

การใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg)

ปนัดดา สุวรรณ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน*

บทคัดย่อ

ในระยะแรก intravenous immunoglobulin (IVIg) ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ปัจจุบันมีข้อบ่งชี้ในการใช้ที่กว้างขวางขึ้นโดยเฉพาะโรคในกลุ่ม autoimmune และ inflammatory เนื่องจาก IVIg มีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลายโดยเกี่ยวข้องกับ T cells, B cells, macrophages, complement cascade และมีผลต่อ cytokine network การให้ IVIg ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงของยา ข้อบ่งชี้ในการใช้ ราคาและประสิทธิภาพของยา รวมทั้งความคุ้มค่าในการรักษาโรคนั้น ๆ

Abstract

Use of Intravenous Immunoglobulin (IVIg)

Panadda Suwan MD

Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

Initially used as a replacement therapy for immunodeficiency diseases, intravenous immunoglobulin (IVIg) is now widely used for a number of autoimmune and inflammatory diseases. The mechanisms of action of IVIg are several, it can modulate an immune reaction at the level of T cells, B cells, macrophages, the complement cascade and the cytokine network. Given the potential risks and cost-effectiveness of IVIg, careful consideration of the indications and administration of IVIg is warranted.

บทนำ

Intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็น polyclonal immunoglobulin G plasma ซึ่งเตรียมจากเลือดของคนที่มีสุขภาพดีหลายพันคน ทำให้มีความหลากหลายของแอนติบอดี ในการกำจัดเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม เริ่มใช้ครั้งแรกด้วยข้อบ่งชี้ในการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ

ประวัติความเป็นมาของ IVIg¹

ค.ศ. 1890 von Behring และ Kitasato พบว่าในซีรัมของกระต่ายที่มีภูมิคุ้มกันของ tetanus toxin สามารถป้องกันโรคบาดทะยักให้กับกระต่ายตัวอื่นที่ยังไม่เคยติดเชื้อได้ และในปี ค.ศ. 1901 von Behring ได้รับรางวัลโนเบล

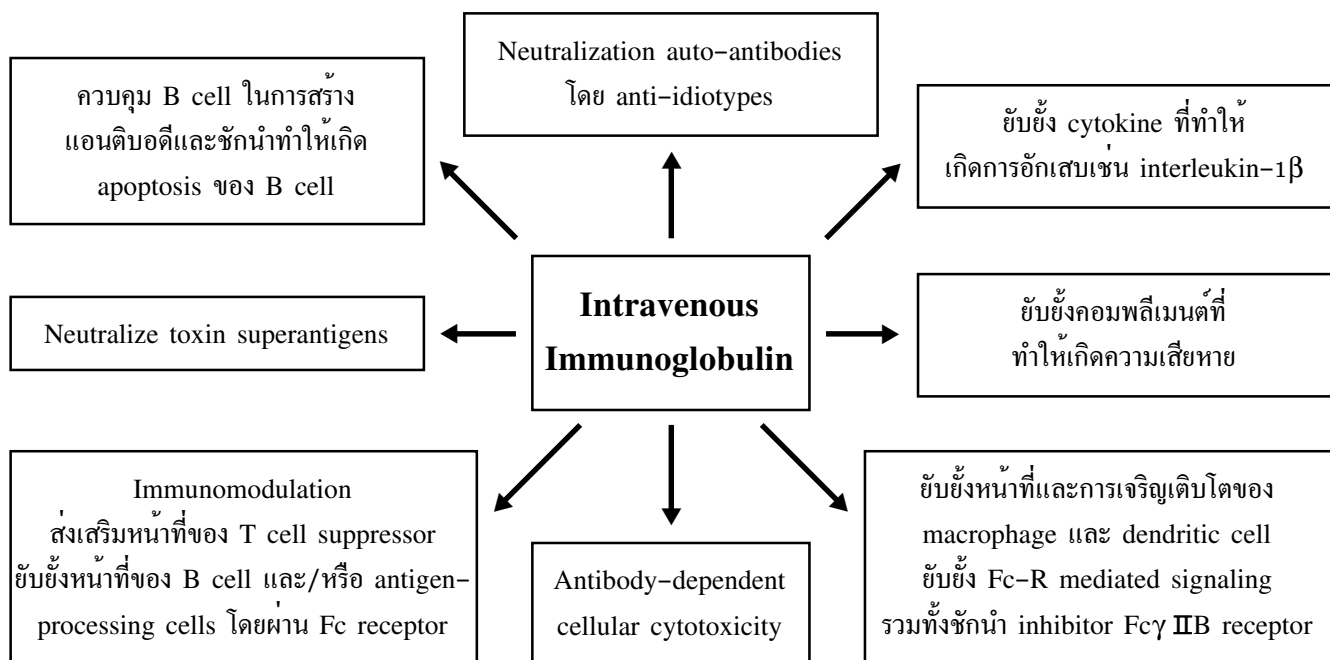
ค.ศ. 1907 พบว่าซีรัมของผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหัด สามารถป้องกันโรคหัด และต่อมาระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 1 มีการใช้ซีรัมในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคคอตีบและทหหที่เป็นบาดทะยัก

