

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

品牌名稱：美國 Bivigam；Carimune NF；Cuvitru；Flebogamma DIF；GamaSTAN S/D；Gammagard；Gammagard S/D Less IgA；Gammagard S/D [DSC]；Gammaked；Gammalex；Gamunex-C；Hizentra；Hyqvia；Octagam；Privigen

品牌名稱：加拿大 Cuvitru；Gamastan S/D；Gammagard Liquid；Gammagard S/D；Gamunex；Hizentra；IGIVnex；Octagam 10%；Panzyga；Privigen

要點

- IVIG 並不是萬靈丹；這種治療方式只能在醫師的照護之下，使用於復發的嚴重感染
- 這種療法昂貴而罕見
- 可能有嚴重的副作用 (參閱下文)
- 是某些 WM 患者的良好選項

引言

華氏巨球蛋白血症 (WM) 屬於非何杰金氏淋巴瘤和免疫系統的癌症，其定義為血液中高濃度的 IgM 和骨髓中的 WM 細胞 (又稱為淋巴漿細胞)。基本的免疫球蛋白 (Ig) 又稱抗體，是協助身體對抗感染的蛋白質，一共分為五種：IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE。很多 WM 患者的「未受影響」免疫球蛋白 IgA 和 IgG 濃度過低，即使治療疾病後情況依然持續。這種免疫球蛋白濃度過低的情況，不一定會造成反覆、嚴重的感染，但是 IgA 和 IgG 濃度較低，可能和罹患 IgM-MGUS 的個人中 WM 的疾病惡化有關。除此之外，復發或嚴重的感染，特別是鼻竇炎或肺炎，可以在許多 WM 患者中看到。

這種情況如何發生在 WM 患者中，這些免疫球蛋白又是什麼？

IgM 是感染期間第一種產生反應的抗體。即使 WM 患者體內有高濃度的單株 (來自單一細胞系的同樣抗體) IgM，目前仍不完全清楚這些 IgM 的細胞株是否仍然會以平常的方式對感染作出反應。IgA 在呼吸道和消化道等處的黏膜的免疫功能中，扮演關鍵的角色。IgG 是血液的血清部分和細胞外液中最常見的抗體類型，使其成為提供保護，防禦病毒、細菌和真菌危害的主要免疫球蛋白。大約 70% 的 WM 患者 IgG 濃度過低，即使在診斷當時就已經如此。而大多數針對 WM 的治療，又會將 IgG 濃度進一步拉低。無論是非何杰金氏淋巴瘤本身，或是治療的副作用所造成

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

的，免疫系統的功能都會下降，這使得許多 WM 患者容易發生反覆和/或嚴重的感染。發生反覆、嚴重的鼻竇或支氣管感染並需要使用抗生素的 WM 患者，是使用靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療效益最大的群體。其中 IV 代表靜脈注射，IG 代表免疫球蛋白 G (IgG 或加馬球蛋白)。有些患者天生的 IgG、IgA 和 IgM 濃度就偏低 (原發性低加馬球蛋白血症)。慢性 IgA 和 IgG 濃度過低的 WM 患者，患有次發性低加馬球蛋白血症。

何時給予 IVIG？

我們必須再一次強調，不是所有 IgG 和/或 IgA 濃度過低的患者，都會發生復發或嚴重的感染。此外，復發或嚴重的感染，也可能因為其他原因而在 IgG 或 IgA 濃度沒有偏低的情況下發生，例如中性球減少症 (另一種對抗感染的白血球濃度過低) 或 T 細胞抑制。Hunter 等人發現即使對治療有反應 (包括完全緩解)，WM 患者的 IgG 和 IgA 仍然偏低。腫瘤科醫師考慮的問題，包括患者的感染是什麼類型，感染的頻率為何，以及感染是否在冬季月份發生。IVIG 通常適用於 IgG 濃度過低，並且在冬季月份期間受到復發感染 (大多是鼻竇和支氣管感染) 的患者。此外，受到影響最大的是 (用於預防疾病的) 預防性抗生素無法防止復發感染的患者，即使接受了適當疫苗接種仍然復發感染的患者，或是發生嚴重感染並需要靜脈注射抗生素或住院的患者。如果感染只發生在冬季月份，則過了感染的高風險期之後，每月一次的 IVIG 就可以在春季停止。請務必注意，WM 患者接受 IVIG 的治療缺乏臨床試驗，也不確定 IgG 的處方量。目前有一些建議值，但有些時候患者需要更高的劑量。這必須依靠腫瘤科醫師的判斷，有時還要諮詢感染科或免疫科的醫師。

