

硼替佐米家庭治疗的探索

张聪丽 仇钰 曹欣欣 李冬竹 冯俊 张路 张炎 段明辉 陈苗 杨辰

王为 姚远 周道斌 李剑

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科,北京 100730

通信作者:李剑,Email:lijian@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.014

Preliminary exploration of home treatment of bortezomib in China

Zhang Congli, Qiu Yu, Cao Xinxin, Li Dongzhu, Feng Jun, Zhang Lu, Zhang Yan, Duan Minghui, Chen

Miao, Yang Chen, Wang Wei, Yao Yuan, Zhou Daobin, Li Jian

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

硼替佐米已被广泛用于多发性骨髓瘤、轻链型淀粉样变和POEMS综合征等浆细胞病的治疗^[1-4]。虽然硼替佐米皮下注射较为简单,但是患者需要反复到医院接受注射,费时费力,严重消耗医疗资源。事实上,硼替佐米在国内上市已超过10年,不良反应较为明确且可控。国外也有少数关于硼替佐米家庭治疗的研究,其结果显示硼替佐米家庭治疗的安全性良好,可显著节约医疗资源,改善患者生活质量^[5-7],国内尚无相关研究报道。由于北京协和医院住院床位严重短缺,我们实施了由患者或家属自行进行硼替佐米皮下注射的家庭治疗计划,目的在于探索在中国开展硼替佐米家庭治疗模式的可行性、患者获益和潜在风险。

病例与方法

1. 病例:研究纳入了2018年3月至2019年4月期间在北京协和医院诊治的所有符合以下入组标准的患者:①需使用以硼替佐米为基础的化疗,包括初次使用和既往使用过硼替佐米的患者;②患者及家属可理解硼替佐米家庭治疗的整个流程,经培训后可独立完成硼替佐米的皮下注射;③签署知情同意书。

2. 治疗方案:依据疾病类型和治疗阶段,采用以下含硼替佐米的治疗方案:①硼替佐米单药:硼替佐米1.3 mg/m²,皮下注射,第1、15天;②BD方案:硼替佐米1.3 mg/m²,皮下注射,第1、8、15、22天;地塞米松40 mg,口服,第1、8、15、22天;③BTD方案:在BD方案的基础上,沙利度胺100 mg,口服,每晚1次;④BCD方案:在BD方案的基础上,环磷酰胺300 mg/m²,口服,第1、8、15天;⑤BRD方案:在BD方案基础上,来那度胺25 mg,口服,第1、8、15天;⑥B-CHOP方案:硼替佐米1.3 mg/m²,皮下注射,第1、15天;环磷酰胺750 mg/m²,静脉输注,第1天;长春地辛4 mg,静脉输注,第1天;表阿霉素50 mg/m²,静脉输注,第1天;泼尼松100 mg,口服,第

1~5天。所有患者均同时口服阿昔洛韦200 mg/d预防疱疹病毒感染。

3. 家庭治疗流程:①向患者及家属解释硼替佐米家庭注射的必要性。②发放硼替佐米皮下注射的操作手册及教学视频,包括物品准备、药物配置和药物皮下注射的详细步骤。③由1名专科护士进行硼替佐米皮下注射的现场培训,专科医师宣教在家庭治疗中可能发生的不良反应以及应对措施。患者硼替佐米的首次皮下注射由专科护士于院内进行,其后的硼替佐米皮下注射由患者及家属自行在家中完成。④专科医师通过微信软件与患者及家属保持联系,回答患者在家庭治疗期间所遇到的各类问题。

4. 数据收集:通过纸质问卷和微信发放电子问卷进行数据收集,问卷包括:①人口学资料:目前居住地、诊断及治疗方案。居住地距我院的距离定义为患者居住地至北京协和医院的直线距离。②不良事件:包括药物相关不良反应和家庭注射相关不良事件。参照美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准5.0版(CTCAE 5.0)标准评价化疗药物相关不良反应并进行分级。③成本效益分析:由患者或家属估算家庭治疗较院内治疗所节约的经济成本和时间成本。经济成本包括往返医院的交通费、医疗费(不含硼替佐米药费)和住宿费。时间成本包括往返医院和等待治疗所需时间。④利用两个0~10分表格对皮下注射的易操作性和家庭治疗模式的满意度进行评分。分数越高,表示越容易操作、对家庭治疗模式越满意。