ค.ศ. 1938 Karelitz พบว่า globulin fraction ในซีรัมในคนสามารถป้องกันโรคหัดได้

ค.ศ. 1940 Cohn และคณะ พบว่าซีรัมและโปรตีนในพลาสมา มี immunoglobulin สามารถป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อ

ค.ศ. 1952 มีการนำ IVIg มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องปฐมภูมิ (primary immunodeficiency disease) เป็นครั้งแรก ต่อมาได้นำมาใช้ในการรักษาโรคในกลุ่ม inflammatory และ autoimmune มากมาย เนื่องจากกลไกในการออกฤทธิ์ที่หลากหลายของ IVIg² ดังในรูปที่ 1

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ IVIg ในการรักษาโรคในกลุ่ม autoimmune และ inflammatory (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

IVIg ได้ถูกนำมาใช้ในภาวะต่อไปนี้ ได้แก่

1. Primary และ secondary immunodeficiency

IVIg มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วย primary immunodeficiency โดยพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ขาดหรือมีความบกพร่องในการสร้างแอนติบอดี ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรง

1.1 Primary immunodeficiency

1.1.1 Agammaglobulinemia

ผู้ป่วยกลุ่มนี้สร้างแอนติบอดีได้น้อยหรือไม่ได้เลยเนื่องจากขาด mature B cell ซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างแอนติบอดี การให้ IVIg มีประโยชน์ลดการติดเชื้อทั้งในระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยเฉพาะการให้ IVIg โดยให้มี trough level เกิน 800 มก./ดล. สามารถป้องกันการติดเชื้อรุนแรงรวมทั้ง enteroviral meningoencephalitis ได้ นอกจากนี้สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยโรค severe combined immunodeficiency ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกและ B-cell ไม่สามารถทำงานเป็นปกติ

1.1.2 Hypogammaglobulinemia with impaired specific antibody production

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการสร้างแอนติบอดีผิดปกติและไม่สามารถตอบสนองต่อโปรตีน เช่น diphtheria และ tetanus toxoids หรือ polysaccharide เช่น pneumococcal vaccine หรือทั้งสองอย่าง จึงต้องได้รับ immunoglobulin G (IgG) ทดแทน เพื่อกำจัดเชื้อโรคตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้ได้แก่

1.1.2.1 Common variable immunodeficiency

(CVID)

การให้ IVIg สามารถลดการเกิดโรคปอดอักเสบหรือโรคปอดเรื้อรังได้

1.1.2.2 HyperIgM syndrome

คือโรคในกลุ่ม hypogammaglobulinemia ที่ระดับ IgM สูงหรือปกติ แต่มีระดับ IgG กับ IgA ต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยจะมีการติดเชื้อเหมือนกับผู้ป่วยโรค agammaglobulinemia IVIg สามารถลดการเกิดปอดอักเสบและป้องกันการติดเชื้อรุนแรงของอวัยวะในผู้ป่วยกลุ่มนี้

1.1.3 Normogammaglobulinemia with impaired specific antibody production (selective antibody deficiency)

ผู้ป่วยมีระดับ total IgG ปกติ แต่มีความผิดปกติในการสร้างแอนติบอดีที่เฉพาะต่อแอนติเจนต่าง ๆ เช่น polysaccharide antigens อาจพิจารณาให้ IVIg ในผู้ป่วยติดเชื้อที่ต้องได้รับยาปฏิชีวนะบ่อย

1.1.3.1 Selective IgA deficiency

ภาวะนี้ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ IVIg เนื่องจากการให้ IVIg อาจทำให้เกิด anaphylactoid reaction เนื่องจากผู้ป่วยจะมี IgE anti-IgA antibodies⁴ หรืออาจเกิดจาก IgG anti-IgA antibodies กระตุ้น complement

