

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明书

品牌名称：US Bivigam、Carimune NF、Cuvitru、Flebogamma DIF、GamaSTAN S/D、Gammagard、Gammagard S/D Less IgA、Gammagard S/D [DSC]、Gammaked、Gammaplex、Gamunex-C、Hizentra、Hyqvia、Octagam、Privigen

品牌名称：Canada Cuvitru、Gamastan S/D、Gammagard Liquid、Gammagard S/D、Gamunex、Hizentra、IGIVnex、Octagam 10%、Panzyga、Privigen

主要观点

- IVIG 不是灵丹妙药，它只是一种治疗反复发作的严重感染的药物，需要在医生的指导下使用
- 这种药物昂贵而且稀缺
- 它可能会有严重的副作用（见下文）
- 对于一些 WM 患者来说，这是一个不错的选择

简介

Waldenstrom 巨球蛋白血症（WM）是一种非霍奇金淋巴瘤和免疫系统癌症，其特征是血液中的 IgM 和骨髓中的 WM 细胞（也称为淋巴浆细胞）水平偏高。有五种基本的免疫球蛋白（Ig）或抗体，这些蛋白有助于身体对抗感染：IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE。许多 WM 患者的“非参与”免疫球蛋白 IgA 和 IgG 水平较低，并且在治疗期间始终如此。这些低免疫球蛋白水平并不总是导致重复的严重感染，但对于患有 IgM-MGUS 的人而言，较低水平的 IgA 和 IgG 可能与 WM 疾病的发展相关。此外，许多 WM 患者可见复发或严重感染，尤其是鼻窦炎或肺炎。

WM 患者如何会发生此类情况？这些免疫球蛋白究竟是什么？

IgM 是第一个在感染期间作出反应的抗体。尽管在 WM 中发现了高水平的单克隆（来自同一细胞系的相同抗体）IgM，但这些 IgM 克隆是否能以常规方式对感染作出反应，尚不完全清楚。IgA 在粘膜（如呼吸道和胃肠）的免疫功能中起着至关重要的作用。IgG 是在血液和细胞外液的血清部分中发现的最常见的抗体类型，是对病毒、细菌和真菌具有防护作用的主要免疫球蛋白。大约 70% 的 WM 患者在诊断时便具有低水平的 IgG。大多数 WM 导向的治疗会使 IgG 进一步降低。无论是由于非霍奇金淋巴瘤本身还是由于治疗的副作用，免疫系统的功能都会降低，这使许多 WM 患者更容易发生反复和/或严重感染。那些需要使用抗生素来治疗重复性、

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明

严重鼻窦感染或支气管感染的 WM 患者，能够从人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代疗法中获益最多。IV 代表静脉内，IG 代表免疫球蛋白 G（IgG 或 γ 球蛋白）。一些患者在出生时 IgG、IgA 和 IgM 水平就偏低（原发性低丙种球蛋白血症）。IgA 和 IgG 这两项长期处于低水平的 WM 患者患有继发性低丙种球蛋白血症。

何时进行 IVIG？

并非所有低水平 IgG 和/或 IgA 的患者都有复发或严重感染，这一点无需过分强调。此外，在 IgG 或 IgA 水平不低的情况下，也会由于其他原因，例如中性粒细胞减少症（对抗感染的另一类白细胞的低水平）或 T 细胞抑制，而导致复发或严重感染。尽管对治疗有反应（包括完全缓解），Hunter 等人还是在 WM 患者中发现了低水平的 IgG 和 IgA。肿瘤学家考虑的问题包括：患者感染的类型？感染的频率？以及是否在冬季发生感染？IVIG 通常用于那些 IgG 水平低且复发感染的患者 - 通常是冬季的鼻窦和支气管感染。能够显著影响的患者包括：预防性抗生素（用于预防疾病）失败因而反复感染的患者、接种疫苗失败仍有反复感染的患者，或需要静脉注射抗生素或住院治疗的严重感染患者。如果感染仅在冬季发生，那么可以在春季将按月使用的 IVIG 停用，因为感染的高风险期已过。值得注意的是，对于接受 IVIG 治疗的 WM 患者来说，还缺乏临床试验数据。还不能确定 IgG 的剂量。针对用量有一些建议，但有时患者需要更高的剂量。这要由您的肿瘤科医生做出判断，有时需要与传染病专家或免疫学专家一起协商。