5. 随访:通过以下两种方式进行患者随访:①门诊:首疗程化疗结束后随访1次,之后每3~6个月进行一次门诊随访;②微信、电话:未按期门诊随访者,由专科医师通过微信或电话每月对患者进行随访,询问并记录家庭治疗中出现的不良事件。所有患者均完成至少4次硼替佐米的家庭注射。末次随访时间为2019年5月1日。

结 果

1. 一般资料:共纳入 234 例患者,男 138 例(59.0%),女 96 例(41.0%),中位年龄 56(27~83)岁。其中,轻链型淀粉样变 75 例(32.1%)、POEMS 综合征 70 例(30.0%)、多发性骨髓瘤 62 例(26.5%)、多中心型 Castleman 病 15 例(6.4%)、轻链沉积病和华氏巨球蛋白血症各 4 例(1.7%)、I 型冷球蛋白血症 2 例(0.9%)、蕈样肉芽肿和单克隆免疫球蛋白相关性硬化性黏液水肿各 1 例(0.4%)。

2. 患者居住地的地理分布:居住在北京市的患者 46 例(19.7%),河北省 44 例(18.8%),河南省 17 例(7.3%),山东省 16 例(6.8%),内蒙古自治区和山西省各 15 例(6.4%),黑龙江省 12 例(5.1%),辽宁省和安徽省各 9 例(3.8%),陕西省 7 例(3.0%),甘肃省 6 例(2.6%),浙江省、江苏省和天津市各 5 例(2.1%),湖南省、湖北省和吉林省各 4 例(1.7%),江西省和重庆市各 3 例(1.3%),云南省 2 例(0.9%),青海省、四川省和福建省各 1 例(0.4%)。居住地距离我院 500 千米以内的患者 126 例(53.8%),距离我院 500~1000 千米的患者 45 例(19.2%),距离我院 1000~1500 千米的患者 40 例(17.1%),距离我院 1500~2000 千米的患者 13 例(5.6%),距离我院 2000~2500 千米的患者 5 例(2.1%),距离我院 2500~3000 千米的患者 2 例(0.9%),距离我院 3000 千米以上的患者 3 例(1.3%)。

3. 治疗:选择硼替佐米单药治疗的患者 4 例(1.7%);选择 BD 方案、BCD 方案和 BRD 方案化疗的患者分别为 96 例(41.0%)、116 例(49.6%)和 16 例(6.8%);选择 BTD 方案和 B-CHOP 方案化疗的患者各 1 例(0.4%)。所有患者共进行了 5068 次硼替佐米的家庭注射,每例患者的中位注射次数为 20(4~36)次(表 1)。其中,腹部皮下注射 4784 次(94.4%),上臂 154 次(3.0%),大腿外侧 130 次(2.6%)。

4. 药物相关不良反应:注射部位局部皮肤最常见的不良反应为皮肤发红和色素沉着,发生率分别为 24.8%(58 例)和 20.9%(49 例),均为 1 度。2 例(0.9%)患者出现了注射部位的皮下血肿,直径分别为 3 cm 和 7 cm,予对症处理后,血肿均于 1 个月内吸收好转。药物相关性腹泻的发生率为

表 1 234 例接受硼替佐米家庭注射患者的治疗方案及注射次数

治疗方案	例数 (%)	总注射次数 (%)	每例患者注射次数 [M(范围)]
硼替佐米单药	4(1.7)	48(0.9)	12(4~20)
BD 方案	96(41.0)	2288(45.1)	24(4~36)
BCD 方案	116(49.6)	2384(47.0)	20(4~36)
BRD 方案	16(6.8)	324(6.4)	20(4~32)
BTD 方案	1(0.4)	16(0.3)	16
B-CHOP 方案	1(0.4)	8(0.2)	8
合计	234	5068	20(4~36)

