



ผลการรักษาผู้ป่วยเพมฟิกซ์ชนิดรุนแรงที่ต่อต้านการรักษาหรือมีข้อห้ามในการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ด้วยการใช้อิมมูโนโกลบูลินหยดเข้าหลอดเลือดดำ: รายงานกลุ่มผู้ป่วย

อริยา กว้างสุขสถิตย์ พ.บ.

สถาบันโรคผิวหนัง แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Clinical Outcome of Severe, Recalcitrant or Steroid Contraindicated Pemphigus Treated with Intravenous Immunoglobulin: A Case Series

Oraya Kwangsukstid, M.D.

Institute of Dermatology, Thung Phyathai, Ratcha Thewi, Bangkok, 10400

(E-mail: onoinoi@yahoo.com)

(Received: August 11, 2020; Revised: November 18, 2020; Accepted: November 25, 2020)

Background: Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been used as an adjuvant treatment in severe, recalcitrant or steroid contraindicated pemphigus patients. Rapidly disease controlled without immunosuppression was a significant advantage different from other treatment modalities. **Objectives:** This study aimed to evaluate the clinical response, and side effects of IVIg treatment in severe, recalcitrant, or steroid contraindicated pemphigus patients. **Methods:** A retrospective review was conducted at the Institute of dermatology over seven years. Pemphigus patients who received at least six cycles of IVIg as adjuvant treatment were recorded demographic data, treatment before IVIg, indication for IVIg, dose, type, and the number of IVIg cycles. Clinical remission was evaluated at one month after the 6th cycle of IVIg. A dose of prednisolone before and after IVIg treatment was recorded. An adverse event was monitored. **Results:** Eleven pemphigus vulgaris patients, three with active extensive involvements, six with treatment recalcitrant and two with side effects or contraindication to systemic steroids and immunosuppressive agents were reviewed. Ten of eleven patients (90.9%) showed a response to six cycles of IVIg, five (45.5%) having complete remission. All five patients remained in remission during the 4-28 months follow up period. Mean prednisolone dose reduction was 57.3% in IVIg response patients. The therapy was well tolerated; however, congestive heart failure occurred in one patient with an underlying left ventricular hypertrophy. One patient developed cutaneous side effect which response to topical steroid. One extensive pemphigus patient did not respond to IVIg and died of sepsis and multi-organ failure. **Conclusions:** Adjuvant six cycles of IVIg treatment in severe, recalcitrant, or steroid contraindicated pemphigus patients increased disease control, induced remission, and demonstrated steroid-sparing effect. The results encourage the use of IVIg due to the safety and effectiveness.

Keywords: Intravenous immunoglobulin, IVIg, Severe pemphigus, Recalcitrant pemphigus, Steroid contraindicated, Treatment

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: อิมมูโนโกลบูลินหยดเข้าหลอดเลือดดำ ถูกนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยเพมฟิกซ์ที่มีอาการรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถให้ยาสเตียรอยด์ได้ การรักษาวิธีนี้มีจุดเด่นที่เหนือกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่นคือ สามารถควบคุมโรคได้อย่างรวดเร็วโดยไม่มีผลกดภูมิคุ้มกัน **วัตถุประสงค์:** เพื่อ

ประเมินการตอบสนองทางคลินิกและผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IVIg) ในผู้ป่วยเพมฟิกซ์ที่มีความรุนแรงต่อต้านการรักษาหรือมีข้อห้ามในการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ **วิธีการ:** เก็บข้อมูลย้อนหลัง 7 ปี ในผู้ป่วยเพมฟิกซ์ที่ได้รับการรักษาที่สถาบันโรคผิวหนัง ด้วยยา IVIg อย่างน้อย 6 ครั้ง ร่วมกับยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน โดย

เก็บข้อมูลเชิงประชากรของผู้ป่วย การวินิจฉัย การรักษาที่ผ่านมา ข้อบ่งชี้ในการรักษา ขนาด ชนิดและจำนวนครั้งของ IVIG ผลการรักษาประเมินจากอัตราการเข้าสู่ระยะโรคสงบและขนาดยาสเตียรอยด์ที่ลดลงหลังรักษา ร่วมกับบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ผล: ผู้ป่วยเพศหญิง 11 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรง 3 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา 6 ราย และมีผลข้างเคียงหรือข้อห้ามในการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ 2 ราย ผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 90.9) ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG 6 ครั้ง 5 ราย (ร้อยละ 45.5) เข้าสู่ระยะโรคสงบ มีระยะเวลาโรคสงบ 4-28 เดือน ขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในการควบคุมโรคลดลงเฉลี่ย ร้อยละ 57.3 ผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี อย่างไรก็ตาม พบภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว 1 ราย และผื่นผิวหนังอักเสบซึ่งตอบสนองดีต่อยาเทียรอยด์ในผู้ป่วย 1 ราย ผู้ป่วยอาการรุนแรง 1 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเสียชีวิตจากการติดเชื้อแทรกซ้อน สรุป: การรักษาเสริมด้วย IVIG อย่างน้อย 6 ครั้ง ในผู้ป่วยเพศหญิงที่มีความรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงจากยาสเตียรอยด์ ช่วยควบคุมอาการของโรค เพิ่มสัดส่วนผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ และช่วยลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้รักษา การศึกษานี้ช่วยยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ IVIG สร้างความเชื่อมั่นในการนำ IVIG มาใช้รักษาผู้ป่วยเพศหญิงให้มากขึ้น

คำสำคัญ: อิมมูโนโกลบูลินหยดเข้าหลอดเลือดดำ เพมฟิกัส อาการรุนแรง เพมฟิกัสที่ต่อการรักษา เพมฟิกัสที่มีข้อห้ามของยาสเตียรอยด์ การรักษา

บทนำ

โรคเพมฟิกัสหรือโรคตุ่มน้ำพองใสเป็นโรคผิวหนังในกลุ่มออโตอิมมูนที่มีการดำเนินโรคเรื้อรังควบคุมได้ยากและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ผู้ป่วยแต่ละรายมีความรุนแรงของโรค การดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน ซึ่งเกี่ยวข้องกับเชื้อชาติ พันธุกรรม อายุที่พบโรค ชนิดของโรคและระดับแอนติบอดีในเลือด¹ สาเหตุการเสียชีวิตในโรคเพมฟิกัสเกิดจากการติดเชื้อในเลือด¹ สาเหตุการเสียชีวิตในโรคเพมฟิกัสเกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะปอดอักเสบ แผลในกระเพาะอาหาร ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว² โดยผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี มีภาวะอัลบูมินต่ำหรือมีโรคเบาหวาน โรคทางระบบประสาทและระบบหายใจ จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น³ การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูง เป็นการรักษามาตรฐานลำดับแรกที่ใช้ควบคุมโรคเพมฟิกัส ทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยลดลงจากร้อยละ 75 เป็นน้อยกว่าร้อยละ 10⁴ การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยาอะซาไธโอปริน ไมโคฟีโนลิกแอซิด หรือ ซิโคลฟอสฟาไมด์เป็นการรักษาเสริมร่วมกับยาสเตียรอยด์ ช่วยลดขนาดยาและผลข้างเคียงของยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษาและลดการกลับเป็นซ้ำของโรคลงได้⁵⁻⁸ แต่ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการเข้าสู่ระยะโรคสงบ การรักษาวิธีดังกล่าวมีข้อจำกัดในผู้ป่วยเพศหญิงที่มีผลข้างเคียงหรือมีข้อห้าม

ในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ไม่สามารถควบคุมโรคได้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือไม่สามารถลดขนาดได้เนื่องจากการกลับเป็นซ้ำ จึงจำเป็นต้องใช้การรักษาวิธีอื่นเพื่อควบคุมโรค ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา มีข้อมูลการใช้ anti-CD-20 monoclonal antibody ซึ่งเป็นยาชีวโมเลกุล (biologic drug) ในการรักษาโรคเพมฟิกัสอย่างต่อเนื่อง จนเมื่อเร็ว ๆ นี้แนวทางการรักษาเพมฟิกัส ได้เพิ่ม anti-CD-20 monoclonal antibody ให้เป็นการรักษาในลำดับแรกเทียบเท่ากับยาสเตียรอยด์⁹ อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทย ยาในกลุ่มนี้ยังมีราคาสูง การเข้าถึงยากกลุ่มนี้ยังมีจำกัดและไม่สามารถเบิกจ่ายได้ในโรคเพมฟิกัส

ยาอิมมูโนโกลบูลินหยดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous immunoglobulin; IVIG) มีบทบาทในการรักษาโรคเพมฟิกัส โดยเป็นการรักษาเสริมร่วมกับยาสเตียรอยด์ในลำดับที่สองรองจากยากดภูมิคุ้มกัน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถให้ยากดภูมิคุ้มกันได้^{10,11} การให้ IVIG มีผลให้ระดับเพมฟิกัสแอนติบอดีในเลือดลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 1-2 สัปดาห์¹²⁻¹⁴ และลดลงเร็วขึ้นหากให้ยา IVIG ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน¹⁵ IVIG ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มการสลายแอนติบอดีมากกว่าการควบคุมการสร้าง^{13,16} และยังช่วยปรับสมดุลให้ระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulator) ผ่านทางหลายกลไก โดยมีผลต่อการทำงานของ Fc receptor การจับกับสารภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นเอง การยับยั้งการจับและกระตุ้นการทำงานของระบบ complement และการทำงานของ B และ T cells¹⁶ การให้ IVIG ไม่ได้ทำให้ระดับแอนติบอดีปกติของร่างกายลดลง¹⁷ จึงสามารถให้ผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อรุนแรงได้ ซึ่งเป็นข้อได้เปรียบที่แตกต่างจาก anti-CD-20 monoclonal antibody และยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ

แม้ผู้ป่วยเพศหญิงที่มีความรุนแรงจะมีจำนวนน้อย แต่ก็ เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ยากต่อการรักษาและต้องใช้ทรัพยากรจำนวนมาก ในการรักษาผู้ป่วย การรักษาผู้ป่วยเพศหญิงด้วย IVIG มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยอาการรุนแรง ข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาย้อนหลังหรือรายงานผู้ป่วย ซึ่งมีความหลากหลายในลักษณะผู้ป่วย วิธีการรักษาหลัก จำนวนครั้งของการให้ IVIG และการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา¹⁸⁻²⁵ (ตารางที่ 1) หลักฐานที่มีจนถึงปัจจุบันพบว่า การให้ IVIG ในขนาด 2 กรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง แบ่งให้ใน 3-5 วัน เป็นการรักษาเสริมร่วมกับยาสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยเพศหญิงที่มีความรุนแรงต่อการรักษา มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเพมฟิกัสได้รวดเร็ว^{19,24} และช่วยลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษา^{20,21,25} ผู้ป่วยเพศหญิงสามารถเข้าสู่ระยะโรคสงบได้ร้อยละ 40-50²¹⁻²⁴ จากการให้ยา 3-8 ครั้ง การให้ IVIG ต่อเนื่อง โดยยืดระยะห่างการให้ยาออกไปทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าจะมีระยะห่างของการให้ยา 16 สัปดาห์จึงหยุดการรักษา ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำและช่วยให้โรคสงบได้นานขึ้น^{18,20,26,27} แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG เช่นกัน⁷

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาที่ใช้ IVIG เป็นการรักษาสาร่วมกับยาสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานในโรคเพมฟิกัส

การศึกษา/ ปี	รูปแบบการศึกษา	จำนวน/ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดยา/รูปแบบการให้ยา IVIG	การรักษา	จำนวนครั้ง IVIG	ผลการศึกษา
Ahmed ¹⁸ / 2001	case series	21 PV: severe, recalcitrant	2 กรัม/ กก./ ครั้ง แบ่งให้ 3 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หากไม่มีผื่นใหม่ให้ IVIG maintenance*	P + ISP	14-34	100% ตอบสนองต่อการรักษาและเข้าสู่ระยะโรคสงบ โรคสงบต่อเนื่องเฉลี่ย 20.4 เดือน หยุดยา P เฉลี่ย 4.8 เดือน, หยุด ISP เฉลี่ย 2.9 เดือน ระยะเวลาที่ให้ IVIG maintenance เฉลี่ย 22.7 เดือน มี relapse เฉลี่ย 1.2 ครั้ง
Bystryn ¹⁹ / 2002	case series	6 PV: active, recalcitrant	400 มก./ กก./ วัน x 5 วัน ทุก 2-3 สัปดาห์	P + Cy 100-150 มก./ วัน	1-3	รอยโรคสมาน 80% หลังรักษา 2 สัปดาห์ IIF titer ลดลง 72% และ 66% ที่ สัปดาห์ที่ 1 และ 2
Sami ²⁰ / 2002	case series	15 PV: moderate to severe, relapse, side effect ISP	2 กรัม/ กก./ ครั้ง แบ่งให้ 3 วัน ทุก 3-4 สัปดาห์ หากไม่มีผื่นใหม่ให้ IVIG maintenance*	P + ISP	ไม่ระบุ	หยุด P เฉลี่ย 4.3 เดือน, 100% ตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลาที่ให้ IVIG maintenance เฉลี่ย 18.7 เดือน มี relapse 5 ราย เฉลี่ย 0.7 ครั้ง
Mittmann ²¹ / 2006	case series	PV	2 กรัม/ กก./ ครั้ง แบ่งให้ 3 วัน ทุก 3-4 สัปดาห์	P + ISP	3-6	ลดขนาดยาสเตียรอยด์ได้ 45% และ 71% ที่ 6 และ 12 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Baum ²² / 2006	case series	12 PV: severe, relapse	2 กรัม/ กก./ ครั้ง แบ่งให้ 3 วัน ทุก 3-4 สัปดาห์	P + ISP	6	10/12 (83%) ตอบสนองต่อการรักษา 50% เข้าสู่ระยะโรคสงบ ไม่มีผื่นใหม่และลดยาสเตียรอยด์ได้ต่ำกว่า 12.5 มก.
Mignogna ²³ / 2008	case series	8 PV: severe, BSA>30%	2 กรัม/ กก./ ครั้ง แบ่งให้ 3 วัน ทุก 3-4 สัปดาห์ หากไม่มีผื่นใหม่ให้ IVIG maintenance*	P + ISP	15	100% ตอบสนองต่อการรักษา ลดขนาดยา สเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานได้ 50% ที่ 6 เดือน ระยะเวลารักษาด้วย IVIG เฉลี่ย 94.2 สัปดาห์
Amagai ²⁴ / 2009	RCT	40 PV, 21 PF: not respond to P ≥ 20 มก.	200 หรือ 400 มก./ กก./ วัน x 5 วัน เทียบ placebo	P	1	กลุ่ม 400 มก. มีระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ใน protocol การรักษาโดยไม่ต้องเพิ่มการรักษา นานกว่าในกลุ่ม 200 มก. และ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Svecova ²⁵ / 2016	case series	10 PV: relapse, side effect P/ISP	2 กรัม/ กก./ ครั้ง แบ่งให้ ใน 5 วัน ทุก 3-4 สัปดาห์	P + ISP	3-8	ลดขนาดยาสเตียรอยด์ได้ 90% และ ลด PDAI score ได้ 98% ที่ 12 เดือน

IVIG: intravenous immunoglobulin, RCT: randomized controlled trial, PV: pemphigus vulgaris, PF: pemphigus foliaceus, BSA: body surface area, P: prednisolone, ISP: immunosuppressive drug, Cy: cyclophosphamide, PDAI score: pemphigus disease area index, มก.: มิลลิกรัม, กก.: กิโลกรัม

*ให้ IVIG ต่อเนื่อง โดยยึดระยะห่างการให้ยาออกไปทุก 2 สัปดาห์ โดยมีระยะห่างแต่ละครั้ง 6,8,10,12,14 และ 16 สัปดาห์ จะหยุดการรักษา เมื่อมีระยะห่างการให้ยา 16 สัปดาห์ 2 ครั้งโดยที่ไม่มีรอยโรคใหม่

ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย IVIG ส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง อาการที่พบบ่อยได้แก่ อาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ ไข้ หนาวสั่น อาการแน่นหน้าอก เหนื่อย อ่อนเพลีย ปวดหลัง ถ่ายเหลว ผื่นลมพิษ เม็ดเลือดขาวต่ำ ความดันโลหิตสูงและหัวใจเต้นเร็ว ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้มักจะหายไปเมื่อหยุดให้ยาหรือให้ยาในอัตราที่ช้าลง^{26,28} ผลข้างเคียงอื่นๆที่มีรายงานได้แก่ ปฏิกิริยาทางผิวหนัง อาการปวดศีรษะรุนแรงจากภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไม่มีเชื้อ (aseptic meningitis) ภาวะ transfusion related acute lung injury (TRALI) ส่วนปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิสพบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ขาด IgA (IgA deficiency) การเกิดไตวายเฉียบพลันและภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงหรือดำที่อวัยวะต่างๆ เป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิต²⁶ การให้ยา IVIG จึงจำเป็นต้องมีแนวทางการให้ยาเพื่อป้องกันและเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น²⁶ นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ IVIG แต่ละผลิตภัณฑ์มีความแตกต่างกัน โดยอาจอยู่ในรูปแบบสารละลายหรือผง มีความเข้มข้นที่แตกต่าง อีกทั้งมีค่า osmolality ค่า pH ชนิดของน้ำตาลที่ทำหน้าที่เป็น stabilizer ปริมาณโซเดียม และ ปริมาณ IgA ที่แตกต่างกัน จึงจำเป็นต้องทราบส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์และเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย²³

การรักษาผู้ป่วยเพมฟิกัสด้วย IVIG ในประเทศไทย สามารถเบิกจ่ายได้เฉพาะผู้ป่วยเพมฟิกัสสัณฐานที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ยา IVIG ถูกจัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ (2) ซึ่งต้องผ่านการขออนุมัติการใช้ยาจากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ภายหลังการรักษา (post-authorization) การรักษาวิธีนี้เป็นวิธีการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง ในแต่ละครั้งของการรักษามีค่าใช้จ่ายประมาณ 5,000 บาทต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กิโลกรัม หรือประมาณสองแสนห้าหมื่นบาทต่อการรักษา 1 ครั้ง ในผู้ป่วยน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม จึงได้มีการกำหนดการให้ยารวมทั้งหมดไม่เกิน 6 ครั้ง แล้วพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นนอกเสียจากมีความจำเป็นในการรักษา²⁹ เนื่องจากผลการรักษาผู้ป่วยเพมฟิกัสด้วย IVIG ในประเทศไทยยังมีข้อมูลจำกัด ทั้งในด้านประสิทธิผล และความปลอดภัยของการรักษา การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย IVIG ในผู้ป่วยเพมฟิกัสที่มีความรุนแรงและข้อบ่งชี้ที่แตกต่าง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากสถาบันโรคผิวหนัง ซึ่งเป็นศูนย์รับส่งต่อผู้ป่วยเพมฟิกัสที่มีอาการรุนแรง และเริ่มมีการรักษาด้วยยา IVIG ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2556 การประเมินผลการรักษา จะทำการประเมินหลังจากให้ IVIG 6 ครั้ง เพื่อให้สอดคล้องกับข้อกำหนดการเบิกจ่ายยา IVIG ในโรคเพมฟิกัส โดยประเมินสัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะโรคสงบ การกลับเป็นซ้ำ และผลด้านการลดขนาดยาสเตียรอยด์

