

· 指南与共识 ·

GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤 护理专家共识



王春立¹, 武莹¹, 何梦雪², 苏玲³, 张洪燕⁴, 郭欣¹, 程方方⁵, 李丹¹, 孙丹⁶, 王翠⁷

1. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 国家儿童医学中心, 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心; 3. 天津医科大学肿瘤医院; 4. 上海交通大学医学院附属新华医院; 5. 山东第一医科大学附属肿瘤医院; 6. 武汉儿童医院; 7. 首都儿科研究所附属儿童医院

Expert consensus on GD2 antibody dinutuximab beta for neuroblastoma care

WANG Chunli, WU Ying, HE Mengxue, SU Ling, ZHANG Hongyan, GUO Xin, CHENG Fangfang, LI Dan, SUN Dan, WANG Cui

Beijing Children's Hospital, Capital Medical University/National Center for Children's Health, Beijing 100045 China

Corresponding Author WANG Chunli, E-mail: chunliwang2008@163.com

Abstract Based on clinical research reports in China and abroad, as well as clinical practice experience of the participants in this study, relevant content on ganglioside-2 (GD2) antibody dinutuximab beta for neuroblastoma care was thoroughly investigated through literature analysis, expert inquiries, and expert discussions. The final expert consensus on the use of GD2 antibody dinutuximab beta for neuroblastoma care was formed, which included preparation and requirements, drug configuration, drug infusion, care during infusion, and observation and care of adverse reactions.

Keywords neuroblastoma, NB; gangliosid-2, GD2; datuximab beta; nursing; expert consensus

摘要 基于国内外临床研究报告以及本研究参与人员临床实践经验,通过文献分析、专家函询及专家研讨对神经节苷脂-2(GD2)抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的相关内容进行深入探讨,最终形成包括准备以及要求、药品配制、药品输注、输注期间护理以及不良反应观察与护理等内容的GD2抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤护理专家共识。

关键词 神经母细胞瘤(NB);神经节苷脂-2(GD2);达妥昔单抗 β ;护理;专家共识

doi:10.12102/j.issn.1009-6493.2024.06.001

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童中最常见的颅外实体肿瘤, NB死亡患儿占儿童肿瘤死亡人数的15%^[1-2],其中高危NB患儿占NB死亡患儿的50%,采取多种模式联合治疗后其5年总生存率仍<50%^[3-4]。约60%的高危病人会出现复发,20%的病人进展为难治性疾病^[5],复发和难治性NB病人的中位总生存期分别为11.0个月和27.9个月^[6]。神经节苷脂-2(ganglioside-2, GD2)是一种双唾液酸神经节苷脂抗原,主要在神经外胚层肿瘤中表达。已有研究显示, GD2在NB中100%高表达^[7],其成为高危NB病人最理想的治疗靶点^[8]。达妥昔单抗 β 可与NB细胞上过表达的GD2特定靶点结合,触发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用和补体依赖的细胞毒性效应,通过双重免疫机制发挥抗肿瘤作用^[9]。2015年,达妥昔单抗被美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,用于高危NB病人的一线免疫维持治疗^[10];2017年,欧洲药品管理局(European Medicines

Agency, EMA)批准达妥昔单抗 β 作为治疗高危NB病人的一线免疫维持治疗药物,也适用于治疗伴或不伴有残留病灶和复发/难治性NB病人的免疫治疗^[11];2021年8月12日,达妥昔单抗 β 获得我国药品监督管理局(NMPA)批准上市^[9],用于初治高危和复发/难治性NB病人的免疫治疗。达妥昔单抗 β 能够显著提升初治高危和复发/难治性NB病人的远期生存率^[12-13],但在临床应用过程中对药物存储、配制、输注要求高,在我国尚处于初步应用阶段。因此,本研究基于国内外临床研究报告及本研究参与人员临床实际经验制定GD2抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤护理专家共识(以下简称“共识”),以期对相关专业护理人员使用达妥昔单抗 β 提供参考依据。

1 形成“共识”

由24名临床一线使用达妥昔单抗 β 的护理人员、血液肿瘤专科护理专家及循证护理专家组成“共识”编写小组,小组成员来自全国开展达妥昔单抗 β 治疗的17所医院,均为本科及以上学历、主管护师及以上职称。其中2名硕士研究生从事血液肿瘤专科护理工作,负责“共识”编写过程中的文献检索及初步筛选;其余“共识”编写小组成员负责进行共识条目及证据筛选与评估。以“GD2”“达妥昔单抗 β ”“治疗”“护理”为中

基金项目 中华护理学会护理专项项目,编号:ZHKY202202

作者简介 王春立,主任护师,硕士, E-mail:chunliwang2008@163.com

引用信息 王春立,武莹,何梦雪,等. GD2抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤护理专家共识[J]. 护理研究, 2024, 38(6):941-947.