注:BD:硼替佐米+地塞米松;BCD:硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松;BRD:硼替佐米+来那度胺+地塞米松;BTD:硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;B-CHOP:硼替佐米+环磷酰胺+长春地辛+表阿霉素+泼尼松

21.4%(50 例),其中 1 度 43 例(18.4%),2 度 5 例(2.1%),3 度和 4 度各 1 例(0.4%)。8 例(3.4%)患者出现药物相关性周围神经病变,均为 1 度。

5. 家庭注射相关不良事件:在 5068 次注射中,共发生 7 次(0.14%)注射剂量错误,其中 6 次(0.12%)为患者注射了整瓶药物(3.5 mg),均未出现明显不良反应;1 例患者仅注射了 2 mg(应注射剂量为 2.5 mg)。此外,发生药品摔碎 1 次(0.02%),针头刺伤 5 次(0.1%)。家庭注射相关不良事件累积发生率为 0.26%(13 次)。

6. 成本效益分析:各有 218 例(93.2%)和 228 例(97.4%)患者估算了家庭注射较院内注射所节约的费用和时间。与院内注射相比,家庭治疗的患者每人每次注射平均节约花费 920(100~6000)元,平均节约时间 12(0.5~100)h。所有患者共节约花费 3 927 804 元,共节约时间 15 168 h(图 1)。

7. 患者评分:201 例(85.9%)患者对皮下注射的易操作性评分≥8 分,其中 124 例(53.0%)患者的评分为满分(10 分)。33 例(14.1%)患者对皮下注射的易操作性评分<8 分,其中,23 例(9.8%)患者存在注射恐惧,10 例(4.3%)患者认为配药和(或)抽取准确的剂量较为困难。208 例(88.9%)患

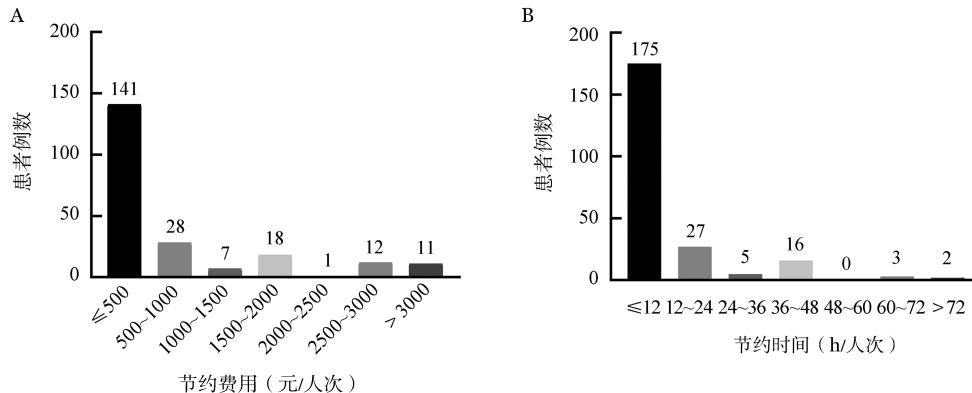


图 1 硼替佐米家庭注射较院内注射节约的费用(A)和时间(B)

者对家庭治疗的满意度评分 ≥ 8 分,其中,128例(54.7%)患者的评分为满分(10分)。26例(11.1%)患者对家庭治疗的满意度评分 < 8 分,其中15例(6.4%)患者认为对于非医学专业人士,皮下注射操作较为困难,11例(4.7%)患者担心家庭治疗模式下一旦出现严重的不良反应难以得到及时处理(图2)。

讨 论

近年来,随着药品价格的下降,硼替佐米在临床中的应用越来越多,且该药需频繁注射(1~2次/周),给硼替佐米的院内治疗带来了巨大挑战。此外,大多数需要硼替佐米治疗的患者年龄较大或身体虚弱,且外地及偏远地区患者每次往返医院需数小时至数天不等,这也给患者及家属带来了沉重的时间成本和经济成本,极大影响了患者及家属的生活质量。因此,开展硼替佐米家庭治疗有明确的临床需求。

