

静注人免疫球蛋白治疗重症肌无力九例不良反应分析

解玥, 张韶*

首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 北京 100730

【摘要】目的 了解及评价首都医科大学附属北京同仁医院静注人免疫球蛋白(IVIG)治疗重症肌无力的药物不良反应(ADR)发生规律和特点,为临床安全合理使用IVIG提供参考依据。**方法** 采用回顾性的研究方法,对2018年1月1日至2021年6月30日期间该院自发上报至国家药品不良反应监测中心的9例IVIG相关ADR报告数据进行统计分析。**结果** 9例ADR报告中,男女比例为1:1.25,40~80岁患者最多(88.9%);ADR发生时间主要集中在用药后2~3 d(66.7%);主要累及系统/器官为血液系统(100.0%),表现为中性粒细胞减少;一般ADR占88.9%,严重ADR占11.1%,停药后好转。**结论** IVIG具有良好的安全性,但针对高龄、感染、肾功能不全、存在高血栓栓塞风险的患者,在治疗过程中需加强用药监测,减少ADR发生,确保用药安全。

【关键词】 药物不良反应;静注人免疫球蛋白;重症肌无力;治疗药物监测

【中图分类号】 R969.3;R973

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0076-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.015

Analysis of 9 cases of adverse drug reactions induced by intravenous immune globulin in patients with myasthenia gravis

XIE Yue, ZHANG Chao*

Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To explore the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by intravenous immune globulin (IVIG) in Beijing Tongren Hospital, and provide references for rational drug use. **Methods** 9 case reports of ADR induced by IVIG reported to the National Center for ADR Monitoring from January 1, 2018 to June 30, 2021 in the hospital were retrospectively analyzed. **Results** Among those 9 cases, the ratio of male to female was 1:1.25. Most patients were from 40 to 80 years old (88.9%). The occurrence time of ADR was mainly 2~3 days (66.7%) after administration. The main systems/organs involved in ADR were the blood system (100.0%), and the main clinical manifestation is neutropenia. General ADR was accounted for 88.9%, severe ADR was accounted for 11.1%, and improved after drug withdrawal. **Conclusion** IVIG was safe in clinic. But it should be closely monitored during the course of treatment in patients with old age, infection, renal insufficiency and high risk of thromboembolism in order to avoid ADR and ensure the safety of drug use.

【Key words】 adverse drug reaction; intravenous immune globulin; myasthenia gravis; therapeutic drug monitoring

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种主要因神经肌肉接头传递功能障碍,从而引发骨骼肌无力的自身免疫性疾病。急性期MG的主要治疗药物为静注人免疫球蛋白(intravenous immune globulin, IVIG)。研究显示,IVIG的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率高达5%~15%,影响20%~50%

的IVIG治疗患者^[1-4]。在使用IVIG治疗的患者中,因不同病因用药引发的ADR类型、发生频率存在差异,因自身免疫缺陷使用IVIG的患者ADR发生率为6.86%、严重ADR发生率为1.22%,高于因其他疾病用药的患者,其中MG患者占比最高,占62.76%^[5-6]。本文旨在了解及评价首都医科大学附属北京同仁医

*通信作者:张韶,博士研究生,主任药师、副教授,研究方向:定量药理学。E-mail: laural.zhang@yahoo.com

院IVIG治疗MG的ADR发生规律和特点,为临床安全合理使用IVIG提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2018年1月1日至2021年6月30日期间该院ADR数据库中IVIG引起的ADR报告。

1.2 方法

采用回顾性的研究方法,通过嘉和美康病历系统提取ADR报告相关原始病例信息,包括患者基本信息、原患疾病、既往病史、用药信息(疗程、剂量、用药目的、合并用药)及ADR情况(发生时间、名称、表现、程度、处置、结果),并对提取数据进行分类统计,分析ADR发生与患者性别、年龄、既往病史、合并用药、潜伏期、累及系统/器官及临床症状、严重程度、结果及转归等之间的相关性。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

共筛选出9例ADR病例,其中,男性4例,女性5例;年龄为17~77岁,平均年龄为(55±21)岁。见表1。

表1 静注人免疫球蛋白治疗重症肌无力致ADR的患者年龄和性别分布

年龄(岁)	性别(例,男/女)	构成比(%)
≤18	1(1/0)	11.1
19~40	0(0/0)	0.0
41~60	4(3/1)	44.4
61~80	4(0/4)	44.4
≥81	0(0/0)	0.0
合计	9(4/5)	100.0