1.1.3.2 HyperIgE syndrome

ในภาวะนี้ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจบ่อย ๆ

อาจจำเป็นต้องได้รับ IVIg

1.1.3 Wiskott-Aldrich syndrome

ผู้ป่วยโรคนี้นี้มีระดับ IgG ปกติแต่มีความผิดปกติของการตอบสนองต่อโปรตีน และ polysaccharide antigens ในการสร้างแอนติบอดีที่เฉพาะ ทำให้ต้องได้รับ IVIg เพื่อลดการติดเชื้อ

1.2 Secondary immunodeficiency

IVIg มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของ humoral immunity โรคในกลุ่มนี้ที่มีการนำ IVIg มาช่วยมี 3 โรคคือ

1.2.1 B-cell chronic lymphocytic leukemia

IVIg ขนาด 400 มก./กก./เดือน สามารถลดการติดเชื้อในผู้ป่วยภาวะนี้ โดยจะให้ในผู้ป่วยที่มีระดับ IgG น้อยกว่า 500 มก./ดล.

1.2.2 Human Immunodeficiency virus (HIV) infection ในผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อ HIV และมีอาการ (symptomatic HIV infection) พบว่ามีความบกพร่องในการสร้างแอนติบอดีที่เฉพาะ แต่มักพบ hypergammaglobulinemia การให้ IVIg 400 มก./กก./28 วัน สามารถลดการติดเชื้อแบคทีเรียลดการต้องนอนโรงพยาบาล แต่ไม่พบประโยชน์ในการรักษาปอดอักเสบจาก *Pneumocystis jirovecii*(*carinii*) ที่ได้รับ trimethoprim-sulfamethoxazole

1.2.3 ทารกคลอดก่อนกำหนด

การให้ IVIg ในทารกคลอดก่อนกำหนดยังมีข้อถกเถียง แต่มีหลายการศึกษาพบว่า การให้ IVIg ลดการเกิด septicemia

ขนาดยาและควมถี่ในการบริหารยาในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการสร้างแอนติบอดี ควรให้ IVIg ทุก 3-4 สัปดาห์ โดยเริ่มจากขนาด 400-600 มก./กก. สามารถเพิ่มขนาดยาและควมถี่ในการให้ยาได้โดยให้ trough level IgG มากกว่า 500 มก./ดล. ในผู้ป่วย agammaglobulinemia ซึ่งพบว่า การให้ในระดับนี้ทำให้การติดเชื้อลดลง³ ในกรณีที่มี bronchiectasis หรือการติดเชื้อที่รุนแรง ควรให้ระดับ trough มากกว่า 800 มก./ดล. ในบางกรณีอาจมีความจำเป็นต้องให้ IVIg ปริมาณสูงตอนแรกเพื่อช่วยรักษาการติดเชื้อรุนแรง โดยให้ในขนาด 400 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน หรือ 1-2 กรัม/กก. ภายใน 1-2 วัน หลังจากให้ IVIg 6 ครั้งจะถึง steady state ควรประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเพื่อปรับขนาดยาและควมถี่ในการบริหารยา ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการสร้างแอนติบอดีเฉพาะจะปรับขนาดตามระดับ IgG trough level ไม่ได้เนื่องจากผู้ป่วยใน

กลุ่มนี้ มี IgG ปกติ จึงแนะนำให้ขนาด 400 มก./กก. หรือมากกว่า เพื่อลดการติดเชื้อ

2. Autoimmune diseases

2.1 Hematologic autoimmune disease

2.1.1 Immune thrombocytopenic purpura (ITP)

ภาวะนี้มีข้อบ่งชี้ในการใช้ IVIg เพื่อเพิ่มจำนวนเกล็ดเลือด กลไกเชื่อว่าเกิดจาก immunomodulatory capacity โดย Fc receptor blockade พบว่า การให้ IVIg ในปริมาณที่สูงเปรียบเทียบกับ systemic corticosteroids ใน randomized multicenter trial พบว่า IVIg ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า⁵

2.1.2 Posttransfusion purpura

ผู้ป่วยมีระดับเกล็ดเลือดต่ำมาก เกิดหลังให้เลือด 7-10 วัน มักเกิดจากมี alloantibodies ต่อ platelet antigen⁶ รักษาโดยให้ systemic corticosteroids, IVIg หรือทั้งสองอย่าง

2.1.3 Autoimmune neutropenia

การให้ IVIg สามารถเพิ่ม neutrophil ได้ ส่วนกลไกไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกิดจากการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของ neutrophil และเพิ่ม neutrophil ออกจากไขกระดูกมากขึ้น แต่การรักษาปัจจุบันนี้เป็นการให้ corticosteroids และยังไม่มีความชัดเจนว่า การให้ IVIg จะดีกว่าการให้ corticosteroids