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเพมฟิกัส และได้รับการรักษาด้วย IVIG อย่างน้อย 6 ครั้งในระยะเวลา 1 ปี จะได้รับคัดเลือกเข้าในการศึกษา เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเพมฟิกัส ใช้ลักษณะอาการทางคลินิก คือมีตุ่มน้ำพองหรือแผลลอกที่ผิวหนังหรือเยื่อ ร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใดอย่างหนึ่งได้แก่ การตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาทางผิวหนังพบการแยกตัวของผิวหนังในชั้นหนังกำพร้า ผลตรวจภูมิคุ้มกันวิทยาที่พบ IgG หรือ ร่วมกับ C3 ในชั้นผิวหนัง ผลตรวจ enzyme link immunosorbent assay (ELISA) สำหรับ desmoglein 1 และ 3 ให้ผลบวกชนิดหนึ่งชนิดใดหรือทั้งสองชนิด สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา IVIG ไม่ครบ 6 ครั้ง ในช่วงเวลาต่อเนื่อง 1 ปี หรือขาดข้อมูลที่ต้องการบันทึกในการวิจัย จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การให้ IVIG พิจารณาตามข้อบ่งชี้ตามเกณฑ์การเบิกจ่ายยาข้อใดข้อหนึ่งคือ 1) มีอาการรุนแรงคือมีพื้นที่รอยโรค (body surface area; BSA) มากกว่า 30% ของพื้นที่ผิวกาย 2) ไม่สามารถควบคุมโรคได้ด้วยยาเพรดิซนิโซลัน 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันเช่น ไซโคลฟอสฟาไมด์ หรืออะซาไทโอพรีน ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อให้ยาดัดต่อกันนาน 6 สัปดาห์ 3) ไม่สามารถใช้การรักษาที่ใช้อยู่ได้ เนื่องจากผลข้างเคียงของยาหรือมีข้อห้ามในการใช้ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน เช่น โรคติดเชื้อที่รุนแรง เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ โรคกระดูกพรุนจนยุบตัวลง การกดไขกระดูก

ทบทวนข้อมูลย้อนหลัง 7 ปี จากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 จนถึง 30 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การวินิจฉัยการรักษาที่เคยได้รับ ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยา IVIG ช่วงเวลาที่รักษา ขนาด ชนิด จำนวนครั้งของยา IVIG ขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษา ก่อนและหลังให้ IVIG การตอบสนองต่อการรักษา การกลับเป็นซ้ำ ระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำ ค่าเพมฟิกัสแอนติบอดีในเลือด (indirect immunofluorescence titer; IIF titer) และผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา IVIG ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลทั้งหมดลงแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ผ่านการอนุมัติโดยคณะกรรมการวิจัยจริยธรรมและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ สถาบันโรคผิวหนัง ชนิดและขนาดของยา IVIG

ยา IVIG ในการศึกษาได้รับจากสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของยี่ห้อผลิตภัณฑ์ตามการประมูลเป็นระยะ โดยในช่วงปี พ.ศ. 2556 – 2560 ใช้ยา Gammaraas® (Sino-American Shanghai RAAS Blood products Co.,Ltd.: ความเข้มข้น 50 มก./100 มล., > 240 มิลลิออสโมล/กก., sorbital stabilizer) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 เป็นต้นมา ใช้ยา immunoglobulin 5 TRCS® (ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภาเภสัชกรรม: ความเข้มข้น 50 มก./100 มล., 329 มิลลิออสโมล/ กก., maltose stabilizer) ยา IVIG ทั้งสองผลิตภัณฑ์ ได้รับการรับรองให้ใช้ในการ

รักษาเพมฟิกัส โดยผู้ป่วยจะได้รับยา IVIG ในขนาด 2 กรัม/กิโลกรัม/ครั้ง แบ่งให้ 3 วัน ทุก 3-4 สัปดาห์ ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 ครั้ง เป็นการรักษาร่วมกับยาเพรดนิโซโลนหรือยากดภูมิต้านทานอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ

แนวทางการให้ยา IVIG

สถาบันโรคผิวหนังได้จัดทำแนวทางการให้ยา IVIG ในผู้ป่วยเพมฟิกัส โดยยึดตามข้อแนะนำการให้ยาของ consensus treatment ของการให้ IVIG²⁶ ซึ่งประกอบด้วย การประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยา การให้ premedication การบริหารยา และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของการให้ยา

การประเมินผู้ป่วยก่อนได้ยา

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินความรุนแรงและข้อบ่งชี้ในการให้ยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อระดับ IgA การทำงานของระบบเม็ดเลือด ดับ ไต เอกซเรย์ปอด และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ โรคปอด โรคไต จะได้รับการประเมินความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงร่วมกับแพทย์อายุรกรรม

การให้ premedication และ hydration

ก่อนการให้ยา IVIG หนึ่งชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับ premedication ด้วยยา chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม ทางเส้นเลือด ร่วมกับยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัม และให้ Normal saline solution ในอัตรา 60 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง

การบริหารยาแบบ slow infusion rate

การให้ยา IVIG ใช้วิธีการหยดเข้าหลอดเลือด โดยเริ่มให้ในอัตราที่ต่ำคือ 0.5 มิลลิลิตรต่อนาที ใน 30 นาทีแรก และเพิ่มอัตราครึ่งละเท่าตัวทุก 30 นาที สูงสุดที่ 2.5 มิลลิลิตรต่อนาทีจนยาหมด

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของการให้ยา

ติดตามและบันทึกการเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพ ค่าออกซิเจนในเลือด และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ทุก 30 นาที ในช่วงปรับอัตราการให้ยา และทุก 1 ชั่วโมงจนยาหมดและหลังจากยาหมด 1 ชั่วโมง เผื่อระวังความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นจากปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิสในช่วง 30-60 นาทีแรกของการให้ยา ได้แก่อาการหน้าแดง ใจสั่น แน่นหน้าอก ความดันต่ำ ผื่นลมพิษ อาการชัก โคม่า หมดสติ โดยมีการเตรียม อะดรีนาลีน 1:1000 พร้อมใช้ที่ข้างเตียง ผู้ป่วย ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ อาการเจ็บหน้าอก หอบเหนื่อย ผื่นลมพิษ จุดเลือดออก ไข้ หนาว ปวดศีรษะ ตะคริวที่ท้อง ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน รวมถึงอาการผิดปกติอื่นๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างและหลังการได้รับยา IVIG กรณีที่เกิดความผิดปกติ

ปกติจะหยุดให้ยา ร่วมกับการรักษาอาการที่เกิดขึ้น

หลังจากให้ยาจนหมด ผู้ป่วยจะได้รับการสังเกตอาการในโรงพยาบาลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง หากไม่มีอาการผิดปกติจึงอนุญาตให้กลับบ้านได้ และนัดมาให้ยา IVIG ในครั้งต่อไป ผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ ไม่มีตุ่มน้ำขึ้นใหม่ แพทย์จะทำการลดขนาดยาสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานตามอาการของผู้ป่วย

