

原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会儿科学分会免疫学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:毛华伟,重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科 400014, Email: maohwei@qq.com

Expert consensus on immunoglobulin G replacement therapy in primary immunodeficiency disease

The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Mao Huawei, Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China, Email: maohwei@qq.com

【摘要】 原发性免疫缺陷病(PID)是一类罕见的免疫系统遗传性疾病。免疫球蛋白 G(IgG)替代治疗是抗体缺陷类 PID 的重要治疗手段。为规范静脉注射免疫球蛋白 G (IVIG)在 PID 中的临床应用,中华医学会儿科学分会免疫学组制定了本专家共识。具有 B 细胞和(或)IgG 质量缺陷的 PID 是 IgG 替代治疗的主要适应证。IgG 替代治疗的基本方案为每 3~4 周 IVIG 0.4~0.6 g/kg,维持 5~6 g/L 以上的 IgG 谷浓度。在此基础上重视个体化原则,根据疾病情况和临床反应等因素进行调整。在治疗过程中需注意监测严重不良反应。随着临床研究证据的不断积累,IgG 替代治疗原则将得以进一步完善。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.12.003

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)是一类罕见的免疫系统的遗传性疾病,是机体免疫系统一个或多个要素缺陷所致的一类异质性疾病。根据国际免疫学联合会(International Union of Immunologic Societies, IUIS)2017 年报道^[1],PID 共分为 9 大类,包括联合免疫缺陷、抗体为主免疫缺陷、免疫缺陷综合征、免疫失调性疾病、吞噬细胞缺陷、固有免疫缺陷、自身炎症性疾病、补体缺陷和拟表型类疾病。其中 70% 以上 PID 患者伴有抗体缺陷,反复感染是其主要临床表现。免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)替代治疗是伴有抗体缺陷 PID 的重要治疗手段,目的是弥补抗体缺陷、预防感染^[1-2]。IgG 替代治疗能显著减少感染次数并降低感染严重性及慢性肺炎的风险^[2-4];另一方面,IgG 替代治疗能大大减轻患儿家庭经济支出和政府财政负担,具有重要的社会经济意义^[2, 5]。

为规范 IgG 替代治疗临床应用,践行循证医学理念,中华医学会儿科学分会免疫学组启动了 PID IgG 替代治疗专家共识的制定工作。在参阅 IUIS、

美国过敏哮喘与免疫学会、英国卫生部和欧洲免疫缺陷学会的临床指南、建议以及相关文献和专家论述的基础上,同时结合国内临床研究结果与国情,撰写了专家共识初稿。经过 3 次学组会议修改、网络征求全体学组成员意见以及面对面讨论再修改,最终形成终稿。尽管经过数轮讨论与修改,本共识仍可能存在一定的局限性,有待今后临床研究证据的不断累积而进一步完善。

由于 PID 属于罕见病,缺乏大型研究数据,尤其是临床随机对照研究,因此,在本共识中未标注证据等级。但为便于临床实践应用,根据学组专家讨论,将推荐等级分为强、中、弱三类(表 1)。在本共识中以推荐等级表示,以期规范其临床应用,更好地服务于临床。

专家共识一:伴有抗体缺陷 PID 是 IgG 替代治疗的绝对指征(推荐强度:强)

静脉注射免疫球蛋白 G (intravenous immunoglobulin G, IVIG)在临床实践中应用较为广泛,涉及多系统疾病。在美国食品药品监督管理局批准的疾病中,PID 是 IgG 替代治疗的绝对指征^[6]。在

表1 免疫球蛋白G替代治疗原发性免疫缺陷病的推荐等级

推荐等级	推荐依据
强	有循证证据,国际学会指南强烈推荐
中	国际学会指南中等推荐;暂无循证证据,但学组≥80%专家同意
弱	国际学会指南弱推荐;暂无循证证据,学组<80%专家同意

英国卫生部指南中,PID属于IgG长期替代治疗的优先级病种。PID包括9大类疾病,分别影响免疫系统的不同组成部分。IUIS、欧洲免疫缺陷病协会和美国过敏哮喘与免疫学会等学术组织对IgG替代治疗在各种PID疾病中的使用指南大同小异,皆是针对抗体缺陷^[3, 7-8]。

根据B细胞水平、IgG数量和IgG质量的情况,抗体缺陷可分为5类(表2)。第1类为B细胞缺乏所导致的抗体缺陷,是IgG替代治疗的绝对适应证,一旦诊断,应立即给予IgG替代治疗。第2类具有B细胞,但不能产生IgG;第3类虽能产生抗体,但存在质量缺陷,无功能性特异性IgG产生;这两类抗体缺陷一经确诊应立即给予IgG替代治疗。第4类能产生有效的抗体应答,但IgG数量低下,这类患者只在临床需要时才给予IgG替代治疗。第5类IgG总量和质量都正常,但IgG1、IgG2或IgG3亚类缺陷,也只在临床需要的时候才给予IgG替代治疗^[9]。在这5类抗体缺陷中,第1类和第2类IgG替代治疗一定有益,第3类很可能有益,第4类和第5类缺陷替代治疗则可能有益^[10]。