文关键词,以“dinutuximab beta”“nursing”“treat”为英文关键词,全面检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、CIHNAL、the Cochrane Library,检索时限为建库至2022年10月15日,不限制文献类型、语言类别。共检索到256篇文献,去除重复文献159篇,由2名研究者独立阅读文献,若存在争议则通过协商解决,阅读题目排除文献35篇,阅读摘要排除文献24篇,阅读全文排除文献10篇,最终纳入文献28篇,包括英文文献24篇,中文文献4篇;个案类文献1篇,护理管理类文献1篇,综述性文献10篇,实验性文献16篇。基于达妥昔单抗 β 临床护理经验,根据澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(Joanna Briggs Institute, JBI)证据等级系统对文献进行分析、总结、整理,形成“共识”初稿及专家函询表。通过电子邮件进行2轮专家函询,函询专家共20人,分别为我国开展达妥昔单抗 β 治疗且病例数 ≥ 2 例的医院相应科室护士长。之后以线上会议的形式组建专家研讨会,针对关键问题反复推敲,对“共识”内容进行充分讨论并达成一致意见,同意率 $\geq 75\%$ 判定为达成共识。

2 “共识”内容

2.1 输注要求

达妥昔单抗 β 仅限在医院使用,使用环境必须配备可使用的复苏设备,必须在有抗肿瘤治疗经验的医生监督下给药,医务人员具备可处理严重变态反应的能力。给药前病人需要达到如下标准:1)氧饱和度方面,不吸氧状态下血氧饱和度 $>94\%$;2)骨髓功能方面,绝对中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$,血红蛋白 $>80 g/L$;3)肝脏功能方面,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)均 <5 倍正常上限(ULN);4)肾脏功能方面,肌酐清除率或肾小球滤过率(GFR) $>60 mL/(min \cdot 1.73 m^2)$;

5)超声心动图方面,心功能基本正常(左室射血分数 $\geq 50\%$);6)感染指标方面,启动治疗前病人应无全身感染迹象,且任何已确定感染均应得到控制^[14-15]。

2.2 输注前准备及要求

2.2.1 护理人员

应接受过达妥昔单抗 β 相关知识培训,掌握给药方案,熟练使用复苏设备,具备抢救能力。

2.2.2 病室环境

病人在用药前至少1 d办理住院手续;首选单间居住,不具备单间居住条件者应选择便于抢救的房间或床位,确保病室内氧气及负压吸引装置处于备用状态。病人入住前需进行病室消毒,并使用500 mg/L含氯消毒剂进行室内物品擦拭消毒。

2.2.3 基础护理

入院后评估病人身高及体重;确保病人个人卫生,包括皮肤清洁、修剪指甲;根据医嘱完成标本采集;监测生命体征,评估心率、心律、血氧饱和度以及感染征象等情况。

2.2.4 建立静脉通路

根据患儿治疗方案建立血管通路,至少建立1条中心静脉通路,建议非首次置入的中心静脉应进行管路的细菌培养。

2.2.5 心理护理

了解患儿及家长心理状态,将给药期间可能发生的不良反应以及应对措施告知家长,做好心理护理及指导。

2.2.6 药品存储

达妥昔单抗 β 应于2~8℃环境避光保存和运输^[16],如需储藏配制的输注液,应放入专用容器并置于冰箱冷藏。

2.2.7 仪器设备及物品准备(见表1)

表1 仪器设备及物品准备

物品名称	要求	用途
冰箱	2~8℃恒温冷藏箱	药物存储
生物安全柜	Ⅱ级生物安全柜	配制液体
输液泵、注射泵	可提供每小时2 mL输注速度的输液泵或注射泵	调节液体输注速度
静脉输液过滤器	避光/做避光处理,直径 $<0.22 \mu m$	过滤药物中的微粒
50 mL注射器、泵用输液延长管/输液器	避光	药物输注
5 mL注射器、10 mL注射器、20 mL注射器	一次性无菌	配制液体
治疗巾、棉签、方纱、隔离衣、手套	一次性无菌	配制液体
体重秤	精准测量,以kg为单位	用药期间测量体重
皮尺	精准到mm	用药期间测量腹围
电子秤	精准测量,以g为单位	测量出入量
心电监护仪、电极片	无特殊要求	监测生命体征及血氧饱和度
急救车	急救药品、设备齐全	急救备用

2.3 药品配制

配药前使用 75% 乙醇对生物安全柜进行擦拭清洁。将所需物品用乙醇擦拭后放置于生物安全柜内,紫外线消毒生物安全柜内部和室内各 30 min^[17],药物配制前 10 min 启动生物安全柜。配制流程为:1)操作者洗手,戴口罩、圆帽,穿无菌隔离衣,戴无菌手套;2)操作者将双手放置于生物安全柜中,静止 1 min 以上方可进行药物配制;3)操作者将无菌治疗巾铺于生物安全柜台面,摆放好所需物品;4)协助者将 75% 乙醇擦拭消毒过的药瓶递至生物安全柜窗口,操作者接取;5)消毒 0.9% 氯化钠注射液瓶口,遵医嘱双人核对抽取所需剂量的 0.9% 氯化钠注射液备用;6)消毒白蛋白注射液瓶口,双人核对抽取剂量,缓慢注入备用的 0.9% 氯化钠注射液中,动作轻柔缓慢,防止气泡产生;7)消毒达妥昔单抗 β 瓶口,双人核对抽取剂量,缓慢注入已配制的白蛋白和 0.9% 氯化钠注射液袋中^[18-19];8)轻轻晃动配制后的液体以充分混匀,粘贴输液条码,双人核对备用。如液体配制不在病房进行,则需准备转运箱将配制好的药物转运回病房,与病房责任护士交接。配制好的混合液应避光置于冰箱内存储。