什麼是 IVIG，如何給藥？

IVIG 是已經存在數十年的療法，可用於治療許多不同類型疾病的患者。IVIG 產品可以裝在輸注軟袋中懸掛起來，以液體方式給藥至靜脈中。由於世界上有幾百萬種不同的病菌，沒有人能擁有對抗所有病菌的抗體，想要確認 IVIG 擁有各式抗體的最好方法，就是把取自很多人的人類血漿 (血液的一部份) 匯聚在一起，也就是說這些輸注軟袋中，含有來自 10,000 到 50,000 名健康人類捐血者的 IgG 抗體。產品中通常包含超過 95% 未經修飾的 IgG，只有微量的免疫球蛋白 A (IgA) 或免疫球蛋白 M (IgM)。其製造過程是依照世界衛生組織的標準，因此成品為安全記錄優良的高度純化 IgG。製造免疫球蛋白的公司會加入不同的穩定劑 (例如蔗糖、葡萄糖、麥

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

芽糖)，或可能使用胺基酸 (例如甘胺酸或脯胺酸)，以防止 IVIG 中的 IgG 分子凝集。不同產品的鈉含量也不相同。健康照護提供者將靜脈注射使用的產品 (即使用注射針筒或靜脈內導管，以液體方式直接給藥至靜脈內的藥物) 稱為靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG)，而皮下使用的產品 (以注射在皮膚下方的方式給藥) 稱為皮下注射給藥 (SCIG)。另外也有肌肉注射 (注射到肌肉深處) 的產品型式。所有型式的 IVIG 都非常昂貴。如果一整年中每個月給藥一次，全年的費用為 40,000 到 50,000 美元。

請務必了解，給予的免疫球蛋白可以部分補充身體原本應該製造的抗體，但是並不會刺激患者自身的免疫系統製造更多免疫球蛋白。大多數的免疫球蛋白，無論是患者自己的免疫系統所製造的，還是以 IVIG 補充的型式給予的，都會在 3 到 4 週內用完或被身體「代謝」，必須予以補充。如果 IVIG 輸注是每個月一次直接給藥至靜脈中，通常在剛給藥之後，血液中會出現非常高的 IgG 濃度「高峰」，而在下一次給藥時間之前，血液中的 IgG 濃度會位於「波谷」而偏低。相較之下，SCIG (皮下 Ig) 注射得相對緩慢，直接注射在皮膚下方。由於劑量少的產品通常給藥更頻繁，而且免疫球蛋白的吸收比較緩慢，使得 IVIG 中的波峰波谷現象可能不會在 SCIG 中觀察到。因為 IgG 高峰而發生副作用，或是在注射下一劑 IVIG 之前感到「筋疲力竭」或虛弱的患者，可能會偏好使用 SCIG。對於不適合靜脈注射和/或對 IVIG 產生嚴重負面反應的患者，SCIG 療法可以作為替代療法。患者必須盡力配合本療法，不應該在沒有諮詢醫療團隊的情況下，「跳過」給藥或變更治療。