专家共识二: IgG替代治疗的基本方案为 IVIG 0.4~0.6 g/kg, 每3~4周1次;维持5~6 g/L以上的IgG谷浓度(推荐强度:强)

IgG制剂由众多供体的混合血浆经过一系列标准化流程制备而成,目前国际上可提供IVIG和皮下注射IgG两种剂型,但目前国内只有IVIG。因此,本共识只论述IVIG的治疗方案。临床实践中,IVIG治疗方案主要是根据患者体重、IgG谷浓度以

及临床情况等因素确定。IgG谷浓度是指IVIG输注前患者外周血中的IgG水平。目前普遍认为维持5 g/L以上的IgG谷浓度可以减少患者感染及住院的次数^[10-12]。IVIG 0.4~0.6 g/kg 每3~4周注射1次通常可以维持该谷浓度。IgG谷浓度与IVIG剂量成线性正相关,每增加0.1 g/kg的IVIG剂量,谷浓度大约增加1.2 g/L。大多数患者IgG谷浓度在5~7 g/L时表现良好。对于常见变异型免疫缺陷患者,建议谷浓度比初始IgG水平高3 g/L^[13]。

另一方面,IgG谷浓度与肺炎发生率成线性负相关,每增加1 g/L谷浓度水平会使肺炎发生率降低27%。维持5 g/L(0.113例肺炎每患者年)IgG谷浓度患者的肺炎发生率是谷浓度10 g/L(0.023例每患者年)患者的5倍^[11]。由此,对于定期接受IVIG治疗但仍继续感染的PID患者,可以通过增加IVIG剂量或缩短间隔时间以提高IgG谷浓度,从而降低感染几率。但是,尽管IgG替代治疗可维持患者无临床表现,但仍有可能发生隐匿性气道病变,并且感染几率与IgG谷浓度具有相关性^[14-15]。因此,个体最佳IgG水平仍需进一步研究明确。

专家共识三: IgG替代治疗在遵循基本方案的基础上,应注意个体化原则(推荐强度:中)

IVIG替代治疗伴有抗体缺陷PID,在遵循上述基本方案的基础上,应强调患者个体化治疗,其特定目标剂量是保护该个体尽可能免受感染的剂量。不同患者,即使给予相同剂量的IVIG,也可能出现不同的IgG谷浓度。尽管多数患者IgG谷浓度在5~7 g/L时表现良好,但一些患者可能在7 g/L以上才能从IVIG中获得临床益处^[11]。另一方面,在不同的临床病理状态下,对IVIG的要求有所不同,可能需要提高剂量或缩短给药间隔以提高临床疗效。例如,在感染或长期发热期间,IgG分解代谢增加,抗体消耗增加,因此可给予额外的IVIG输注以维持IgG水平。针对X连锁无丙种球蛋白血症患者肠病毒或柯萨奇病毒引起的脑膜脑炎,高剂量

表2 伴有抗体缺陷PID分类与相应的IgG替代治疗推荐等级

PID分类	B细胞数量	IgG数量	IgG质量	代表性疾病	推荐强度
第1类	缺乏	缺乏	低下	无丙种球蛋白血症、重症联合免疫缺陷病等	强
第2类	正常	缺乏	低下	高IgM综合征、CVID、MHC缺陷和部分NEMO缺陷等	强
第3类	正常	正常	低下	功能性特异性抗体缺陷、WAS综合征和部分NEMO缺陷等	强
第4类	正常	低下	正常	婴儿暂时性低丙种球蛋白血症	中
第5类	正常	正常(亚类低下)	正常	IgG1、IgG2或IgG3亚类缺陷等	中

注:PID为原发性免疫缺陷病;Ig为免疫球蛋白;CVID为常见变异型免疫缺陷;MHC为主要组织相容性复合体;NEMO为核因子κB调节亚基;WAS综合征为Wiskott-Aldrich综合征

IVIG 可能会改善感染的严重程度。支气管扩张患者需要更高剂量才能达到相同的 IgG 水平。给药间隔也可根据患者的临床状况进行调整。例如,如果患者在 IVIG 治疗后反复在第 4 周发生感染,可考虑将治疗间隔时间缩短至 3 周。

专家共识四:应注意监测 IgG 替代治疗的不良反应(推荐强度:强)