2.4 药品输注

2.4.1 给药方法

达妥昔单抗 β 混合液不得直接暴露于直射阳光下,应使用避光静脉输液装置通过单独的中心静脉通路、单独的给药装置以输液泵或微量注射泵控制滴速,常规以每小时 2 mL 的速度 24 h 连续输注。

2.4.2 给药前准备

1)查对:双人核对药液,检查输注设备性能、管路连接部位是否紧密、输液通路是否存在气泡。2)镇痛:一般采用三联疗法进行疼痛预防及治疗,包括对乙酰氨基酚或布洛芬等非阿片类镇痛剂、加巴喷丁和阿片类药物。加巴喷丁在达妥昔单抗 β 输注前 3 d 开始遵医嘱逐渐增加给药剂量。阿片类药物首选吗啡,可经静脉或皮下途径^[20-21],采用持续泵入、患儿或父母代理自控镇痛(PCA/AACA)^[21-22],在达妥昔单抗 β 输注前 2 h,以 0.02~0.05 mg/(kg·h) 的速度静脉输注吗啡^[9,14]。开始输注达妥昔单抗 β 时,吗啡输注速度调整为 0.03 mg/(kg·h)。连续输注过程中,根据患儿疼痛感觉遵医嘱准确调整吗啡输注速度,部分患儿自第 2 疗程起可能不需给予阿片类药物^[23]。给予镇痛药物前以及使用镇痛药物后 4 h 根据患儿年龄选择适合的疼痛评分量表进行 1 次疼痛评分^[24],根据疼痛评分结果遵医嘱调整吗啡用量。3)止吐:输注达妥昔单抗 β 前

遵医嘱给予止吐药预防恶心呕吐^[9]。4)预防变态反应:输注达妥昔单抗 β 前 20 min,遵医嘱静脉输注或口服苯海拉明、氯雷他定或西替利嗪等抗组胺类药物,持续至达妥昔单抗 β 输注完毕^[9,19]。

2.4.3 给药设备

2.4.3.1 注射泵或输液泵

推荐首选注射泵,具体给药流程如下:1)连接避光输液延长管与避光静脉输液过滤器(或者已做避光处理的静脉输液过滤器),选用 0.9% 氯化钠注射液排气备用^[25];2)消毒已经配制好的达妥昔单抗 β 混合液输液袋瓶口,使用 50 mL 避光注射器抽取达妥昔单抗 β 混合液 48 mL 后连接预排气的输液管路,排出预排气管路内 0.9% 氯化钠注射液,粘贴输液条码,双人核对;3)将 50 mL 避光注射器安装于给药装置上,连接中心静脉导管,遵医嘱调节速度;4)给药期间严密监测输注装置是否处于正常运行状态,并核查给药时间与剂量是否准确;5)50 mL 注射器内达妥昔单抗 β 注射液输注完毕后,使用 20 mL 注射器抽取 10 mL 的 0.9% 氯化钠注射液替换 50 mL 注射器与延长管相连接,将延长管内药液以相同速度输注至病人体内^[14]。也可选用输液泵,具体给药流程如下:将连接好输液器的达妥昔单抗 β 混合液悬挂于输液架上,将输液泵管置入输液泵中,连接中心静脉导管,遵医嘱调节滴速,输液袋内液体输注完毕后更换 0.9% 氯化钠注射液将输液器内药液输注完毕。

2.4.3.2 一次性使用输注泵

根据对患儿治疗情况的综合评估结果,可在达妥昔单抗 β 治疗第 3 周期或第 4 周期开始使用一次性使用输注泵替代注射泵或输液泵输注达妥昔单抗 β ,以提高治疗的便捷性。

2.4.4 更换管路

每日达妥昔单抗 β 混合液输注完毕后更换输液管路。

2.5 输注期间护理

2.5.1 一般护理

2.5.1.1 病室管理

室内温度 22~26℃,相对湿度 50%~70%,一般照明与局部照明适度,避免光线过强引起患儿眼部不适或光线过暗影响日常诊疗活动^[26]。每日定时通风,每日对地面、床旁桌、病床等基础设施进行湿式打扫,采用含氯消毒液擦拭消毒;患儿床头配备速干洗手液。

2.5.1.2 基础护理

每日给予晨晚间护理,每班观察患儿口腔及肛周黏膜情况,根据患儿情况选择适宜的漱口液,每日早、

中、晚及进餐后含漱,年龄小不能含漱的患儿应用棉球或棉棒擦拭,保持口腔清洁。便后及时清洗肛周,必要时涂抹皮肤黏膜保护剂,保持肛周皮肤黏膜清洁干燥,如有肛周疾患遵医嘱坐浴。

2.5.1.3 饮食护理

治疗期间以高蛋白、高热量、高维生素饮食为原则,荤素搭配,注意食物品种多样化,避免进食海鲜等容易引起变态反应的食物;避免进食油腻、生冷、辛辣刺激食物以及带刺、粗糙食物,以免引起胃肠道反应或损伤口腔黏膜。