什么是 IVIG，如何给药？

IVIG 是一种存在了几十年的疗法，用于治疗不同类型的疾病。IVIG 产品可悬挂在袋子中，以液体形式注入患者静脉。因为细菌种类多达几百万种，并且没有哪个人对所有细菌都有抗体，因此确保 IVIG 具有多种抗体的最佳方法是广泛收集人体血浆（部分血液），IVIG 袋子中含有 10,000-50,000 个健康人类供体的 IgG 抗体。该产品通常含有超过 95% 的原样 IgG，并且仅含有痕量的免疫球蛋白 A（IgA）或免疫球蛋白 M（IgM）。它按照世界卫生组织标准生产，是高度纯化的 IgG，安全性记录很高。生产免疫球蛋白的公司会添加不同的稳定剂（例如蔗糖、葡萄糖、麦芽糖），或者使用氨基酸（如甘氨酸或脯氨酸），以防止 IVIG 内的 IgG 分子聚集。不同产品的钠含量也各不相同。医疗保健供应商将用于静脉内使用的产品（即通过注射器或静脉内导管直接施用于静脉的液体药物）称为静脉内免疫球蛋白。

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明书

白（IVIG），将用于皮下使用的产品（通过皮下注射施用）称为皮下注射免疫球蛋白（SCIG）。还有一种肌肉（注射到肌肉深处）使用方式。无论哪种方式，IVIG 都非常昂贵。如果每月施药，连续使用一年的费用可达 40,000-50,000 美元。

应当了解的是，该疗法所提供的免疫球蛋白部分取代了本应由人体产生的免疫球蛋白，但它不会刺激患者自身的免疫系统产生更多的免疫球蛋白。大多数免疫球蛋白，无论是由患者自身的免疫系统产生还是以 IVIG 替代的形式产生，都会在 3-4 周内被身体消耗或“代谢”完，必须及时补充。当 IVIG 每月一次直接输入静脉时，输入完成时的那一刻患者血液中的 IgG 水平会处于峰值，而临近施用下一次剂量的时间时，IgG 水平会处于“低谷”。相比而言，SCIG（皮下 Ig）会相对缓慢地直接注射到皮肤下。因为少量给药频次更多，且免疫球蛋白的吸收更慢，因此在 SCIG 疗法中可能观察不到 IVIG 疗法中的峰值和谷值。如果患者在 IgG 峰值时产生副作用，或在临近下次 IVIG 施药前感觉到“虚脱”无力，可能更适合 SCIG 疗法。对于那些难以进行静脉注射和/或对 IVIG 有严重反应的患者，SCIG 治疗可能是一种替代的选择。患者应严格按照要求进行治疗，不应在没有咨询医疗团队的情况下“跳过”施药环节或改变他们的治疗方案。

开始 IVIG 替代疗法之前，我需要告知医疗团队哪些信息？

如果您对任何类似药物或任何其他药物、食物或其他物质（乳胶）过敏，请告知医疗团队。与医疗团队讨论是否接种某些疫苗，因为在接受 IVIG 治疗的同时进行疫苗注射可能会增加感染的机会或导致疫苗不能正常工作。如果您正在怀孕或哺乳期间，应该与您的医疗团队讨论如何采用这种疗法，疗法对宝宝的益处和风险。如果采用肌肉（IM）注射，应告知医疗团队您的血小板水平是否偏低。如果采用静脉注射（IV）疗法，应告知医疗团队您是否无法分解果糖。这些免疫球蛋白产品中的一些具有山梨糖醇。如果您正在接受低钠或无钠饮食，请咨询您的医生，因为其中一些产品含有钠元素。如果您患有高血糖（糖尿病），请咨询您的医生，了解哪种血糖检测方法最佳。确保医疗团队中的每个人都知道您正在接受 IVIG 疗法。其中包括您的医生、护士、药师和牙医。