临床数据调查发现 IVIG 输注的不良反应发生率为 7.2%^[16]。其中大部分为轻度不良反应,其次为中度,而严重不良反应占总体不良反应的 1.4% 左右。不良反应发生率与年龄无关,但可能与疾病有关,在 IgG 亚类缺陷和高 IgM 综合征中发生率相对较高。常见不良反应包括寒战、发热、背痛、头疼、恶心、面色潮红、呕吐、焦虑、肌肉疼痛、头晕、皮疹、胸痛、腹痛、瘙痒、喘息等。

常见轻微不良反应多与静脉输注速度过快有关,降低输注速度和对症处理即可。但需注意监测严重不良反应的发生,比如血栓、溶血和严重过敏反应^[17]。血栓是 IVIG 治疗的罕见并发症,主要由产品中混杂的活化凝血因子 XIa 导致。既往有血栓形成、血管炎史或其他血栓形成易感因素的患者风险最高。在高剂量、快速输注治疗中更常见。因此,在临床实践中应避免这些危险因素。溶血是由于 Ig 制剂中存在的同种凝集素介导,特别是抗 A 凝集素。IVIG 严重过敏反应非常罕见,IgA 缺乏同时含有抗 IgA 抗体患者中曾有报道^[17-18]。

专家共识五:根据临床情况个体化考虑 IVIG 制剂选择(推荐强度:中)

不同的 IVIG 制剂在浓度、稳定剂、钠离子浓度和渗透压等参数方面有所不同,在临床应用过程中需加以注意^[17]。婴儿和限液患者需避免低浓度制剂。婴儿和心血管疾病患者应注意避免使用高钠含量的 IVIG。不同 IVIG 产品使用不同的稳定剂维持免疫球蛋白处于单体状态。使用葡萄糖作为稳定剂的制剂不建议用于糖尿病患者,蔗糖作为稳定剂的制剂则避免用于肾脏疾病患者,而使用氨基酸作为稳定剂的制剂在特定遗传代谢异常患者中需谨慎。

专家共识六:选择性 IgA 缺陷不是 IVIG 替代治疗的禁忌证;当 IgA 缺乏伴高抗 IgA 抗体时,替代治疗需谨慎(推荐强度:弱)

目前对 IgA 缺陷患者 IgG 替代治疗缺乏统一意见。少数情况下选择性 IgA 缺陷需要 IVIG 替代治疗,主要用于伴发相关抗体缺陷和(或)亚类缺陷的患者;而无症状性选择性 IgA 缺乏通常不需要 IVIG

替代治疗。曾有个别报道 IgA 缺乏同时含有抗 IgA 抗体的患者,有发生严重过敏反应的风险。对 IgA 严重低下(<0.07 g/L)和缺乏的患者,可检测抗 IgA 抗体,若抗 IgA 抗体滴度高(>1/1 000),IgG 替代治疗需谨慎^[16-17]。

专家共识七:IVIG 替代治疗患儿疫苗接种方案参考学组相关共识(推荐强度:强)

接受 IgG 替代治疗 PID 患儿的疫苗接种方案,请参阅中华医学会儿科学分会免疫学组制定的“免疫功能异常患儿的预防接种专家共识(试行稿):原发性免疫缺陷病”^[19]。

综上,IgG 替代治疗是抗体缺陷的重要治疗手段,具有 B 细胞和(或)IgG 质量缺陷的 PID 是 IVIG 替代治疗的主要适应证。IVIG 治疗方案在遵循基本原则的基础上,应重视个体化治疗。即使如此,仍有可能发生隐匿性气道病变;个体最佳 IgG 水平仍需进一步明确。在治疗过程中,应监测严重不良反应。由于 PID 属于罕见病,缺乏大型研究数据,尤其是临床随机对照研究,并存在一些不能定论的问题;另外国内相关资料相对欠缺。本共识是基于目前所能获取的国际国内研究报道和系统分析等数据资料而成,可能存在一定的局限性,仅供临床医生参考使用,并非强制执行。今后随着临床研究证据的不断积累,上述治疗建议还将不断修订与完善。

(毛华伟 孙金岭 李冀 张志勇 执笔)