我在開始 IVIG 補充治療之前，應該告訴我的醫療團隊哪些事？

如果您對任何藥物過敏，例如此藥物，或是任何其他藥物、食品或其他物質 (即乳膠)，請告知醫療團隊。請和團隊討論是否要接種某些疫苗，因為在給予 IVIG 治療的同時注射疫苗，可能會增加感染的機會，或可能導致疫苗的效果不佳。如果您懷孕或哺乳，應該和您的醫療團隊討論此療法的使用，以及對嬰兒的效益與風險。如果您的血小板濃度過低，使用肌肉注射 (IM) 時請告知團隊。如果您無法分解果糖，使用靜脈注射 (IV) 時請告知醫療團隊。某些免疫球蛋白產品含有山梨糖醇 (sorbitol)。如果您食用低鈉或無鈉飲食，請諮詢您的醫師，因為其中部分產品含有鈉。如果您的血糖過高 (糖尿病)，請和您的醫師討論最好應採用哪一種血糖測試。請確認醫療團隊中的每一個人都知道您正在使用 IVIG，包括您的醫師、護士、藥師和牙醫。

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

IVIG 補充治療有什麼風險？

大多數患者對 IVIG 的耐受性良好。報告指出，對於 IVIG 的不良 (負面) 反應，會發生在所有接受 IVIG 輸注者的高達 5% 到 10% 之中。定期接受 IVIG 的患者中，不良反應並不常見。

治療造成的潛在症狀：

- 類似感冒的症狀可能會伴隨著 IVIG 的使用而出現，特別是在罹患活躍細菌感染和 WM 的患者中。其他症狀可能類似在擁有完整免疫功能的人之中，伴隨著感染開始發作而出現的症狀。這些症狀可能包括發冷、發燒、潮紅、類流感肌肉疼痛、關節痛、整體不適、噁心、嘔吐和/或頭痛。
- 頭痛在有偏頭痛病史的患者中較為常見。
- 如果患者是第一次接受 IVIG，症狀可能會特別明顯。罹患 WM 的患者應該在第一次接受 IVIG 之前，或是患者最後一次靜脈注射治療已經過了幾個月時，先接受治療任何現有感染的適當抗生素。在此類情況下，只要有合理證據解釋感染對治療有反應且受到控制 (例如沒有發高燒或其他急性症狀)，延遲只需持續一或兩天。可是，如果患者的感染對於例行性抗微生物治療並無反應，IVIG 的開始不應該進一步延遲。
- 這些症狀或許能藉由緩慢給予 IVIG 而降至最低。在 IVIG 之前先給予 acetaminophen (乙醯胺酚) 或非類固醇消炎藥 (NSAID)，例如 ibuprofen (布洛芬) 和/或短效性類固醇，可能也有幫助而且通常是標準程序。
- 如果症狀仍然發生，管理方式通常包括暫時中斷輸注和/或治療特定症狀。其他輸液反應很罕見，但有可能發生。這些反應的管理已經超過本說明資料的範圍。

可能因治療而產生的副作用和反應，以及如何因應而進行調整：

- 1% 到 6% 的患者可能發生嚴重的反應。IVIG 最嚴重的風險是血栓 (血液凝結)、腎功能障礙和急性腎衰竭。
- 不良反應的風險會隨著 IVIG 劑量的提高而增加。

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

- 很多已知的負面副作用，最可能發生在第一次輸注，或是更換品牌後第一次輸注新產品期間。
- 超過一半的反應發生在輸注的最初數小時內。
- 請盡量避免從耐受良好的產品更換為另一種產品，而且不應該在醫療團隊不知情的狀況下進行更換。
- 開始進行 IVIG 治療的患者，或是切換使用產品的患者，應該由熟悉 IVIG 反應之徵兆和症狀的臨床醫師密切觀察。建議新患者或更換使用產品時，應採用緩慢的輸注速率，然後再逐步加快。