2.5.2 生命体征监测及病情观察

持续给予心电监护,密切监测患儿生命体征及血氧饱和度^[27]。观察患儿有无咳嗽、呼吸困难、支气管痉挛、发绀、荨麻疹、水肿、意识障碍、瞳孔改变、畏光、视物模糊、眼肌麻痹等症状,细胞因子释放综合征以及速发变态反应通常最早出现在首次用药几分钟至几小时,因此,首次用药者更应密切监测。记录患儿24 h出入量及大便情况,每日晨起排尿后测量体重及腹围^[15],建议使用固定体重秤、每日固定时间测量。

2.5.3 静脉通路管理

2.5.3.1 外周静脉留置针

避免经外周静脉留置针持续输入刺激性液体,液体输入过程中每小时评估1次穿刺点局部情况、导管通畅性、液体输注速度等^[28],输液完毕立即冲封管。

2.5.3.2 中等长度导管及中心静脉导管

用药前充分评估导管功能,药物输注过程中确保管路通畅,按时进行导管维护,预防导管相关并发症。

2.5.4 输液速度及流速控制装置的监测

2.5.4.1 输液速度的监测

应用输液泵或注射泵控制输液速度时,每小时评估设备参数设置与实际输入速度、输入量是否相符。

2.5.4.2 流速控制装置的监测

用于输注达妥昔单抗 β 、吗啡溶液的输液泵或注射泵等装置,建议每日更换液体时关机重启,应每班次评估设备性能,并调整输液泵卡槽内输液管位置,避免导管因长期受压变形,导致液体输注速度不准确。

2.5.5 输注速度及剂量的调整原则

根据美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0版,发生1级或2级不良事件时,应遵医嘱将达妥昔单抗 β 的输注速度降低50%,待症状完全缓解后,以初始速度恢复输注;发生3级或4级不良事件时,应暂时中断输注并给予支持性干预措施,如不良反应部分缓

解或改善至1级或2级,以50%的初始速度重新开始输注,完全缓解后加快到原输注速度,若复发则停止输注,如不良反应完全缓解,则于次日恢复输注。后续恢复输注时,为达到总给药剂量,可以考虑延长给药时间,在病人耐受的情况下将输注速度提高至3 mL/h^[14-15]。如发生3级或4级速发变态反应、持续的2级周围运动神经病变、3级周围神经病变、3级眼毒性、经液体治疗无法缓解的4级低钠血症、复发性或4级毛细血管渗漏综合征(CLS,需呼吸机支持)等不良反应,应永久终止达妥昔单抗 β 治疗。

2.5.6 急救准备

使用达妥昔单抗 β 治疗期间可能出现变态反应,轻者表现为皮肤瘙痒、荨麻疹;重者可出现气管痉挛等危及生命的症状及体征。应组建医疗、护理、重症医学、麻醉以及药学等多学科急救团队,制定应急预案与应急抢救流程;床旁准备抗组胺药、肾上腺素和静脉糖皮质激素均处于立即可用状态^[24];准备心肺复苏设备,简易呼吸器、除颤仪等处于完好备用状态,备好适宜型号的气管插管;必要时遵医嘱转至重症监护病房。

2.6 不良反应观察与护理

根据国内外达妥昔单抗 β 用药经验^[9, 24, 28-31]及药品说明书^[32],达妥昔单抗 β 使用期间可能出现诸多不良反应,主要包括疼痛、发热、消化道症状、变态反应、CLS、血液毒性、感染、周围神经病变等。

2.6.1 疼痛

疼痛是达妥昔单抗 β 输注期间最显著的不良反应之一^[9],可表现为腹痛、肢端疼痛、背痛、胸痛或关节痛等,尤其是首次输注期间发生率较高,后续治疗过程中发生率逐渐减少^[31-32]。根据我国达妥昔单抗 β 临床应用专家共识,推荐使用三联药物(阿片类药物、加巴喷丁、非阿片类镇痛药)进行预防性镇痛^[9]。阿片类药物使用期间最常见的不良反应为嗜睡、恶心、呕吐、吞咽困难、便秘、呼吸抑制等^[25],用药期间护士应每日评估患儿出入量及有无嗜睡、恶心、呕吐、便秘、尿潴留等症状^[33]。加巴喷丁常规自达妥昔单抗 β 输注前3 d开始口服,不良反应主要有眩晕、嗜睡、共济失调,偶有急躁易怒、行为异常,停药后消失^[34]。护士应密切观察患儿意识及情绪水平,提前告知家属用药相关不良反应,以便及时安抚、引导患儿。此外,可采取非药物干预技巧(如转移注意力、放松、按摩、引导式想象、皮肤刺激等),帮助降低患儿疼痛感知,提高患儿对疼痛的耐受性。