IVIG 替代疗法有哪些风险？

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明书

大多数患者对 IVIG 具有良好的耐受性。据报道，所有 IVIG 注射中有 5% 至 10% 对 IVIG 具有不良（阴性）反应。定期接受 IVIG 治疗的患者，其不良反应并不常见。

治疗过程中可能引起的症状：

- IVIG 疗法可能伴有流感症状，特别是在患有活动性细菌感染和 WM 的患者中。其他症状可能类似于免疫功能完整的个体因感染而发作的症状。这些症状可能包括寒战、发烧、潮红、流感样肌肉疼痛、关节疼痛、全身不适、恶心、呕吐和/或头痛。
- 有偏头痛病史的患者更常见头痛。
- 如果患者第一次接受 IVIG 治疗，这些症状可能尤其明显。首次接受 IVIG 治疗之前或最后一次静脉治疗后的几个月，WM 患者如果有任何感染，应接受适当的抗生素治疗。在这种情况下，只需延迟一两天的治疗，前提条件是有合理证据表明感染有因应性并且受到控制（例如，没有高烧或其他急性症状）。然而，如果患者的感染对常规抗菌治疗没有反应，则不应推迟 IVIG 疗法。
- 缓慢施药 IVIG 能够最大程度减轻这些症状。在实施 IVIG 治疗之前服用乙酰氨基酚或非甾体类抗炎药（NSAID）- 如布洛芬和/或短效类固醇也会有帮助，这通常也是标准程序。
- 如果症状仍然发生，处理方法通常是暂时中断输注和/或针对特定症状进行治疗。其他输血反应很少见，但也可能会发生。如何处理这些反应不在本说明书的范围之内。

治疗带来的副作用和反应，以及如何进行调整：

- 1% 至 6% 的患者可能会发生严重反应。最严重的 IVIG 风险有血栓、肾功能障碍和急性肾功能衰竭。
- 随着 IVIG 剂量的增加，不良反应的风险也会增加。
- 许多已知的副作用很可能在第一次输注期间发生，或者在改用不同品牌产品后首次输注时发生。
- 超过一半的反应发生在输注后的最初几个小时内。

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明

- 应避免从耐受良好的产品转变为其他产品，也不应在未获医疗团队同意的情况下进行更改。
- 对于刚开始 IVIG 治疗的患者或改用了不同产品的患者，应由熟悉 IVIG 反应和症状的临床医生进行密切观察。对于新患者或改用不同产品的患者，建议输注时放慢速度，逐步增加。

其他需要考虑的因素：

- 已观察到与人体免疫球蛋白疗法有关的严重肾脏问题。在使用含蔗糖的产品的人群中，这些问题更为常见。如果患者存在肾脏问题、高血糖（糖尿病）、体液流失（脱水）或低血容量、血液感染或血液中蛋白质含量不正常，则治疗过程中肾脏的风险可能会加大。如果患者 65 岁以上或者服用其他可能伤害肾脏的药物，也会增加这种可能性。
- 对于具有高粘滞症的 WM 患者，副作用的风险会增加。高粘滞症可能会导致血栓栓塞并发症（深静脉血栓形成、肺栓塞），尤其是对于具有以下危险因素的患者：高龄、发生过血栓栓塞事件、行动困难、糖尿病、高血压、血脂异常（高甘油三酯浓度、高密度脂蛋白胆固醇/HDL-C 偏低、低密度脂蛋白胆固醇/LDL-C 的浓度降低），或接受快速输注或过量给药的高剂量 IVIG 患者。然而，缺乏诱发因素的个体也可能出现副作用。病例报告描述了使用 IVIG 治疗冷凝集素疾病的情况，但疗效尚未得到很好的表征。
- 这种药物会带来肺部问题，例如输血相关的急性肺损伤（TRALI）。如果您呼吸困难，呼吸短促、新发咳嗽或咳嗽加剧，请立即给您的医生打电话。
- 这种药物可能会带来一种非常严重的大脑问题，即无菌性脑膜炎。如果您出现头痛、发烧、冷颤、胃部不适或呕吐、颈部僵硬、皮疹、眼影惧光、嗜睡或眩晕，请立即给您的医生打电话。
- 在免疫球蛋白输注期间和之后有心脏病史的患者中，发现报道了心律失常（如室上性心动过速和心动过缓）现象。尽管尚未完全了解心律失常是否与免疫球蛋白输注直接相关，但对于有心脏病史的患者，建议在 IVIG 输注期间进行心脏监测。