การประเมินผลการรักษาหลัก

การตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG ประเมินเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะโรคสงบ ทำการประเมินที่ 1 เดือนหลังการรักษาด้วยยา IVIG ครั้งที่ 6 โดยใช้เกณฑ์การประเมินผลการรักษาตาม international consensus conference³⁰ ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะโรคสงบหมายถึงไม่มีตุ่มน้ำใหม่ที่ผิวหนังหรือเยื่อ หรือมีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่แต่สามารถหายได้ภายใน 1 สัปดาห์ ในขณะที่หยุดยา รับประทาน (complete remission off therapy; CR off) หรือรักษาด้วยเพรดนิโซโลนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก. ต่อวัน หรือเทียบเท่า (complete remission on minimal therapy; CR on) ระยะเวลาที่เริ่มควบคุมโรคได้ (disease control) เมื่อไม่มีตุ่มน้ำใหม่ หรือแผลเดิมเริ่มสมาน ระยะเวลาที่กลับเป็นซ้ำ (time to relapse) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่โรคสงบ จนถึงกลับเป็นซ้ำ (relapse) การกลับเป็นซ้ำหมายถึง การที่มีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่โดยที่รอยโรคไม่สามารถหายได้ใน 1 สัปดาห์ และ มีผลให้ต้องปรับเพิ่มยากดภูมิต้านทานขึ้นจากเดิม ผลในด้านการลดขนาดยาสเตียรอยด์ (steroid sparing effect) คือขนาดยาเพรดนิโซโลนที่สามารถลดลงได้ในช่วงที่รักษาด้วย IVIG ผลข้างเคียงจากการรักษา (adverse effect) หมายถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล หรือหลังจากออกจากโรงพยาบาล ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

ผล

ผู้ป่วยเพมฟิกัสชนิดลึก 11 ราย เป็นชาย 5 ราย หญิง 6 ราย อายุเฉลี่ย 39 ± 12 ปี (อายุน้อยสุด 20 ปี สูงสุด 61 ปี) อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มโรคเพมฟิกัส ปรากฏเป็นครั้งแรก 34 ± 12 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นโรคเพมฟิกัส 29 ± 32 เดือน (ตั้งแต่ 1 เดือน ถึง 93 เดือน) ข้อมูลผู้ป่วยเพมฟิกัสทั้ง 11 ราย และข้อบ่งชี้ในการให้ IVIG (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลผู้ป่วยเพมฟิกัส 11 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย IVG

ผู้ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	การวินิจฉัย	ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนได้รับ IVIG (เดือน)	โรคร่วมที่ตรวจพบ	การรักษาที่ผ่านมา	ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ทำให้ต้องนอนรพ.หรือปรับการรักษา	ข้อบ่งใช้ IVIG
1	หญิง	57	PV	93	HT, Dyslipidemia, DM	P + AZA P + Cy + D P + Pulse IVCy monthly+ D	Recurrent cutaneous infection and sepsis	Recalcitrant BSA 30%
2	ชาย	46	PV	33	HT, Dyslipidemia, DM, MDD, Diverticulitis S/P colostomy	P + AZA	Recurrent cutaneous infection	Recalcitrant BSA 30%
3	ชาย	37	PV	2	-	P + Cy P + AZA	Infection, Transaminitis	Recalcitrant BSA 30%
4	หญิง	31	PV and P Vegetan	21	HT, Dyslipidemia, DM Hyperthyroid	P + AZA P + Cy	Transaminitis	Recalcitrant plaques
5	หญิง	38	PV	84	HT, Dyslipidemia, DM	P + AZA +D	AVN S/P Hip replacement	Steroid side effect
6	หญิง	28	PV	17	-	P + AZA	Recurrent cutaneous infection	Recalcitrant facial lesion
7	ชาย	20	PV	1	-	P + AZA	Cutaneous infection, Transaminitis	Extensive lesion BSA 80%
8	หญิง	61	PV	2	-	P + AZA	Cutaneous infection	Extensive lesion BSA 80%
9	หญิง	44	PV	31	HT, Renal stones	P + AZA	Recurrent UTI	Steroid contraindicated
10	ชาย	38	PV	21	LVH, DM, Obesity, Sleep apnea	P + Cy P + MMF	Recurrent cutaneous infection	Extensive lesion BSA 60%
11	ชาย	28	PV	12	-	P + AZA	Cutaneous infection	Recalcitrant BSA 30%

IVIG = intravenous immunoglobulin, PV= Pemphigus vulgaris, P vegetan= Pemphigus vegetan, การรักษาที่ผ่านมา: P = prednisolone, AZA = azathioprine, Cy = cyclophosphamide, D = dapsone, Pulse IVCy = pulse intravenous cyclophosphamide, MMF= mycophenolic acid, โรคร่วมที่พบ: HT = hypertension, DM = diabetes mellitus, MDD = major depressive disorder, S/P = status post-operation, LVH = left ventricular hypertrophy, AVN = avascular hip necrosis, UTI = urinary tract infection, BSA = body surface area

การตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG

หลังจากได้รับ IVIG 6 ครั้ง พบว่า ผู้ป่วย 5/ 11 ราย (ร้อยละ 45.5) เข้าสู่ระยะโรคสงบ โดยลดยาสเตียรอยด์ลงได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัม (CR on) ผู้ป่วย 5/11 ราย (ร้อยละ 45.5) ตอบสนองต่อการรักษาบางส่วน (PR) ผู้ป่วยรายที่ 3 เป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบ

สนองต่อการรักษา (NR) ระหว่างให้ IVIG ครั้งที่ 4 เป็นต้นไป มีปัญหาการติดเชื้อแทรกซ้อนรุนแรงที่ผิวหนัง และภาวะตับอักเสบ ทำให้ต้องหยุดให้ยากดภูมิต้านทานตัวอื่นๆ และไม่สามารถควบคุมโรคได้ ผู้ป่วยได้รับการส่งต่อเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมและเสียชีวิตในที่สุด

หลังจากการได้รับ IVIG 6 ครั้ง ผู้ป่วย 10/11 ราย สามารถลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงได้ตั้งแต่ 2.5-50 มิลลิกรัม (เฉลี่ย 27.5 มิลลิกรัม, ร้อยละ 57.3) เมื่อเทียบกับขนาดยาก่อนรักษา ขนาดยาสเตียรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงหลังให้ IVIG แสดงในรูปที่ 1 ผู้ป่วย 3 ราย (รายที่ 1, 4 และ 7) ได้รับยา IVIG มากกว่า 6 ครั้งเพื่อควบคุมโรค ได้รับการรักษาต่อด้วยยาฉีดชีวโมเลกุล (anti CD-20) และเข้าสู่ระยะโรคสงบในเดือนที่ 6 หลังการรักษา

การติดตามเพมฟิกลีสแอนติบอดีในเลือดหลังการรักษาด้วย IVIG พบว่า มีการลดลงของเพมฟิกลีสแอนติบอดีในเลือด ในผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะโรคสงบ ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 6 ที่มีค่าเพมฟิกลีสแอนติบอดี

ในเลือดเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยรายที่ 8 ตรวจไม่พบค่าเพมฟิกลีสแอนติบอดีในเลือดหลังได้รับ IVIG ครั้งที่ 6 ผู้ป่วยทั้งสองรายมีการกลับเป็นซ้ำของโรคโดยพบตุ่มน้ำขึ้นใหม่สอดคล้องกับระดับเพมฟิกลีสแอนติบอดีในเลือดที่สูงขึ้น หลังหยุดการรักษาด้วย IVIG ในเดือนที่ 5 และเดือนที่ 4 ตามลำดับ ทำให้ต้องปรับยาสเตียรอยด์เพิ่ม 5 มิลลิกรัม และสามารถควบคุมโรคได้ต่อเนื่อง ผู้ป่วยทั้ง 5 ราย ได้รับการติดตาม 4-28 เดือน (เฉลี่ย 17 เดือน) ทั้งหมดยังคงอยู่ในระยะโรคสงบ โดยได้รับยาสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานขนาดต่ำในการควบคุมโรค ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG

ผู้ป่วย	ขนาดยา เพมฟิกลีส โกลน ก่อนให้ IVIG, มก.	ขนาดยา เพมฟิกลีส โกลน หลังให้ IVIG, มก.	ขนาดยา เพมฟิกลีส โกลน ที่ลดลง (%)	IIF titer ก่อนได้ รับ IVIG	IIF titer หลังได้รับ IVIG (1-6 เดือน)	ผลตอบสนอง หลังได้รับ IVIG 6 ครั้ง	ชนิด IVIG	จำนวน ครั้ง IVIG	ระยะเวลา การติดตาม หลังได้รับ IVIG ครั้ง สุดท้าย (เดือน)	ผลข้าง เคียงจาก การรักษา ด้วย IVIG
1	30	20	33.4%	1:2560	1:2560	PR	Gammaraas [®] , 5TRCS [®]	22	10	-
2	60	20	66.66%	1:640	1:640	PR	Gammaraas [®]	6	34	-
3	60	60	0%	1:40	1:1280	NR	Gammaraas [®]	8	เสียชีวิต	-
4	40	30	25%	1:640	ไม่มีข้อมูล	PR	Gammaraas [®] , 5TRCS [®]	17	4	-
5	10	7.5	25%	1:>2560	1:640	CR on	Gammaraas [®]	6	28	ผื่นผิวหนัง อักเสบ
6	45	7.5	83.4%	1:80	1:160	CR on	Gammaraas [®]	6	27	-
7	60	40	33.34%	1:>2560	1:>2560	PR	5TRCS [®]	14	9	-
8	45	7.5	83.4%	1:640	ตรวจไม่พบ (1 เดือน) 1:2560 (4 เดือน)	CR on	5TRCS [®]	6	18	-
9	40	7.5	81.25%	1:640	1:160	CR on	5TRCS [®]	6	8	-
10	60	25	58.33%	1:>2560	ไม่มีข้อมูล	PR	5TRCS [®]	6	9	หัวใจ ล้มเหลว
11	60	10	83.4%	1:1280	1:640	CR on	5TRCS [®]	6	4	-

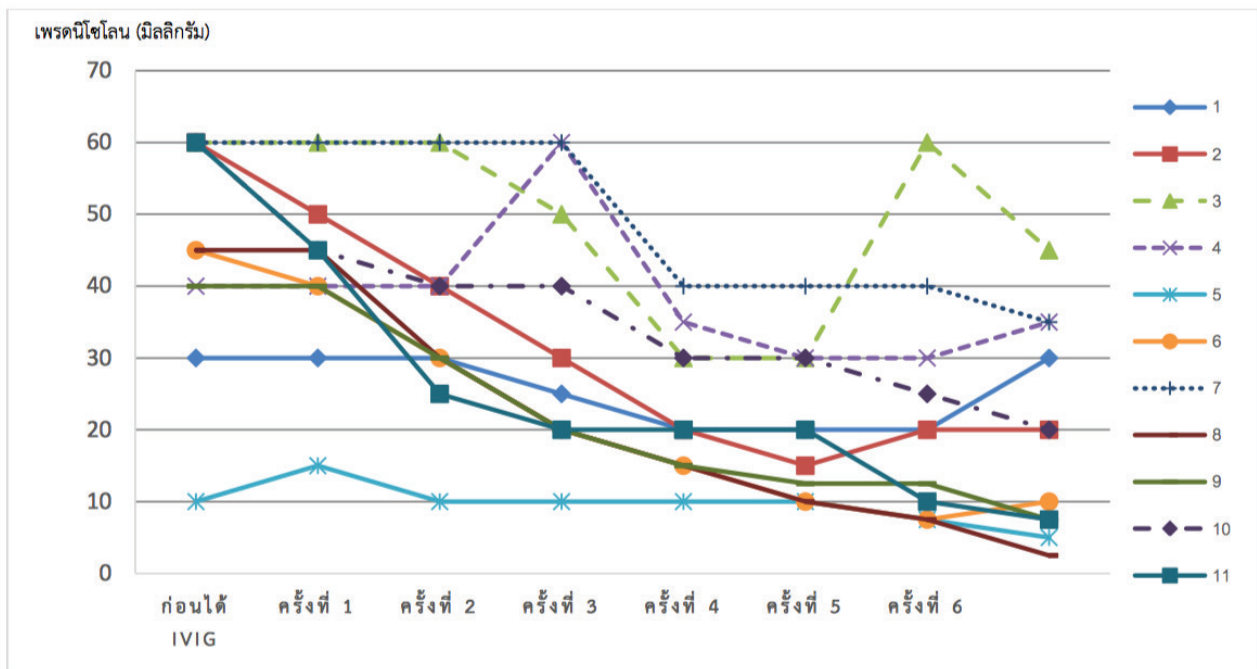
IIF titer=indirect immunofluorescence titer, การตอบสนองหลังได้รับ IVIG 6 ครั้ง: PR = partial remission, CR on = complete remission on treatment, NR = not response

การเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายบริเวณรอยโรคหลังได้รับ IVIG ในผู้ป่วยเพมฟิกลีสที่มีอาการรุนแรง (รายที่ 10) พบว่ารอยโรค

แห้ง แคลง เริ่มสังเกตเห็นได้ตั้งแต่วันที่ 6 หลังได้รับ IVIG ครั้งที่ 1 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงทางผิวหนังในผู้ป่วยรายที่ 10 ก่อนได้รับ IVIG ครั้งที่ 1 และหลังรักษาในวันที่ 6, 10 และ 18



รูปที่ 2 ขนาดยาเพรตนิโซโลนที่เปลี่ยนแปลง ก่อน ระหว่าง และหลังการให้ IVIG 6 ครั้ง ในผู้ป่วยทั้ง 11 ราย

ผลข้างเคียงของการรักษา

ไม่พบผลข้างเคียงในระหว่างที่ให้ยา IVIG ในโรงพยาบาล แต่พบผลข้างเคียงเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลแล้ว ในผู้ป่วย 2 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยรายที่ 5 มีอาการคันตามร่างกายและมีผื่นที่แขนขา เกิดขึ้นในวันที่ 7 หลังได้รับยา IVIG ครั้งแรก ผลขึ้นเนื้อที่ผิวหนังเข้าได้กับ eczematous disease ผู้ป่วยได้รับการรักษาและตอบสนองดีต่อยาทาสเตียรอยด์ ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของผื่น

ผู้ป่วยรายที่ 10 ซึ่งมีโรคประจำตัวเป็นหัวใจห้องล่างซ้ายหนา วันที่ 14 หลังได้ยา IVIG ครั้งที่ 6 มีอาการหอบเหนื่อย ตรวจพบ pleural effusion และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น congestive heart failure ผลการตรวจ echo พบ poor LVEF 30% จึงได้หยุดการรักษาด้วย IVIG และได้รับยาเพรดนิโซโลนร่วมกับยาโมโคฟีโนลิกแอซิดในการควบคุมโรค

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า การให้ IVIG อย่างน้อย 6 ครั้งเป็นการรักษาเสริมร่วมกับยาสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทาน ในผู้ป่วยเพมฟิกส์ที่มีอาการรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีข้อห้ามในการใช้ยาสเตียรอยด์ มีผลให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบได้ร้อยละ 45.5 และช่วยลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในการควบคุมโรค ผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา²⁰⁻²⁵ นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ IVIG ในผู้ป่วยเพมฟิกส์ที่มีลักษณะแตกต่างกันสามกลุ่ม ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง พบว่าการให้ IVIG ช่วยควบคุมโรคได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่มีผลกดภูมิต้านทานของผู้ป่วย จึงควรพิจารณาให้ IVIG เป็นการรักษาลำดับแรก กลุ่มผู้ป่วยเพมฟิกส์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถลดขนาดภูมิต้านทานได้ หรือมีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิต้านทาน พบว่าการให้ IVIG เป็นการรักษาเสริม ช่วยควบคุมโรค ทำให้ลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้รักษา ลดการเกิดผลข้างเคียงจากยาสเตียรอยด์ และเพิ่มการเข้าสู่ระยะโรคสงบ

การรักษาผู้ป่วยเพมฟิกส์ด้วย IVIG มีความแตกต่างหลากหลายในด้านจำนวนครั้งของการให้ยา และการรักษาที่ใช้ร่วม ซึ่งมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา การให้ยาอย่างต่อเนื่องในระยะยาวอาจช่วยเพิ่มโอกาสในการเข้าสู่ระยะโรคสงบได้เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม อาจต้องพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายของยา ความคุ้มค่าในการรักษา และผลข้างเคียงของการรักษาในระยะยาว การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้อาการทางคลินิก ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงระดับเพมฟิกส์แอนติบอดีในเลือด และขนาดยาสเตียรอยด์ที่ลดลง จึงเป็นข้อมูลที่สำคัญในการพิจารณาติดตามหรือปรับเปลี่ยนการรักษา การศึกษานี้ พบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่ได้รับการรักษาด้วย IVIG ต่อเนื่องมากกว่า 6 ครั้ง ซึ่งแม้จะไม่ได้ช่วยให้โรคสงบ แต่ช่วยควบคุมโรค ลดการกลับเป็นซ้ำ และลดการนอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ในความเห็นของผู้วิจัย ควรเปลี่ยนไปให้ anti-CD-20 monoclonal antibody ซึ่งออกฤทธิ์ควบคุมการ

สร้างแอนติบอดีที่ผิดปกติ ทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบได้ การรักษาด้วย anti-CD-20 จะมีค่าใช้จ่ายของยาที่ประมาณ 80,000 บาท ต่อคอร์สการรักษา (เมื่อให้ในขนาด 1,000 มิลลิกรัม 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ วันที่ 15) ซึ่งเป็นค่าที่ต่ำกว่าการให้ IVIG 1 ครั้ง ดังนั้น หากสามารถเบิกจ่ายได้ในโรคเพมฟิกส์ จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเพมฟิกส์ที่รุนแรงหรือดื้อต่อการรักษาได้มากยิ่งขึ้น ปัจจุบันมีรายงานการใช้ anti-CD-20 ร่วมกับ IVIG ในการรักษาผู้ป่วยเพมฟิกส์ที่มีอาการรุนแรง ดื้อต่อการรักษา หรือมีข้อห้ามในการใช้สเตียรอยด์ พบว่าวิธีนี้มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคและช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบและสงบต่อเนื่องได้นาน³¹⁻³³