2.6.2 发热

有88%~100%的患儿在达妥昔单抗 β 输注期间

会发热^[32-33]。根据 CTCAE 5.0 版,发热 1 级为热峰 38~39℃,发热 2 级为热峰 39~40℃,发热 3 级为热峰 >40℃持续时间 ≤24 h,发热 4 级为热峰 >40℃且持续时间 >24 h,发热 5 级为死亡,达妥昔单抗 β 输注期间 5%~59% 的患儿会发生 3 级及以上发热^[24,28,33],具体表现为不明原因的间断反复发热,一般在治疗后第 1 天开始出现,尤其是第 1 疗程。应密切监测体温变化,一旦发热,立即通知医生,遵医嘱给予非甾体类退热药,同时抽取血培养标本,必要时遵医嘱在达妥昔单抗 β 输注前预防性给予非甾体类退热药物。如已有中性粒细胞减少或者临床症状体征高度怀疑感染,遵医嘱给予抗生素,其中发热性中性粒细胞减少症应根据相应指南予以治疗^[35]。发生 3 级及以上发热,可酌情减缓或停止达妥昔单抗 β 输注,待症状改善后再逐步恢复^[30]。发热期间应持续监测患儿生命体征,评估患儿意识、精神及脱水症状,鼓励补充水分,给予清淡、易消化、高蛋白饮食,同时保持皮肤清洁干燥。若患儿能够适应,可松开盖被,给予冷敷或风扇降温^[30]。

2.6.3 消化道症状

达妥昔单抗 β 用药期间常见的消化道症状包括恶心、呕吐、腹部不适、胃纳欠佳、腹泻等,发生率均 ≥10%^[32],多为 1 级或 2 级不良反应^[28]。应密切观察患儿呕吐次数、呕吐量、呕吐物形状,及时告知医生,遵医嘱给予止吐剂^[9];指导患儿进食清淡、易消化饮食;使用放松技术(包括缓慢深呼吸、简单游戏、看电视等)转移注意力;必要时遵医嘱给予鼻饲饮食^[26]。腹泻常出现在输注晚期或输注结束后,主要由 CLS、吗啡停药引起。应评估腹泻的次数、大便性状、患儿意识、精神状态、有无脱水表现以及肛周黏膜情况,便后及时清理,必要时给予温水坐浴,准确记录 24 h 出入量,给予患儿清淡、易消化饮食,补充水分,避免脱水。遵医嘱留取大便标本,给予蒙脱石散、益生菌、洛哌丁胺(2 岁以下禁用)或消旋卡多曲等药物^[26],做好肛周皮肤护理。

2.6.4 变态反应

变态反应包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、变态反应^[9,32],发生率为 2%~20%^[24,30]。变态反应的监测和预防在前 2 个疗程尤为重要,其中速发变态反应最早可出现在首次输注后几分钟内,而 CRS 通常在首次输注后几分钟至几小时出现,应密切监测患儿有无发热、低血压、荨麻疹、支气管痉挛等变态反应^[9]。轻度变态反应可能迅速缓解,但也可能进展为严重变态反应,包括低血压、支气管痉挛等^[30]。达妥昔单抗 β 输注前及输注期间,护士应遵医

嘱给予患儿变态反应预防用药,持续监测患儿生命体征;精确控制达妥昔单抗 β 输注速度;密切观察变态反应相关症状;指导家长学习变态反应的症状体征相关知识,如有异常及时告知医护人员。一旦发生变态反应,根据严重程度进行相应处理^[31],必要时启动应急预案,组织抢救。

2.6.5 CLS

CLS 的特征为血管张力丧失,血浆蛋白和液体外渗到血管外间隙。CLS 通常发生在达妥昔单抗 β 开始输注后数小时内,临床症状包括患儿体重增加、发热、乏力、头晕、头痛、皮疹、呼吸困难、低血压及心动过速等^[36],在达妥昔单抗 β 治疗第 2 周期和第 4 周期时与白细胞介素-2(IL-2)联合使用时更为常见^[26],≤3 岁的患儿接受治疗后发生严重 CLS 的比例高于 3 岁以上患儿,且可反复发作^[33]。应密切监测患儿体重、血压等,关注其循环及呼吸功能。≥3 级的 CLS 出现后应立即中断达妥昔单抗 β 输注并给予支持性措施,如不良反应消退或改善至 1 级或 2 级,可采用原始速度 50% 的速度重新开始输注^[9]。达妥昔单抗 β 输注期间应每日于患儿清晨起床排空膀胱后空腹测量体重、腹围,监测患儿白蛋白水平,准确记录液体出入量。体重及腹围增加有利于早期发现 CLS。固定测量仪器避免误差。测量后需与前日测量数据进行对比,发现异常及时告知医生,遵医嘱给予利尿剂和白蛋白静脉输注,必要时给予有创或无创通气及肾脏替代治疗^[30,37]。

2.6.6 血液毒性反应

达妥昔单抗 β 用药期间可发生中性粒细胞减少、血小板减少和贫血^[28]。袁晓军等^[33]对 37 例应用达妥昔单抗 β 的神经母细胞瘤患儿进行调查研究,发现达妥昔单抗 β 引起的血液不良反应多为 1 级或 2 级。中性粒细胞减少可遵医嘱给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF),血小板减少可给予重组人血小板生成素(rhTPO)、重组人白介素-2(rhIL-2),2 级以上血液毒性反应可输注血小板、红细胞,必要时遵医嘱预防性使用抗生素^[35,38]。密切监测患儿血常规,观察患儿指趾端以及面色有无贫血表现,皮肤有无出血点,评估活动耐力,活动时注意安全,避免磕碰,必要时卧床休息。

2.6.7 感染

病人因既往治疗可导致免疫功能低下,且 NB 患儿通常留置中心静脉导管,因此,其发生感染的风险较大^[9]。达妥昔单抗 β 用药前需严密评估病人是否存在感染征象,如已存在感染征象,需及时进行治疗。达妥昔单抗 β 用药期间应保持室内清洁,开窗通风,物体表

面以及地面每日使用消毒液擦拭,限制探视,确保食物清洁卫生,接触患儿时洗手,保持患儿床单及个人卫生;每日监测体温变化、口腔及肛周黏膜情况,观察患儿是否有咳嗽、咽痛等症状,通过集束化护理方案干预降低导管相关血流感染发生风险^[39],必要时严格遵医嘱给予抗生素或给予局部抗感染治疗护理措施。一旦出现体温升高等感染迹象,协助医生积极查找感染灶,进行针对性治疗和护理。

2.6.8 周围神经病变

达妥昔单抗 β 用药期间偶发周围神经病变,发病率为2%~6%^[24]。周围神经病变可通过中断输注、降低输注速度、减少剂量或停用达妥昔单抗 β 等控制^[40]。对于2级神经病变病人,应暂时中断治疗,可在神经症状消退后恢复治疗;出现3级周围神经病变或持续的2级周围神经病变时则必须永久中断治疗。病人如出现因输注达妥昔单抗 β 导致的客观性长期疲乏,应永久终止治疗^[9]。每日评估患儿感觉神经、运动神经和深部腱反射受损严重程度,询问患儿是否有肢体麻木、蚁走感、发热、触电感、肢端袜套或手套感,是否有肢体疼痛以及触觉过敏、疲乏,评估患儿肌力、跟腱反射、膝腱反射、振动觉以及位置觉是否减弱或消失。一旦出现异常及时通知医生,遵医嘱调整达妥昔单抗 β 输注方案,根据患儿具体情况给予适当的运动干预^[41]。

2.7 健康宣教

2.7.1 住院期间

向患儿及家属解释留置静脉导管的目的、数量以及使用静脉导管输注不同药物的注意事项、对导管进行护理的方法等,指导患儿和家属掌握疼痛评估方法、准确表达疼痛感受以及其他不适反应^[42]。达妥昔单抗 β 输注期间患儿配合测量体温、呼吸、心率、血压、体重,家长掌握记录患儿进食、饮水、排泄情况的方法^[26]。向患儿及家属讲解达妥昔单抗 β 输注期间常见的不良反应,指导其自我监测、早期识别不良反应,及时告知医护人员,向其解释大多数不良反应可以被控制^[30],减轻患儿及家属紧张、焦虑,增强战胜疾病的信心。告知家长在使用达妥昔单抗 β 治疗期间应保证饮食清洁卫生,叮嘱患儿按时服药。

2.7.2 出院后

向患儿及家属讲解治疗方案、下次入院治疗时间以及入院前准备。应遵医嘱定期门诊复查并按时进行中心静脉导管维护,对有持续神经毒性症状或出现神经毒性发作的患儿,建议4~6周进行1次随访检查。告知家长避免在达妥昔单抗 β 给药期间至最后1个疗

程后10周内接种任何疫苗。

3 小结

达妥昔单抗 β 于2021年获得我国药品监督管理局批准上市,用于初治高危和复发/难治性NB病人的治疗,具有明确的疗效和明显的生存获益。但由于该药具有较高的特异性,使用过程复杂且要求较高,我国医护人员临床使用经验尚不足。本“共识”在参考国内外相关文献基础上,结合我国达妥昔单抗 β 治疗高危和复发/难治性NB临床一线护理专家经验,对达妥昔单抗 β 输注前的准备以及要求、药品配制、药品输注、输注期间护理以及不良反应观察与护理提出了意见和建议,为临床护理人员提供参考。但由于达妥昔单抗 β 在我国上市时间较短,其最佳治疗方案仍在不断探索中,医护人员在应用达妥昔单抗 β 期间仍需进一步探索给药方式,密切观察用药期间以及用药后的不良反应,提高对不良反应的早期识别及处理能力,继续积累护理经验,加深对该药的认识,进而对本“共识”进行进一步修订和补充。

(利益冲突声明:“共识”构建小组成员均签署了利益冲突声明,成员均无相关利益冲突)

参与编写的专家(按姓氏笔画排序):

于玲(国家儿童医学中心复旦大学附属儿科医院),王春立(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院),王莉(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院),王翠(首都儿科研究所附属儿童医院),王肖(海南省妇女儿童医学中心),丰雪(武汉儿童医院),孙丹(武汉儿童医院),吕丹尼(浙江大学医学院附属儿童医院),刘梅玲(武汉儿童医院),李丹(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院),何梦雪(国家儿童医学中心上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心),苏玲(天津医科大学肿瘤医院),张洪燕(上海交通大学医学院附属新华医院),杨燕澜(深圳市儿童医院),武莹(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院),杨欣欣(北京京都儿童医院),段明霞(安徽省儿童医院),聂丹(江西省儿童医院),黄海英(广州市妇女儿童医疗中心),程方方(山东第一医科大学附属肿瘤医院),傅彩红(南京医科大学附属儿童医院),唐冬燕(孙逸仙纪念医院),郭欣(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院),梁蒙(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院)