其他需要了解的事项？

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明书

患者输注了 IVIG 后的几天内，其疫苗可能无法正常工作，因为 IVIG 可能会阻止免疫系统对疫苗作出适当的反应。然而，疫苗对患者很重要，因为疫苗能帮助患者得到更好的保护。应当与您的医生讨论接种疫苗的最佳时机。

请将您输注的 IVIG 的批号和日期记录下来。这对于跟踪了解哪些产品最适合您，以及测试 IVIG 对您是否有副作用非常重要。

如果某个品牌的 IVIG 更适合您，那么建议您继续使用这个品牌。

最后说明

IVIG 替代疗法的目标是针对感染提供防御，但并非所有感染都可以预防。由于在 WM 患者中观察到的临床和生物学特征多种多样，感染的治疗方法也会针对每个患者进行个性化处理，然后根据需要进行调整。并非所有感染病例和 WM 患者都适合 IVIG。

长期偏低的 IgG 水平并不意味着一个人适合进行 IVIG 治疗。在许多情况下，低 IgG 水平的 WM 患者可以健康的生活，不会受到慢性鼻窦炎、肺部感染、肺炎等疾病的影响。事实上，在没有相关治疗、或者仅由医疗团队进行密切观察并在必要时使用疫苗或抗生素的情况下，许多患者也能保持良好的状况。

如果由于免疫球蛋白水平低而导致感染和健康恶化，应咨询患者的医疗团队并评估在当时进行免疫球蛋白替代疗法是否合适。

请注意：本说明书中的信息旨在发挥教育和帮助作用，并不构成国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF) 提供的担保，亦不能替代专业的医疗建议。

IWMF 感谢 Dana Farber 癌症研究所的 Jorge J. Castillo 医学博士审阅本说明书。

参考文献

Hunter ZR、Manning RJ、Hanzis C 等等。IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia (Waldenström 巨球蛋白血症中的 IgA 和 IgG 低丙

人体静脉注射免疫球蛋白（IVIG）替代 疗法情况说明书

种球蛋白血症）。 *Haematologica*。 2010; 95(3):470 – 475。 doi:10.3324/haematol.2009.010348

Sánchez-Ramón S、 Dhalla F、 Chapel H。 Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy（Gammaglobulin 替代疗法和血液学恶性肿瘤疫苗接种策略中的挑战）。 *Front Immunol*, 2016; 7:317. 发布日期： 2016 年 8 月 22 号。
doi:10.3389/fimmu.2016.00317

Katz U、 Achiron A、 Sherer Y、 Shoenfeld Y。 Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy（静脉注射免疫球蛋白（IVIG）治疗的安全性）。 *Autoimmun 修订*, 2007 年 3 月, 6(4):257-259.DOI:10.1016/j.autrev.2006.08.011

Guo Y、 Tian X、 Wang X、 Xiao Z。 Adverse effects of Immunoglobulin Therapy（免疫球蛋白疗法的不良反应）。 *Front Immunol* 2018; 9:1299.
doi:10.3389/fimmu.2018.01299

www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729

www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy

cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/

www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics