

视神经脊髓炎患者 如何正确应用新型单抗药物

文 / 首都医科大学附属北京世纪坛医院 孟庆莉



视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一组自身免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,是一种高复发、高致残性中枢神经系统炎性脱髓鞘病。

临床观察发现,疾病的任何一次发作均有可能带来不可逆损伤,因此预防复发是NMOSD治疗的重中之重。既往多在急性期后应用利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等免疫抑制剂来预防复发,但效果却不尽如人意——一些患者对免疫调节治疗不耐受或不敏感,导致疾病仍有复发。

为了进一步改善治疗效果,萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗、依库珠单抗等新型单克隆抗体药物相继被研发出来,并应用于临床。那么,这三种新型单抗药物各自都有什么特点呢?使用过程中有哪些需要注意的呢?通过几个问题,我们简单地了解一下。

问题一：这三种药物适合所有NMOSD患者吗？

不是。萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗、依库珠单抗的药品说明书批准用于AQP-4抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病成人患者;除此之外,萨特利珠单抗还可以用于12岁及以上的儿童患者。上述三种药物都可以显著延缓NMOSD的复发时间。

这里提到的AQP-4抗体其实是一种水通道蛋白抗体,它的表达与NMOSD的发生有着明显相关性。据统计,约有70%~80%的NMOSD患者此蛋白表达阳性。也就是说,对于确诊且血清检查AQP-4抗体阳性的患者,可以选择新型单抗药物进行维持治疗。

问题二：这三种药物应该如何使用？

萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗、依库珠单抗都是生物制剂,口服无效,因此采用的是非胃肠道给药。各药物具体给药方法、频次及给药剂量不同,具体可以参照表1。

问题三：用药前、中、后需要做哪些检查？

(1) 萨特利珠单抗、伊奈利珠单抗首次使用前需要做乙肝病毒和结核病筛查,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性伴乙肝病毒抗体阳性的活动性乙肝患者、活动性或未接收治疗的潜伏性结核患者禁用。

(2) 所有药物在每次给药前都要进行感染评估,如果存在活动性感染则需要暂缓输注。

(3) 已经开始用药治疗的患者,不同药物的监测内容和监测频次有所不同,具体可以参照表2。

问题四：如果出现推迟用药应该怎么办？

由于萨特利珠单抗是皮下注射给药,自行在家注射给药的患者应记录每次药品注射时间,来院就诊时告知医生,以便于医生对治疗方案进行调整。对于未按照规定时间来医院开药或因除肝酶升高以外的原因延迟给药的患者,萨特利珠

表1 三种药物的使用方法

名称	给药途径	给药剂量	给药频次
萨特利珠单抗	皮下注射	120 mg/次	第0、2、4周各给药1次,以后每4周重复给药
伊奈利珠单抗	静脉输注	300 mg/次	第0、2周各给药1次,以后每6个月重复给药
依库珠单抗	静脉滴注/泵入	负荷剂量: 前4周每周1次, 900 mg/次。 维持剂量: 第5周输注1200 mg/次, 后续每 (14±2) 天输注1200 mg/次	

表2 首次用药前/用药期间需做的检查

药品名称	首次用药前/用药期间需做的检查
萨特利珠单抗	首次用药前: ①转氨酶筛查: ALT或AST升高至正常值上限1.5倍应慎用药物治疗。 用药期间: ①肝功能: 应用药物治疗的前3个月内每月监测1次ALT、AST水平, 随后一年每季度监测1次。 ● 如果超过正常值上限5倍且伴有胆红素升高, 建议不再使用此药物; ● 如不伴有胆红素升高则需要ALT、AST恢复正常后再启用此药物。 ● 再次启用后如果出现ALT/AST和/或胆红素升高则建议不再使用此药物。 ②中性粒细胞: 开始治疗后监测4~8周, 当中性粒细胞数<1.0×10 ⁹ /L并经重复验证确认, 建议停药直至中性粒细胞计数恢复正常
伊奈利珠单抗	首次用药前: ①血清免疫球蛋白: 血清免疫球蛋白低下者应由专科医生评估。 用药期间: ①血清免疫球蛋白: 对于IgG和IgM降低的患者, 如果出现严重的感染、复发性感染, 或因长期低丙种球蛋白血症需要静脉注射免疫球蛋白进行治疗, 则应停药
依库珠单抗	首次用药前至少2周进行脑膜炎球菌疫苗接种

单抗的补用方案可以参照表3。

对于伊奈利珠单抗和依库珠单抗，目前暂无延迟给药时调整用药方案的建议，患者需要遵从医生的建议住院输注药物。

问题五：育龄期妇女用药需要注意什么？

目前尚没有关于孕妇使用以上三种单抗药物的大型研究，建议育龄期女性使用这些药物时采取避孕措施。其中，伊奈利珠单抗建议避孕措施应持续至停药后6个月，依库珠单抗建议持续至停药后5个月。已经怀孕的女性应谨慎使用。

目前尚不清楚这些药物是否可以进入乳汁以及对乳儿的影响，哺乳期女性需要经过医生评估后再决定是否继续哺乳或药物治疗。

问题六：用药期间是否可以打疫苗？

总体原则认为：接种疫苗应与以上三种单抗药物的使用存在一定时间差，尤其是活疫苗、减毒活疫苗。疫苗的接种时间安排可以参照表4。

问题七：用药期间出现不良反应怎么办？

单抗类药物会影响机体的免疫系统，引发鼻咽炎、上呼吸道感染、泌尿系统感染等感染性疾病，因此在用药期间应加强自身保护，避免去人多的地方，减少感染的风险。对于出现感染症状的患者，应及时给予对症处理，待感染消失后再考虑继续用药。

另外，需要静脉输注的药物还

会引发输液相关反应，如头痛、恶心、嗜睡、呼吸困难、发热、肌痛、皮疹等。当出现输液反应时，可暂停输液、降低输液速度、对症处理治疗，并在下一次输液前进行预处理用药。流感样症状可根据临床表现给予解热、镇痛、抗组胺治疗。表5为这三种药物可能引起的不良反应。

问题八：这三种药物应该如何贮藏？

这三种药物均需置于2~8℃的环境中冷藏保存，禁止冷冻。自行保存萨特利珠单抗的患者需要注意：如果未开封并保存在外包装盒内，从冰箱内取出后可在低于30℃的环境下存放，并在8天内使用；取出后未使用的药品应丢弃。

表3 萨特利珠单抗的补用方案

末次给药时间	延迟或遗漏给药的推荐意见
维持期少于8周或遗漏1次负荷剂量	尽快皮下注射120 mg，不要等到下一次计划给药。 维持期：延迟或遗漏给药后，将给药时间表重置为每4周一次。 负荷期：如果第2次负荷剂量延迟或遗漏，尽快给药，并在2周后给予第三次（即最后一次）负荷剂量；如果第3次负荷剂量延迟或遗漏，尽快给药，并在4周后给予第1次维持剂量
≥8周至<12周	尽快给药，120 mg皮下注射，并在给药2周后再次皮下注射120 mg，随后每4周一次皮下注射120mg
≥12周	尽快给药，120 mg皮下注射，并在给药2、4周后再次皮下注射120 mg，随后每4周一次皮下注射120 mg

表4 疫苗接种时间安排

药品名称	接种时间安排
萨特利珠单抗	治疗期间不建议接种减毒活疫苗或活疫苗。在开始使用本品之前至少4周完成所有活疫苗或减毒活疫苗接种，至少用药前2周完成所有灭活疫苗接种
伊奈利珠单抗	治疗期间及停药后，直至在B细胞恢复前，都不建议接种减毒活疫苗或活疫苗。用药前4周可完成疫苗接种
依库珠单抗	按照各疫苗接种要求进行接种

表5 三种药物可能引起的不良反应

药品名称	常见不良反应	严重不良反应
萨特利珠单抗	鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、关节痛、四肢疼痛、胃炎、恶心、皮疹、疲乏	——
伊奈利珠单抗	鼻咽炎、头痛、尿路感染、关节痛、背痛、输液反应	免疫球蛋白下降
依库珠单抗	鼻咽炎、上呼吸道感染、尿路感染、口腔疱疹、头痛、肌肉疼痛、关节痛、输液反应、流感样疾病、皮疹、瘙痒、胃肠道反应、白细胞减少、贫血	脑膜炎球菌感染