2.2 合并疾病和联合用药情况

IVIG致ADR的9例患者用药原因均为MG。同时合并其他疾病的有7例,主要合并症为2型糖尿病、高血压、高脂血症、动脉粥样硬化等。其中7例患者联合应用溴比斯的明,2例患者联合应用免疫抑制剂(他克莫司、吗替麦考酚酯),3例患者联合应用降糖药物(二甲双胍、阿卡波糖),3例患者联合应用降压药(厄贝沙坦、氯沙坦、琥珀酸美托洛尔、氢氯噻嗪),3例患者联合应用降脂药(依折麦布、阿托伐他汀钙),2例

患者联合应用抗抑郁药(多塞平、西酞普兰)。

2.3 不良反应发生时间

9例患者发生ADR的时间为用药后2~9 d,其中6例(66.7%)发生时间为用药后2~3 d,2例(22.2%)发生时间为用药后4~6 d,1例(11.1%)发生时间为用药后≥7 d,平均发生时间为(3.6±2.2)d。

2.4 不良反应累及的系统/器官及主要临床表现

ADR主要累及系统为血液系统,9例患者均表现为轻度至严重的中性粒细胞减少,其中1例(11.1%)患者出现了中性粒细胞缺乏。

2.5 不良反应报告类型及关联性评价

按照世界卫生组织乌普萨拉监测中心(World Health Organization-Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC)评定法对9例IVIG所致ADR进行关联性评价,9例患者均是在用药后出现了中性粒细胞减少,ADR发生时间与用药时间存在关联。中性粒细胞减少为IVIG的已知ADR^[5]。所有患者终止治疗或完成单次疗程后中性粒细胞绝对值回升,ADR症状减轻或消失与停药时间存在关联。

3例患者在使用IVIG前或同时,采用了可能导致中性粒细胞减少的治疗,包括放疗、服用吗替麦考酚酯、多塞平。上述3例患者在输注IVIG前血常规检查均提示中性粒细胞水平正常,使用IVIG后在第2~4天出现中性粒细胞减少。由于该3例患者所致的ADR不能排除其联合治疗的相关因素影响,因此关联性评价为“可能”。4例患者用药与ADR发生时间存在关联,停药后症状减轻或恢复正常,同时可排除原患疾病等其他因素的影响,其关联性评价为“很可能”。2例患者既往治疗时出现过相同的ADR症状,本次治疗中出现了ADR再激发试验阳性,关联性评价为“肯定”。

上述患者中,1例合并使用多塞平的患者因出现严重中性粒细胞缺乏而停药,且因此延长住院时间,被判定为“严重ADR”,其余8例ADR严重程度判定为“一般ADR”。

2.6 不良反应结果及转归

本次纳入的ADR,全部临床表现为中性粒细胞减少。其中1例患者用药第2天出现了中性粒细胞缺乏并因此停药,停药次日中性粒细胞开始升高;其余8例患者均完成单次治疗后3~5 d,平均治疗天数为(4.6±0.8)d。有4例患者接受了升白细胞治疗。所

有患者停药后中性粒细胞均表现出上升趋势。随访4例患者中性粒细胞恢复至正常所用时间为2~10 d,平均恢复时间为停药后(4.8±3.6)d;其余5例患者未随访到其中性粒细胞恢复至正常值的时间。

3 讨论

《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》^[7]指出,IVIG是MG急性期主要治疗用药,用于病情快速进展、危及生命的情况,也用于难治性MG或存在免疫抑制剂治疗禁忌的MG患者,ADR包括头痛、粒细胞减少等。《重症肌无力管理国际共识指南:2020更新版》^[8]指出,对于在使用免疫疗法时出现明显MG的患者,强推荐类固醇联合IVIG进行初始的快速治疗。IVIG不良反应的可能机制包括补体激活等免疫反应,这些反应和患者自身因素、输注时间、剂量、不同产品的成分差异等因素相关^[1,4,9]。