其他可能的考慮因素：

- 曾觀察到與人類免疫球蛋白治療相關的嚴重腎臟問題。此一問題在使用含蔗糖產品的人身上更為常見。如果您目前已經有腎臟疾病、高血糖 (糖尿病)、水分流失 (脫水) 或血容積量過低、血液感染，或是血液中的蛋白質不正常，對腎臟的風險可能會加劇。如果您年齡在 65 歲以上，或是您服用其他可能傷害腎臟的藥物，機率也可能會提高。
- 對於患有高黏稠血症的 WM 患者，負面副作用的風險可能會增加。血栓栓塞併發症 (深部靜脈血栓、肺栓塞) 可能會因為高黏稠血症而發生，特別是在擁有此種風險因子的患者身上，如年齡較高、過去發生過血栓栓塞事件、固定不動、糖尿病、高血壓、血脂異常 (三酸甘油酯濃度過高、高密度脂蛋白膽固醇/HDL-C 過低，和低密度脂蛋白膽固醇/LDL-C 濃度降低)，或是以快速的輸注速率或過大劑量接受高劑量 IVIG 的患者。但是，負面副作用也可能發生在缺乏前置因子的人身上。個案報告已經描述過使用 IVIG 治療冷凝集素症，但是效力的特性尚未充分確認。
- 肺部問題，如輸血相關之急性肺損傷 (TRALI)，曾經與此藥物一起發生。如果您發生呼吸困難、呼吸急促或咳嗽症狀出現或惡化，請立刻打電話給您的醫師。
- 這種藥物可能會提高一種非常嚴重的腦部問題 (稱為無菌性腦膜炎) 的發生機率。如果您出現頭痛、發燒、發冷、胃部非常不適或嘔吐、頸部僵硬、皮疹、眼睛害怕亮光、嗜睡或意識混亂，請立刻打電話給您的醫師。
- 報告指出心律不整，例如上心室頻脈和徐脈，曾經在免疫球蛋白輸注期間和之後，發生於有心臟病病史的患者身上。雖然尚未充分了解心律不整是否與

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

免疫球蛋白輸注直接相關，但是建議有心臟疾患病史的患者，在 IVIG 輸注期間應使用心臟監測。

還有其他我該知道的事嗎？

在給予 IVIG 之後的幾天進行疫苗接種，效果可能不太好，因為 IVIG 可能會阻斷免疫系統，使其無法對疫苗產生適當的反應。但是，接種某些疫苗非常重要，如果感染疾病，擁有疫苗的保護總是勝於沒有。請和您的醫師討論最佳接種時機。

請記錄您接受 IVIG 輸注的批號和日期。為了追蹤哪些產品對您的效果最佳，以及在您認為發生了和 IVIG 有關的副作用時進行測試，這些記錄極為重要。

如果特定品牌的 IVIG 對您很有效，那麼為求安全，最好不要替換為其他品牌。

結語

IVIG 補充治療的目標，是提供抵抗感染的防禦，但不能夠預防所有的感染。由於在 WM 患者中，存在臨床和生物特性上的多樣性，因此感染的治療方式通常會針對每一位患者而個人化，然後再視需要修改。不是所有罹患感染和 WM 的患者都適用於 IVIG。

慢性 IgG 濃度過低的患者，並非理所當然地就該接受 IVIG 治療。在許多案例中，IgG 濃度過低的 WM 患者可以持續在其他方面健康良好地生活，而且不會受到慢性鼻竇炎、肺部感染、肺炎等病症影響。事實上，很多患者在沒有相關治療，或是僅接受其醫療團隊仔細觀察，並恰到好處地視需要使用疫苗或抗生素的情況下，維持良好的健康。

如果因為免疫球蛋白濃度過低，導致感染和健康狀況不良持續出現，患者應該諮詢醫療團隊，評估免疫球蛋白補充治療在這個時候是否適用。

註：本說明資料中的資訊，旨在提供對您有幫助並有教育性的資訊，但是並不代表 IWWMF 為此背書，而且不能取代專業的醫療建議。

IWWMF 感謝 Dana-Farber 癌症研究所的 Jorge J. Castillo 醫師審閱本說明資料。

靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 補充治療說明資料

參考文獻

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, et al. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *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. *Front Immunol*, 2016; 7:317. Published 2016 Aug 22. doi:10.3389/fimmu.2016.00317

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev*, 2007 Mar;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. *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

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

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