2.1.4 Acquired hemophilia

เกิดจาก autoantibodies ต่อ Factor VIII การรักษาปัจจุบันคือ corticosteroids, cyclophosphamide, cyclosporine ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาดังกล่าว อาจพิจารณาให้ IVIg ในปริมาณที่สูง กลไกเกิดจาก anti-idiotypic antibodies ใน IVIg⁷

2.2 Autoimmune inflammatory myopathies

โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ polymyositis, dermatomyositis ที่เกิดจาก immune mediated การรักษาหลักเป็น systemic corticosteroids และ immunosuppressive drug ถ้าไม่ผลจึงจะพิจารณาให้ IVIg ในปริมาณที่สูง

2.3 Rheumatologic disease

2.3.1 Rheumatoid arthritis

การให้ IVIg ในปริมาณที่สูง ได้ผลเฉพาะในรายที่ระดับ serum IgG หลังให้อยู่ระหว่าง 1000-1800 มก./ดล.⁸

2.3.2 Systemic lupus erythematosus (SLE)

การให้ IVIg ในปริมาณที่สูง ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มี lupus-induced nephritis, lupus-induced myocarditis, polyradiculopathy, lupus-induced bone marrow suppression

และ lupus-induce multiorgan disease IVIg อาจทำให้เกิด prothromboembolism ดังนั้นควรให้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย SLE และโรคในกลุ่ม autoimmune

2.3.3 Antiphospholipid antibody syndrome (APS)

การให้ IVIg อาจจะได้ประโยชน์โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น APS และมีภาวะทางสูติศาสตร์ เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะแท้งบ่อย ๆ

2.4 Organ-specific autoimmune disease

2.4.1 Autoimmune diabetes mellitus

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแอนติบอดี ต่อ islet cell antigens รวมทั้ง glutamic acid decarboxylase II ซึ่งพบในผู้ป่วย insulin-dependent (type 1) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับ IVIg ไม่ได้ประโยชน์⁹

2.4.2 Autoimmune Graves ophthalmopathy

การให้ IVIg 1000 มก./กก. ติดต่อกัน 2 วัน ทุก 3 สัปดาห์ทั้งหมด 6 ครั้งได้ผลเท่ากับหรือดีกว่า systemic corticosteroids แต่ผลข้างเคียงน้อยกว่า¹⁰

2.4.3 Autoimmune uveitis และ autoimmune liver disease

มีรายงานพบว่า IVIg ได้ผลในการรักษา อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา

3. โรคหัด

การให้ IVIg ในผู้ป่วยโรคหัดจะช่วยต้านการอักเสบ สามารถลดการใช้ยา corticosteroids เพิ่ม peak expiratory flow และ symptom scores ดีขึ้น รวมทั้งลด skin test reactivity¹¹ นอกจากนี้พบว่า IVIg เพิ่มการตอบสนองของ lymphocyte ต่อ dexamethasone และเพิ่ม glucocorticoid receptor binding affinity in vitro¹² รวมทั้งลดการสร้าง IgE neutralization inflammatory mediators ที่ทำให้เกิดหลอดลมอักเสบ แต่การศึกษาที่เป็น randomized controlled พบว่าการให้ IVIg ในผู้ป่วยโรคหัดไม่ได้ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังเกิดผลข้างเคียงเช่น aseptic meningitis ปวดศีรษะ¹³ ดังนั้นควรพิจารณาให้เป็นราย ๆ เช่นในผู้ป่วยที่ได้รับยา systemic corticosteroids ในขนาดสูง อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการให้ IVIg

4. Neurologic disorders

ได้มีการนำ IVIg มาใช้ในการรักษา inflammatory หรือ immune-mediated demyelinating disorders ของ peripheral และ central nervous system โดย IVIg มีผลต่อแอนติบอดี