在国外,Meenaghan等^[5]首次在多发性骨髓瘤患者中开展了硼替佐米家庭治疗的探索性研究,该研究纳入23例居住在距医院12千米范围内的复发性多发性骨髓瘤患者。Lassalle等^[6]的家庭治疗研究则纳入了50例居住在距医院80千米范围内的多发性骨髓瘤患者。结果显示,硼替佐米家庭治疗的安全性良好,可显著节约医疗资源,改善患者生活质量。与院内治疗相比,患者更倾向于选择家庭治疗,这为国内开展硼替佐米家庭治疗提供了基础。但以上2个研究均由护士登门进行硼替佐米的皮下注射,而国内医疗现状则难以实现。因此,我们开展了由患者或家属自行进行硼替佐米皮下注射的家庭治疗模式。

我们的研究显示硼替佐米家庭治疗的安全性良好。与家庭注射直接相关的不良事件累积发生率为0.26%,包括注射剂量错误7次,针头刺伤5次,药品摔碎1次。但通过微信与专科医师及时沟通后,同一患者未再发生同样的差错,且注射剂量错误也未导致严重的不良反应。而注射局部皮肤不良事件类型和发生率与院内皮下注射相似^[8-9]。另外,与院内注射相比,家庭治疗每人每次注射平均可节约920元,平均节约12h。基于家庭治疗模式的经济效益和时间效益,88.9%的患者对家庭治疗模式的满意度评分 ≥ 8 分,这提示家庭治疗模式受到了患者的认可。

依据我们的经验,家庭治疗得以顺利开展的关键点包括:①项目开展前需要和患者或家属进行充分沟通,并告知治疗中常见不良事件及应对措施;②对患者或家属进行充分的培训教育,包括发放硼替佐米皮下注射的操作手册和教学视频、由专科护士进行现场教学等多种形式;③在实施过程中,由指定的专科医师通过微信与患者及家属保持密切联系,确保患者尤其是外地及偏远地区患者在家庭治疗过程中的安全性。

本研究为硼替佐米家庭治疗模式在国内的首次成功探索。硼替佐米皮下注射安全性良好,不良反应可预测且可控。皮下注射操作较为简单,经过培训后,患者均可于家中独立完成注射,我中心硼替佐米家庭治疗的经验可以被国内其他中心接受。因此,在国内其他中心推广硼替佐米家庭治疗同样具有可行性。

综上,硼替佐米家庭治疗模式的可行性高,安全性良好,能够降低患者花费且节约时间,可在国内其他中心积极推广。

参 考 文 献

- [1] Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(14): 1228-1263. DOI: 10.1200/JCO.18.02096.
- [2] Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis[J]. Br J Haematol, 2015, 168(2):186-206. DOI: 10.1111/bjh.13155.
- [3] Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias[J]. Leukemia, 2018, 32(9):1883-1898. DOI: 10.1038/s41375-018-0209-7.
- [4] Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5):649-662. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
- [5] Meenaghan T, O'Dwyer M, Hayden P, et al. Home administration of bortezomib: making a difference to myeloma patients'

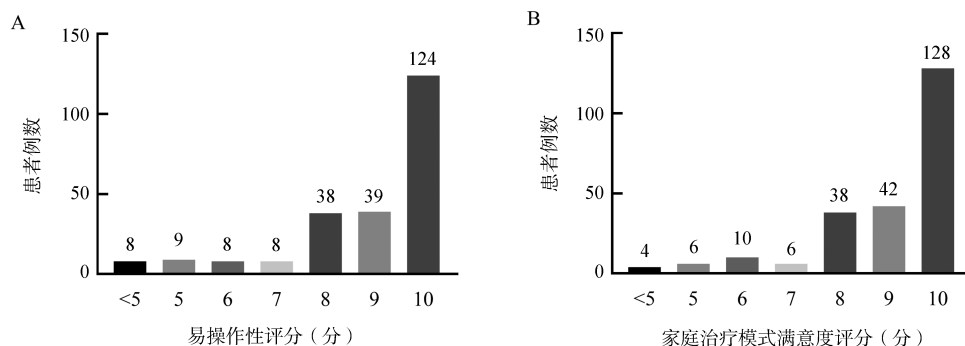


图2 患者对硼替佐米皮下注射的易操作性评分(A)及家庭治疗模式的满意度评分(B)