3.1 不良反应与患者性别、年龄的相关性

本研究中发生ADR的患者女性占比略高,这可能与MG女性发病率略高^[10],药源性中性粒细胞缺乏的患者中女性比例高有关^[11]。本研究发生ADR的患者年龄主要集中在40~80岁,有研究表明≥65岁是引发IVIG不良反应的独立危险因素之一^[1]。高龄患者通常存在肾功能减退、合并症多、合并用药多,导致老年IVIG治疗患者更容易发生ADR^[4]。由此提示对老年患者,在使用IVIG时应在总治疗剂量不变的情况下,降低单次用药剂量,分多日使用药物,在治疗过程中需开展严密的药学监护。

3.2 不良反应与其发生时间的相关性

IVIG的ADR包括速发和迟发型反应,前者包括免疫球蛋白E介导的全身性过敏反应和输注速度相关的反应等;后者包括急性肾损伤和血栓栓塞事件等^[1]。本研究中ADR平均发生时间为(3.6±2.2)d,患者表现为无症状ADR,因此统计发生时间受限于临床常规监测时间节点。结合本研究,建议在治疗前了解患者血常规基线水平,治疗开始后的第2天即对患者进行血常规监测,同时警惕迟发型ADR,适当延长高危患者的治疗监测时间。

3.3 不良反应累及的系统/器官

IVIG相关ADR可累及的器官/系统包括肾、肺、皮

肤、中枢神经系统、胃肠道系统和血液系统,全身性过敏反应和血栓栓塞等全身反应可影响任何器官系统。Debes等^[5]的研究显示,在IVIG的使用中,不同适应证组间ADR症状发生频率不同,原发和自身免疫缺陷患者中常见ADR为头痛,继发性免疫缺陷患者中常见ADR为寒战和发热。殷剑等^[12]的研究显示,使用IVIG治疗MG患者时,一般性ADR可见头痛、恶心、呕吐、发热等,观察到1例溶血性贫血的严重ADR。Barth等^[13]的研究也观察到血液系统的严重ADR。由此可见,MG患者使用IVIG的一般性ADR,可累及包括神经、消化系统、全身等,严重ADR可累及血液系统。这与本研究中收集到的严重ADR发生较少相一致,累及系统方面本研究涉及的ADR较单一,这或与该院ADR报告人更重视血液系统损害有关。

IVIG引发中性粒细胞减少的机制可能是制剂中的补体或免疫球蛋白导致中性粒细胞活化,中性粒细胞聚集到血管壁^[14];也可能是IVIG中抗中性粒细胞抗体诱导了免疫清除^[15]。免疫介导的中性粒细胞减少多发生在用药后数日至数周,再次用药会立即复发。当患者用药后出现中性粒细胞减少或中性粒细胞缺乏时,应注意鉴别诊断以避免错误判断药源性中性粒细胞缺乏而导致停药。

本研究中8例患者在出现中性粒细胞减少后医师选择继续完成当次疗程。由此建议排除其他IVIG禁忌证后,如在本次或既往治疗中仅出现轻度中性粒细胞减少,可在严密监测下进行再激发甚至继续用药。本研究观察到的患者中性粒细胞减少是短暂性的,治疗结束后可恢复,这与既往报道的研究相一致^[16]。

3.4 不良反应与静注人免疫球蛋白剂量、输注速度相关性

研究表明,IVIG的ADR发生风险与IVIG剂量和输注速度相关,发生ADR的患者IVIG平均剂量为1.3 g/kg,未发生ADR的平均剂量为0.78 g/kg,累及神经系统的自身免疫性疾病患者需要应用高剂量的IVIG,其全身ADR发生率在全部IVIG治疗患者中最高^[17-18]。MG为神经系统自身免疫性疾病,通常单个疗程的治疗剂量为2.0 g/kg,这或可解释本研究从IVIG使用群体中仅收集到MG患者ADR。本研究纳入的病例治疗方案均为IVIG总剂量2 g/kg,分3~5 d内输注完成,治疗时均采用起始输注速度0.01 mL/

($\text{kg}\cdot\text{min}$),后逐渐递增直至 $\leq 0.08 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,未观察到与治疗剂量、输注速度相关的ADR。