และคอมพลีเมนต์ รวมทั้งควบคุมการผลิตของ cytokines

4.1 Demyelinating peripheral neuropathies

4.1.1 Guillain-Barré syndrome (GBS)

เป็นโรค polyradiculopathy ทำให้เกิดอาการอ่อนแรงของแขน ขา บางครั้งอาจมี sensory หรือ autonomic dysfunction จากการทำลายของ myelin หรือ Schwann cells ในระบบประสาทส่วนปลายร่วมด้วย การรักษาโดยให้ IVIg เปรียบเทียบกับ plasma exchange และการรักษาโดยให้ทั้งสองอย่าง ผลการศึกษาไม่มีความแตกต่างกัน¹⁴ นอกจากนี้การให้ methylprednisolone (500 มก./วัน นาน 5 วัน) หลังจากให้ IVIg พบว่าไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้น ปัจจุบันพบว่าการใช้ IVIg ใน GBS เป็นที่นิยมมากขึ้นเพราะค่อนข้างปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับ plasma exchange ไม่ต้องทำ vascular access โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหา autonomic instability

4.1.2 Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มี progressive symmetric weakness และ sensory loss มีการทำลาย myelin sheaths ของ peripheral nerve หลังให้ IVIg อาการจะดีขึ้นภายใน 2-6 สัปดาห์ ประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับ plasma exchange และ prednisolone¹⁵ โดยให้ขนาด 400 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วัน อาจให้ซ้ำทุก 2-8 สัปดาห์

4.1.3 Multifocal motor neuropathy (MMN)

การรักษาต่อเนื่อง ด้วย IVIg เป็นเวลา 4-8 ปีได้ผลดี ทำให้กล้ามเนื้อแข็งแรง IVIg มีบทบาทต่อ remyelination หรือ reinnervation แต่ไม่ได้ป้องกัน axon loss¹⁶ อาจเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย plasma exchange หรือ corticosteroids

4.1.4 IgM anti-myelin-associated glycoprotein para-protein-associated peripheral neuropathy

มีรายงานการใช้ IVIg ในปริมาณที่สูง (2000 มก./กก.) ได้ผลดี¹⁷

4.2 Neuromuscular junction syndromes

4.2.1 Myasthenia gravis

พบว่า IVIg สามารถลด titer ของ acetylcholine receptor antibody¹⁸ แต่บางการศึกษาพบว่าไม่ได้ผล¹⁹ ดังนั้นยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

4.2.2 Lambert-Eaton myasthenia syndrome (LEMS)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีอาการลดลงหรือหายไปของ re-

flexes มีการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ มีการเพิ่มขึ้นของการตอบสนองของ repetitive nerve stimulation และพบมีแอนติบอดีต่อ presynaptic calcium channels ที่ motor end plates การให้ IVIg ขนาด 1000 มก./กก./วัน 2 วัน ติดต่อกัน พบว่าผู้ป่วย 8 ใน 9 ราย อาการดีขึ้นใน 2-4 สัปดาห์ แต่อาการแย่ลงหลัง 8 สัปดาห์ และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ calcium channel antibody เพิ่มขึ้นในเลือด²⁰ ดังนั้น IVIg อาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วย LEMS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น

4.3 Multiple sclerosis (MS)

การให้ IVIg สามารถลดการกำเริบของโรค โดยให้ขนาด 150-200 มก./กก. ทุกเดือน นาน 2 ปี กลไกการออกฤทธิ์ของ IVIg คือ ช่วยส่งเสริม remyelination ด้านการอักเสบ จัดขวางการทำงานของ macrophage แต่ไม่ได้ช่วยในแง่การมองเห็นหรือ secondary progressive MS²¹ ดังนั้น IVIg จึงเป็น second-line ในการรักษา

ส่วนโรคทางระบบประสาทในกลุ่ม intractable childhood epilepsy เช่น Lennox-Gastaut syndrome, West syndrome, early myoclonic encephalopathy การให้ IVIg มีรายงานว่าลดอาการชักได้ดี

5. Transplantation

IVIg ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกมาประมาณ 20 ปี ภายหลังจากมีการใช้ IVIg ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะการปลูกถ่ายไตมากขึ้น

5.1 Transplantation-related infection

การให้ IVIg จะช่วยป้องกันการติดเชื้อโดยเฉพาะ Cytomegalovirus (CMV) และยังลดการเสียชีวิตจาก Respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia หลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก

5.2 Graft-versus-host disease (GVHD)

เชื่อว่า IVIg เกี่ยวข้องกับ immunomodulatory effect ลด lymphocyte proliferation ลด nitrous oxide และลดการผลิต Interferon- γ (IFN- γ) in vitro ไม่พบการเพิ่มของ Interleukin (IL) 10 มีการศึกษาโดยให้ IVIg ในผู้ป่วยที่ได้รับปลูกถ่ายไขกระดูกที่เป็น HLA-identical sibling ผลการรักษาไม่แตกต่างกับ placebo ในแง่ของการติดเชื้อ การเกิด interstitial pneumonia การเกิด GVHD การเสียชีวิต รวมทั้งอัตราการรอดชีวิต แต่กลับมี veno-occlusive disease เพิ่มขึ้น รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เพิ่มขึ้น เช่น ไช้ หนาวสั่น จากข้อมูลนี้ จึงไม่น่าแนะนำให้ IVIg ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่เป็น HLA-iden-

tical sibling²² แต่การให้ IVIg ในผู้ป่วย primary immunodeficiency เช่น severe combined immunodeficiency disease ที่จะปลูกถ่ายไขกระดูกได้ประโยชน์

