衡,累积到正常组织时表现出自身免疫样的炎症反应,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),涉及皮肤、消化道、肝脏、内分泌、肺部等在内的多个器官^[1]。irAEs 重在预防,使用 PD-1 抗体前,必须对患者进行心、肺、肝肾等功能的基线筛查,正常方可使用。在使用过程中注意监测,与基线对比,加强随访,听取患者主诉,一旦发现异常及时处理。张宁刚等^[10]报道,PD-1/PD-L1 抗体导致的 irAEs 发生率 $< 30\%$,而其中严重的 irAEs 发生率 $< 20\%$ 。本组患者中,irAEs 总的发生率 28.03%,与其基本一致。本组主要表现为疲乏无力、全身散在皮疹、恶心呕吐、腹泻、发热,实验室检查发现免疫相关性肝炎、肺炎、甲状腺功能低下、糖尿病。发生时间不等,最短 1 个月内即出现疲乏、发热,最长 1 年后出现免疫相关性肝炎、肺炎,多数不良反应在 3~6 个月出现。对日间病房 PD-1 抗体输注的患者,更应该加强长

期、全面、全程的护理管理。本组针对不同级别的不良反应实施对症治疗护理^[11]。1 级为轻度不良反应,本组 45 例症状无或轻微,一般无需处理,继续现在的免疫检查点抑制剂治疗。2 级为中度不良反应,需要较小、局部或非侵入性治疗。本组 17 例在门诊实施局部注射和/或口服糖皮质激素,症状缓解后继续免疫治疗。3 级为严重不良反应,或医学上有重要意义但不会立即危及生命的不良反应。本组 8 例立即通过绿色通道安排住院,进行系统的糖皮质激素疗法,若激素类疗效不佳可考虑使用其他免疫抑制药物,如英夫利昔单抗、环孢素、抗胸腺细胞球蛋白等,同时根据风险/收益评估结果,考虑是否继续进行免疫检查点抑制剂治疗,可应用抗生素预防机会感染。8 例患者经治疗 5 例继续使用 PD-1 抗体,3 例永久性停药。4 级为危及生命的不良反应,需要紧急治疗并永久停用免疫检查点抑制剂,同时使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂,接受器官检查,加用抗生素预防机会感染。本组发生 4 级不良反应的 4 例患者,入住 ICU 抢救治疗,后永久性停药,其中 1 例使用纳武利尤单抗的女性肺癌患者发生免疫相关性糖尿病停药,后因肿瘤进展,发生肺部感染、呼吸衰竭死亡。

3 小结

采取日间病房的模式对肿瘤患者进行 PD-1 抗体输注治疗,可以缩短患者住院日,降低住院费用,提高医院床位资源的应用效率,同时紧紧贴合国家政策,达到政府、患者、医院三方共赢。但在日间病区输注 PD-1 抗体需要完善特殊用药制度、流程及应急预案,严格药物交接、检查,规范操作流程,以确保患者安全。

(上接第 9 页)

[20] 魏丽丽,韩斌如.以护士为主导的早期活动方案在机械通气患者中的应用研究[J].中华护理杂志,2019,54(12):1765-1770.

[21] 郝云霞,周政,刘庆荣,等.从心血管专科发展看护理在心脏康复中的作用[J].中华护理杂志,2015,50(6):645-649.

[22] 顾淑芳,于艳艳,张丽敏.急性心肌梗死患者行冠状动脉介入术后即刻康复训练的效果研究[J].中华护理杂志,2018,53(2):173-178.

[23] Pizzorno M, Desilvestri M, Lippi L, et al. Early cardiac rehabilitation; could it improve functional outcomes and reduce length of stay and sanitary costs in patients aged 75 years or older? A retrospective case-control study[J]. Aging Clin Exp Res,2020,Online ahead of print.

[24] 赵瑞青,吴铮铮.急性心肌梗死患者急诊行经皮冠状动脉介入术后早期康复治疗对心脏射血分数的影响[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(44):92-95.

参考文献:

[1] 黄乐富,邸岩,徐小寒,等. PD-1/PD-L1 阻断剂免疫治疗不良反应及其处理原则[J]. 中国药物应用与监测,2017,14(3):177-182.

[2] 刘甜,胡毅. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关性不良反应及其处理综述[J]. 解放军医学院学报,2018,39(3):251-253.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国卫医发(2017)73 号 关于印发进一步改善医疗服务行动计划(2018—2020 年)的通知[S]. 2017.

[4] 薛岷,郭小璐. 日间化疗中心的护理安全管理实践[J]. 中国卫生质量管理,2018,25(4):35-37.

[5] 胡可纯,张玉珍,刘菊琴,等. 日间病房乳腺癌患者输注赫赛汀的护理[J]. 护理学杂志,2017,32(7):86-87.

[6] 彭炜,薛冬,张红,等. 肿瘤医院开设日间病房的实践[J]. 医院管理论坛,2017,34(6):5-7.

[7] 彭智,袁家佳,王正航,等. ASCO/NCCN 免疫治疗毒性管理指南解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2018,4(2):38-47.

[8] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤,2012,32(2):142-144.

[9] 于水,顾岩,赵晓甦,等. 品管圈在提高住院患者健康教育知晓率中的应用[J]. 中国老年学杂志,2013,33(18):4589-4591.

[10] 张宁刚,尚昆,曹邦伟. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的不良反应及处理[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(4):435.

[11] 闫晨霞,张然,王乃栩. 抗 PD-1/PD-L1 单抗的免疫相关不良反应[J]. 华西药理学杂志,2018,33(3):335.

(本文编辑 钱媛)

[25] 王俊红,杨巧芳,张振香. 急性心肌梗死患者心脏康复依从性影响因素与干预措施的研究进展[J]. 护理学杂志,2017,32(23):103-105.

[26] 门丹丹,易红梅,俞炜炜. 康复路径对老年冠心病 PCI 术后患者自我管理行为的应用效果[J]. 护理与康复,2020,19(3):84-87.

[27] Kim J S, Chu S H, Kim G S, et al. Abstract 12848: symptom experience as a predictor of cardiac rehabilitation education program attendance after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2018, 138 (Suppl 1):A12848.

[28] Madueño Caro A J, Mellado Fernández M L, Pardos Lafarga M, et al. Perceived self-efficacy in patients after a cardiac rehabilitation programme in primary care: a new model of attention[J]. Rev Esp Salud Publica,2019,93:e201907046.

(本文编辑 钱媛)