参考文献:

- [1] SWIFT C C, EKLUND M J, KRAVEKA J M, *et al.* Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma[J]. *Radiographics*, 2018, 38(2):566-580.
- [2] STELIAROVA-FOUCHER E, COLOMBET M, RIES L A G, *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):719-731.
- [3] WHITTLE S B, SMITH V, DOHERTY E, *et al.* Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(4):369-386.
- [4] SMITH V, FOSTER J. High-risk neuroblastoma treatment review [J]. *Children*, 2018, 5(9):114.
- [5] SHOHE T J, FOSTER J. Neuroblastoma[J]. *BMJ*, 2017, 357:j1863.
- [6] ZAGE P E. Novel therapies for relapsed and refractory neuroblastoma

- [J].Children, 2018, 5(11):148.
- [7] MODAK S, CHEUNG N K. Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma[J].Cancer Invest, 2007, 25(1):67-77.
- [8] KHOLODENKO I V, KALINOVSKY D V, DORONIN I I, *et al.* Neuroblastoma origin and therapeutic targets for immunotherapy[J]. Journal of Immunology Research, 2018, 2018:1-25.
- [9] 袁晓军. GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识(2021 年版)[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(1):14-20.
- YUAN X J. Expert consensus on clinical application of GD2 antibody dinutuximab β in the treatment of neuroblastoma(2021 edition)[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2022, 40(1):14-20.
- [10] YU A L, GILMAN A L, OZKAYNAK M F, *et al.* Long-term follow-up of a phase III study of ch14.18(dinutuximab) + cytokine immunotherapy in children with high-risk neuroblastoma: COG study ANBL0032[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8):2179-2189.
- [11] LADENSTEIN R, PÖTSCHGER U, VALTEAU-COUANET D, *et al.* Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma(HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12):1617-1629.
- [12] LADENSTEIN R, PÖTSCHGER U, VALTEAU-COUANET D, *et al.* Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEN high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1)[J]. Cancers, 2020, 12(2):309.
- [13] LODE H N. Randomized use of anti-GD2 antibody dinutuximab beta(BD) long-term infusion with and without subcutaneous interleukin-2(scIL-2) in high-risk neuroblastoma patients with relapsed and refractory disease: results from the SIOPEN LTI-trial[EB/OL]. [2023-03-28]. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/170960>.
- [14] European Medicines Agency. Assessment report dinutuximab beta apeiron[EB/OL]. [2023-03-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/documents/assessment-report/dinutuximab-beta-apeiron-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [15] MCKEAGE K, LYSENG-WILLIAMSON K A. Correction to: dinutuximab beta in high-risk neuroblastoma: a profile of its use[J]. Drugs & Therapy Perspectives, 2018, 34(7):288.
- [16] MORA J. Anti-GD2 mAbs for the treatment of high-risk neuroblastoma[J]. Hospital Pharmacy Europe, 2018(89):21-25.
- [17] 王瀚英. 生物安全柜在恶性脑肿瘤化疗药物配制中的应用效果[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(17):31-32.
- WANG H Y. Application effect of biosafety cabinet in the preparation of chemotherapy drugs for malignant brain tumor[J]. China Medical Device Information, 2021, 27(17):31-32.
- [18] BAUTERS T, VAN DE VELDE V, BEKAERT S, *et al.* Optimizing care for high-risk neuroblastoma patients treated with dinutuximab: challenges for the multidisciplinary team[J]. Oncol Pharm Pract, 2020, 26(7):1721-1724.
- [19] Editorial Executive Committee. Dinutuximab beta for neuroblastoma[J]. Aust Prescr, 2020, 43(6):212-213.
- [20] 刘丽华, 姚果, 彭晶晶, 等. 我院疼痛专科护士对院内持续皮下泵入吗啡镇痛患者的管理实践[J]. 中国护理管理, 2016, 16(8):1066-1068.
- LIU L H, YAO G, PENG J J, *et al.* The practice of pain nurse specialist in the management of the continuous subcutaneous injection of morphine for patients in the hospital[J]. Chinese Nursing Management, 2016, 16(8):1066-1068.
- [21] 凌颖娴, 胡聪俐, 何瑛, 等. 阿片类药物治疗儿童癌痛的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12):1532-1538.
- LING Y X, HU C L, HE Y, *et al.* Research progress of opioids therapy for children with cancer pain[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2022, 39(12):1532-1538.
- [22] 邴凌, 王坚敏, 周芬, 等. 非手术性癌痛患儿自控镇痛方式及比较研究[J]. 护理学杂志, 2018, 33(3):63-66.
- BING L, WANG J M, ZHOU F, *et al.* Comparison of different modes of patient-controlled analgesia for pediatric patients with non-surgical, cancer pain[J]. Journal of Nursing Science, 2018, 33(3):63-66.
- [23] BARONE G, BARRY A, BAUTISTA F, *et al.* Managing adverse events associated with dinutuximab beta treatment in patients with high-risk neuroblastoma: practical guidance[J]. Paediatric Drugs, 2021, 23(6):537-548.
- [24] BLOM T, LURVINK R, ALEVEN L, *et al.* Treatment-related toxicities during anti-GD2 immunotherapy in high-risk neuroblastoma patients[J]. Front Oncol, 2020, 10:601076.