IVIG在治疗时应注意采用小剂量多次的给药方式。《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)》^[7]推荐IVIG剂量为 $400 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉输注5 d。输注时应注意输注速度,通常起始速度为 $0.01 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,应根据患者耐受性每15~30 min调整1次输注速度。在可耐受的情况下,将速度提高到 $\leq 0.08 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

3.5 不良反应预防及应对措施

为提高IVIG治疗安全性,应在使用药物时注意预防ADR和开展治疗药物监测。药物治疗前应进行患者评估,包括:①检查血常规、尿常规、生化、乙肝6项等检查。②评估血液学指标、肾功能、代谢状态和是否存在感染,排除用药禁忌。③与患者沟通解释治疗的潜在风险,签署知情同意书。治疗时应选择适宜的给药方案、做好药理学监测,包括:①输注前进行补液,以降低血栓形成和肾脏并发症风险^[8]。②记录患者使用的免疫球蛋白的商品名、厂家、批号和用法用量。③对血栓栓塞风险高的患者,可考虑使用低渗性IVIG、抗血小板药物,避免在治疗期间及治疗后几日内长时间制动。④输注过程中注意输注速度和患者耐受情况。⑤对于肾功能不全或急性肾损伤风险高的患者可考虑多日给药方案,降低给药速度,药物浓度不超过5%^[6]。⑥治疗时需注意监测患者症状体征、血常规、尿常规,注意判断是否发生血栓栓塞事件、急性肾衰竭、溶血等严重ADR。⑦通过患者体征、实验室检查等评估患者治疗效果,为后续治疗方案确定提供依据。⑧治疗中或治疗后出现ADR,应对症处理。

综上所述,2018年1月1日至2021年6月30日期间IVIG在该院出现1例严重ADR,该例严重ADR被及时发现,并予以停药和对症治疗处理后好转,仅延长了患者住院时间。其余均为一般性ADR,经对症处理后好转或治愈。提示IVIG在治疗MG时的安全性较高。本研究样本量较小,其在国内应用的临床经验仍需进一步积累。面对不同临床患者时(如合并多种疾病或危重症),应针对性地对患者进行监测以提高治疗的安全性,改善预后。

【参考文献】

[1] Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin[J]. *Transfus Med Rev*, 2003, 17(4):241-251.

- [2] Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy [J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3):171-178.
- [3] Ballow M. Safety of IVIG therapy and infusion-related adverse events[J]. *Immunol Res*, 2007, 38(1-3):122-132.
- [4] Lozeron P, Not A, Theaudin M, et al. Safety of intravenous immunoglobulin in the elderly treated for a dysimmune neuromuscular disease[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(5):683-689.
- [5] Debes A, Bauer M, kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(9):1038-1047.
- [6] Frenzel W, Wietek S, Save TE, et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(11):847-855.
- [7] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1):1-12.
- [8] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update[J]. *Neurology*, 2021, 96(3):114-122.
- [9] Brennan VM, Salomé NJ, Chapel HM, et al. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin [J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 133(2):247-251.
- [10] Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis [J]. *J Med Life*, 2021, 14(1):7-16.
- [11] Sing CW, Wong I, Cheung B, et al. Incidence and risk estimate of drug-induced agranulocytosis in Hong Kong Chinese. A population-based case-control study[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(3):248-255.
- [12] 殷剑,王红,闻洁曦,等. 静脉注射人免疫球蛋白治疗全身型重症肌无力的短期疗效观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(1):27-30.
- [13] Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVlg and PLEX in patients with myasthenia gravis [J]. *Neurology*, 2011, 76(23):2017-2023.
- [14] Oh SB, Shin HJ. Neutropenia following intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura: a single center experience and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1):e18624.
- [15] Gunten SV, Schaub A, Vogel M, et al. Immunologic and functional evidence for anti-siglec-9 autoantibodies in intravenous immunoglobulin preparations [J]. *Blood*, 2006, 108(13):4255-4259.
- [16] Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions [J]. *Transfus Med Rev*, 2007, 21(Suppl):S57-S107.
- [17] Schroeder HW Jr, Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients [J]. *Infection*, 2012, 40(6):601-611.
- [18] Elajez R, Ezzeldin A, Gaber H. Safety evaluation of intravenous immunoglobulin in pediatric patients: a retrospective, 1-year observational study [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2019, 10(6):20-24.

收稿日期:2021-09-01

本文编辑:任洁