参与本专家共识制定与审阅的专家委员会成员(按单位拼音排序):安徽医科大学第一附属医院(胡鹏);成都市妇女儿童中心医院(李莎);重庆医科大学附属儿童医院(赵晓东、唐雪梅、毛华伟、张志勇);大连医科大学第二医院(刘正娟);复旦大学儿科医院(王晓川、孙金岭);福建省立医院(王滔);广西医科大学第一附属医院(农光民);广州市妇女儿童医学中心(曾华松、曾萍);贵阳市妇幼保健院(蒋新辉);哈尔滨医科大学附属第二医院(任立红);河北医科大学附属第二医院(戎赞华);华中科技大学同济医学院附属同济医院(卢慧玲);吉林大学第一医院(杨思睿);江西省儿童医院(邹峰);南方医科大学南方医院(孙良忠);南京医科大学附属南京儿童医院(俞海国);内蒙古自治区人民医院(李志祥);宁波市妇女儿童医院(狄亚珍);宁夏医科大学总医院(马金海);青岛大学医学院附属医院(张秋业);山东省立医院(孙立锋);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(周纬);上海交通大学医学院附属新华医院(郭桂梅);上海交通大学医学院附属仁济医院(卢燕鸣);上海市儿童医院(郝胜);深圳市儿童医院(杨军);首都儿科研究所附属儿童医院(朱佳);首都医科大学附属北京儿童医院(桂晋刚);苏州大学附属儿童医院(李晓忠);天津市儿童医院(胡坚、李崇巍);温州医科大学附属二院育英儿童医院(张维溪);武汉市儿童医院(丁艳);乌鲁木齐市儿童医院(赵冬梅);西安市儿童医院(李小青);厦门大学附属第一医院儿科(肖继红);云南省第一人民医院(王亚军);浙江大学医学院附属儿童医院(郭莉);郑州大学第一附属医院

(张建江);中国医科大学附属盛京医院(蔡栩栩);中国医学科学院
北京协和医院(宋红梅、李冀);中南大学湘雅二医院(吴小川)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity[J]. J Clin Immunol, 2018, 38(1): 96-128. DOI: 10.1007/s10875-017-0464-9.
- [2] 毛华伟, 赵晓东. 进一步加强免疫球蛋白 G 替代治疗原发性免疫缺陷病[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.01.001.
- [3] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(4 Suppl): S525-553. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.015.
- [4] Shehata N, Palda V, Bowen T, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline[J]. Transfus Med Rev, 2010, 24 Suppl 1: S28-50. DOI: 10.1016 / j. tmrv.2009.09.011.
- [5] Modell V, Quinn J, Orange J, et al. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network[J]. Immunol Res, 2016, 64(3):736-753. DOI: 10.1007/s12026-016-8784-z.
- [6] Food & Drug Administration. Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications[EB / OL]. (2018-03-05) [2019-06-06]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulin-intravenous-igiv-indications>
- [7] Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies[J]. Clin Exp Immunol, 1999, 118 Suppl 1: 1-28. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00109.x.
- [8] Schmidt RE. Primary immunodeficiencies. Results of an European public health consensus conference[J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007, 50(12): 1502-1506. DOI: 10.1007/s00103-007-0384-6.
- [9] Stiehm ER, Orange JS, Ballow M, et al. Therapeutic use of immunoglobulins[J]. Adv Pediatr, 2010, 57(1): 185-218. DOI: 10.1016/j.yapd.2010.08.005.
- [10] Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3S):S1-1S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- [11] Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies[J]. Clin Immunol, 2010, 137(1):21-30. DOI: 10.1016/j.clim.2010.06.012.
- [12] Aghamohammadi A, Moin M, Farhudi A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2004, 40(2):113-118. DOI: 10.1016/S0928-8244(03)00304-3.
- [13] Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6): 1354-1360. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.040.
- [14] Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(1):210-212. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.044.
- [15] Janssen W, Mohamed Hoessein F, Van de Ven A, et al. IgG trough levels and progression of pulmonary disease in pediatric and adult common variable immunodeficiency disorder patients[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(1): 303-306.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.050.
- [16] Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin: a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2009, 19(2):139-145.
- [17] Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, et al. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(11): 1229-1243. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
- [18] Farrugia A, Quinti I. Manufacture of immunoglobulin products for patients with primary antibody deficiencies -the effect of processing conditions on product safety and efficacy[J]. Front Immunol, 2014, 5:665. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00665.
- [19] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 免疫功能异常患儿的预防接种专家共识(试行稿):原发性免疫缺陷病[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(12):898-902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.12.006.

(收稿日期:2019-10-12)

(本文编辑:孙艺倩)

·编辑部公告·

中华儿科杂志编辑部搬迁公告

根据中华医学会的统一部署,中华儿科杂志编辑部迁
入新址:北京市西城区东河沿街 69 号 317 室,邮政编码:
100052,联系电话:(010)51322412,Email:cjp@cma.org.cn。

编辑分管专业分工

李 伟:主持编辑部全面工作,联系电话:(010)
51322415,Email:liwei@cma.org.cn。

孙艺倩:编辑,联系电话:(010) 51322411, Email:

sunyiqian@cma.org.cn。

刘 瑾:编辑,联系电话:(010) 51322416; Email:
liujin@cma.org.cn。

苗时雨:编辑,联系电话:(010) 51322417; Email:
miaoshiyu@cma.org.cn。

白 华:编务,联系电话:(010)51322412。