- [25] 贺鹏程, 张梅. 造血干细胞移植规范化应用新进展[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2013:195.
- HE P C, ZHANG M. New progress in standardized application of hematopoietic stem cell transplantation[M]. Xi'an: Xi'an Jiaotong University Press, 2013:195.
- [26] SECOLA R, MARACHELIAN A, COHN S L, *et al.* The role of nursing professionals in the management of patients with high-risk neuroblastoma receiving dinutuximab therapy[J]. Pediatr Oncol Nurs, 2017, 34(3):160-172.
- [27] 王颖雯, 顾莺. 2021 版《儿童静脉输液治疗临床实践循证指南》解读[J]. 上海护理, 2022, 22(1):1-4.
- WANG Y W, GU Y. Interpretation of 2021 clinical practice guideline on infusion therapy in children[J]. Shanghai Nursing, 2022, 22(1):1-4.
- [28] 王冬, 李莹, 李杰, 等. 8 例达妥昔单抗 β 所致不良反应的回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(13):1340-1344.
- WANG D, LI Y, LI J, *et al.* A retrospective analysis of adverse drug reactions induced by dinutuximab beta in 8 patients[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(13):1340-1344.
- [29] WIECZOREK A, MANZITTI C, GARAVENTA A, *et al.* Clinical phenotype and management of severe neurotoxicity observed in patients with neuroblastoma treated with dinutuximab beta in clinical trials[J]. Cancers, 2022, 14(8):1919.
- [30] LOWAS S R, LETTIERI C K. A case of Anti-NMDA receptor encephalitis during dinutuximab therapy for neuroblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(1):e127-e129.
- [31] RUGGIERO A. Mechanisms, characteristics, and treatment of neuropathic pain and peripheral neuropathy associated with dinutuximab in neuroblastoma patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23):12648.
- [32] European Medicines Agency. Qarziba(previously dinutuximab beta EUSA and dinutuximab beta apeiron) [EB/OL]. [2023-03-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_en-0.pdf
- [33] 袁晓军, 钱晓文, 李杰, 等. GD2 单抗治疗中国高危及复发难治神经母细胞瘤儿童的临床研究初探[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2022, 5(1):14-20.
- YUAN X J, QIAN X W, LI J, *et al.* A preliminary study of GD2 monoclonal antibody in the treatment of Chinese children with high risk or recurrent/refractory neuroblastoma[J]. Chinese Journal of Metastatic Oncology, 2022, 5(1):14-20.
- [34] 范华, 何杰文. 加巴喷丁的药理作用及临床应用进展[J]. 海峡药学, 2017, 29(6):116-119.
- FAN H, HE J W. Progress in pharmacological action and clinical application of gabapentin[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2017, 29(6):116-119.
- [35] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO) 肿瘤化疗相关中性粒细胞减少症规范化治疗指南(2021)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7):638-648.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) guidelines for standardized management of tumor chemoradiotherapy-related neutropenia(version 2021)[J]. Chinese Clinical Oncology, 2021, 26(7):638-648.
- [36] 袁晓军. 双唾液酸神经节苷脂单克隆抗体治疗儿童高危和复发/难治性神经母细胞瘤研究进展[J]. 世界临床药物, 2022, 43(8):967-974.
- YUAN X J. Research progress in the treatment of high-risk and recurrent/refractory neuroblastoma in children with monoclonal antibodies against bisialloglycoside[J]. World Clinical Drug, 2022, 43(8):967-974.
- [37] SIDDALL E, KHATRI M, RADHAKRISHNAN J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management[J]. Kidney Int, 2017, 92(1):37-46.
- [38] 中国临床肿瘤学会(CSCO) 中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11):1020-1027.
- Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) Expert Committee on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Expert consensus on the diagnosis and treatment of integrated Chinese and Western medicine for myelosuppression caused by antitumor drugs [J]. Chinese Clinical Oncology, 2021, 26(11):1020-1027.
- [39] 中心静脉血管通路装置安全管理专家组. 中心静脉血管通路装置安全管理专家共识(2019 版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(4):261-272.
- Expert Group on Safety Management of Central Venous Vascular Access Devices. The expert consensus on safety management of central venous access device[J]. Chinese Journal of Surgery, 2020, 58(4):261-272.
- [40] HOY S M. Dinutuximab: a review in high-risk neuroblastoma[J]. Target Oncol, 2016, 11(2):247-253.
- [41] 华珊珊, 李闰臣, 彩虹, 等. 运动疗法对糖尿病周围神经病变影响的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(10):1252-1256.
- HUA S S, LI G C, CAI H, *et al.* Research progress on the effect of exercise therapy on diabetic peripheral neuropathy[J]. Chinese Journal of Nursing, 2017, 52(10):1252-1256.
- [42] ARI P, KARS M, MEANY H, *et al.* Treatment of transient peripheral neuropathy during chimeric 14.18 antibody therapy in children with neuroblastoma: a case series[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(2):113-116.

(收稿日期: 2023-03-29; 修回日期: 2023-12-29)
(本文编辑 陈琼)