ผลข้างเคียงจากการให้ IVIG ส่วนใหญ่ เป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและหายได้เอง ซึ่งอาจเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มให้ยา ระหว่างให้ยา และเกิดหลังจากให้ยาได้ถึง 14 วัน การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยและโรคร่วมมีความสำคัญยิ่งในการลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่มีโรคร่วม เบาหวาน ปอด โรคหัวใจ โรคไต และผู้ที่มี hypercoagulable state หรือ atherosclerotic risks เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง²⁸ นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับ IVIG เป็นครั้งแรก หรือเคยเกิดผลข้างเคียงจากการให้ยา IVIG ก่อนหน้านี จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น³⁴ จำเป็นต้องประเมินและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและเลือกใช้ IVIG ที่มีส่วนประกอบที่เหมาะสมกับสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย^{23,28,34} การให้ premedication ร่วมกับการให้ hydration ก่อนให้ยา IVIG และการให้ยาด้วยวิธี slow infusion rate เป็นขั้นตอนที่สำคัญที่ช่วยลดผลข้างเคียงจากการให้ยา IVIG ได้³⁴ การศึกษานี้ พบผลข้างเคียงทางผิวหนังซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง มีรายงานการเกิดผื่นผิวหนังร้อยละ 6 โดยอาจพบผื่นผื่นอักเสบ ผื่นลมพิษ, pompholyx, lichenoid dermatitis และ desquamation เกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับ IVIG และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์³⁴ ผลข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดส่วนใหญ่เกิดขึ้นในขณะที่ให้ยา IVIG ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (tachycardia, bradycardia) ค่าความดันโลหิตต่ำหรือสูง (hypotension, hypertension) โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจ³⁴ การเกิด pulmonary edema อาจเกิดขึ้นใน 6 ชั่วโมงแรกหลังได้ยาจาก TRALI³⁴ ส่วนภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอาจเป็นสาเหตุให้เกิด myocardial infarction หรือ pulmonary emboli ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ตลอดระยะเวลาการรักษา ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 1 รายเกิด congestive heart failure ขึ้นในวันที่ 14 หลังได้รับยาครั้งที่ 6 หลังจากตรวจวินิจฉัยสาเหตุแล้ว ไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจาก IVIG หรือไม่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้จำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วย IVIG และใช้วิธีอื่นในการควบคุมโรคต่อ การให้ IVIG ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจ มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดผลข้างเคียงต่างๆ จึงควรพิจารณาความเสี่ยง ระหว่างให้ยาต้องมีการ

monitor EKG และติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดร่วมกับอายุรแพทย์เสมอ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในด้านจำนวนผู้ป่วย เนื่องจากอุบัติการณ์ของผู้ป่วยเพมฟิกัสอาการรุนแรงต่ำมาก นอกจากนี้การรักษาด้วยยา IVIG ที่ต้องเบิกจ่ายตามข้อบ่งใช้ ทำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาอาจยังลังเลที่จะเลือกใช้ IVIG จำนวนกรณีศึกษาจึงมีจำนวนน้อยมาก การศึกษาในด้านความคุ้มค่าของการรักษา และเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาวิธีอื่นๆในโรคเพมฟิกัส เป็นประเด็นที่น่าสนใจที่ต้องการข้อมูลเพิ่มเติม เพื่อนำมาพิจารณาปรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยเพมฟิกัส เพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาด้วย

ยาที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรค และช่วยให้โรคเข้าสู่ระยะสงบตามเป้าหมายของการรักษาโรคนี้

สรุป

การให้ IVIG เป็นการรักษาเสริมอย่างน้อย 6 ครั้ง ในผู้ป่วยเพมฟิกัสที่มีอาการรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงจากยาสเตียรอยด์ ช่วยควบคุมโรค เพิ่มการเข้าสู่ระยะโรคสงบ และช่วยลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้รักษา ผลการศึกษาช่วยยืนยันและสร้างความเชื่อมั่น ในการนำ IVIG มาใช้รักษาผู้ป่วยเพมฟิกัสให้มากขึ้น

References

1. Saha M, Bhogal B, Black MM, Cooper D, Vaughan RW, Groves RW. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Br J Dermatol 2014;170:116-22.
2. Huang YH, Kuo CF, Chen YH, Yang YW. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. J Invest Dermatol 2012;132:92-7.
3. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. Eur J Dermatol 2018;28:26-37.
4. Bystry JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus: an update. Arch dermatol 1996;132:203-12.
5. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol 2011;64:903-8.
6. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2015;73:264-71.
7. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments?. Int Immunopharmacol 2017; 53:133-42.
8. Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, Rosenbaum O, Mimouni D. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Dermatol 2014;15:503-15.
9. Murrell DF, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. J Am Acad Dermatol 2020;82:575-85.
10. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:405-14.
11. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2017;177:1170-201.
12. Bystry JC, Rudolph JL. IVIg treatment of pemphigus: how it works and how to use it. J Invest Dermatol 2005;125:1093-8.
13. Bystry JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. Autoimmunity 2006;39:601-7.
14. Green MG, Bystry JC. Effect of Intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 2008;144:1621-4.
15. Lolis M, Toosi S, Czernik A, Bystry JC. Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies. J Am Acad Dermatol 2011;64:484-9.
16. Aoyama Y. What's new in i.v. immunoglobulin therapy and pemphigus: high-dose i.v. immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus. J Dermatol 2010;37:239-45.
17. Czernik A, Beutner EH, Bystry JC. Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus. J Am Acad Dermatol 2008;58:796-801.
18. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. J Am Acad Dermatol 2001;45:679-90.
19. Bystry JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. J Am Acad Dermatol 2002;47:358-63.
20. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 2002;138: 1158-62.

21. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Mydlarski PR, Cosentino L, Shear N. Effect of intravenous immunoglobulin on prednisone dose in patients with pemphigus vulgaris. *J Cutan Med Surg* 2006;10:222-7.
22. Baum S, Scope A, Barzilai A, Azizi E, Trau H. The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:548-52.
23. Mignogna MD, Leuci S, Fedele S, Ruoppo E, Adamo D, Russo G, et al. Adjuvant high-dose intravenous immunoglobulin therapy can be easily and safely introduced as an alternative treatment in patients with severe pemphigus vulgaris: a retrospective preliminary study. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:323-31.
24. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.
25. Svecova D. IVIG therapy in pemphigus vulgaris has corticosteroid-sparing and immunomodulatory effects. *Australas J Dermatol* 2016;57:141-4.
26. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the Use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003;139:1051-9.
27. Seidling V, Hoffmann JHO, Enk AH, Eva NH. Analysis of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in 16 patients with refractory autoimmune blistering skin disease: high efficacy and no serious adverse events. *Acta Derm-Venereol* 2013;93:346-9.
28. Gürçan HM, Ahmed AR. Frequency of adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus or pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2007;41:1604-10.
29. The sub-committee for develop national list of essential medicine. Human normal intravenous immunoglobulin (IVIg) in severe and recalcitrant pemphigus vulgaris. In: Thai National Formulary 2010: special access medicines of national list of essential medicines. 1st ed. Bangkok: The Agricultural Cooperative Federation of Thailand; 2010. p. 74-6.
30. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Borradori L, Bystryk JC, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6.
31. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
32. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: preliminary retrospective study with a seven-year follow-up. *Int Immunopharmacol* 2016;34:25-31.
33. Grando SA. Retrospective analysis of a single-center clinical experience toward development of curative treatment of 123 pemphigus patients with a long-term follow-up: efficacy and safety of the multidrug protocol combining intravenous immunoglobulin with the cytotoxic immunosuppressor and mitochondrion-protecting drugs. *Int J Dermatol* 2019;58: 114-25.
34. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol* 2018;9:1-13.