5.3 Solid organ transplantation

การให้ IVIg มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่มี humoral rejection หรือพบภาวะ autoimmune cytopenia²³

6. โรคติดเชื้อ

มีการใช้ IVIg ในโรคติดเชื้อมากมาย แต่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกายอมรับเพียงโรคเดียว คือ Kawasaki disease

6.1 Kawasaki disease

เป็นโรคที่เกิดการอักเสบของเส้นเลือดขนาดกลางโดยมากจะเป็น coronary artery สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากอาการของผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะทางระบาดวิทยา เชื่อว่าเกิดจากการติดเชื้อ การให้ IVIg และ aspirin ภายใน 10 วันแรกของอาการ สามารถป้องกัน coronary aneurysms ได้²⁴ ผู้ป่วยควรได้ single dose IVIg (2000 มก./กก.) เร็วที่สุดหลังได้รับการวินิจฉัย สามารถป้องกัน coronary aneurysm ได้ดีกว่ากลไกในการป้องกัน aneurysm ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะเกิดจาก IVIg ไป neutralize bacterial superantigen toxins ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบและการทำลาย vascular endothelial นอกจากนี้ อาจเกิดจาก anti-idiotypic inhibition ของ antiendothelial antibodies จัดขวาง vascular endothelial activation และ complement-mediated tissue damage²⁵

6.2 Human Immunodeficiency Virus (HIV)

IVIg มีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย แต่ไม่ได้ใช้ในการลดจำนวน viral load ของเชื้อ HIV

6.3 Sepsis, septic shock และ toxic shock syndromes

IVIg ช่วย neutralize และ opsonize ทำให้การฆ่าเชื้อแบคทีเรียดีขึ้น นอกจากนี้ยังกระตุ้น phagocytosis และ neutralization bacterial toxins รวมทั้งยับยั้งการหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจาก endotoxin หรือ superantigen มีการนำ IVIg มาใช้ในการรักษา group B streptococcal disease ในทารกแรกเกิด นอกจากนี้ใช้ใน streptococcal toxic shock และ invasive streptococcal syndrome, postoperative sepsis, trauma-associated sepsis รวมทั้ง neonatal sepsis พบว่าการให้ IVIg ร่วมกับการรักษาปกติช่วยลดอัตราการเสียชีวิตถึง 6 เท่า²⁶

6.4 Organ specific infections

6.4.1 Pneumonitis

6.4.1.1 CMV-pneumonitis

การให้ IVIg ร่วมกับ ganciclovir ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น²⁷

6.4.1.2 RSV-induced pneumonitis

การให้ IVIg ร่วมกับ ribavirin สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้²⁸

6.4.2 Infectious gastroenterocolitis และ diarrhea

ใน Rota viral gastroenterocolitis การให้รับประทาน immunoglobulin ครั้งเดียว 300 มก./กก. ช่วยลด viral shedding รวมทั้งระยะเวลาท้องเสียและการนอนในโรงพยาบาล²⁹

6.4.3 Enteroviral meningoencephalitis

มีการใช้ IVIg ในการรักษาโรคนี้ ในผู้ป่วย agammaglobulinemia โดยให้ในขนาดสูงทางหลอดเลือดดำและทาง intrathecal ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถกำจัดเชื้อได้หมดในระยะเวลา แต่ผู้ป่วยบางรายจะมีอาการกำเริบขึ้นมาใหม่และบางรายไม่ได้ผล³⁰⁻³¹

6.4.4 Erythrovirus-associated syndromes

สามารถใช้ IVIg ในการรักษาภาวะช็อคจากการติดเชื้อเรื้อรังของ Erythrovirus (Parvovirus B 19) โดยสามารถลดไวรัสในกระแสเลือดและลดอาการ chronic fatigue syndrome

7. Miscellaneous uses

7.1 Dermatologic disorders

7.1.1 Toxic epidermal necrolysis และ Stevens-Johnson syndrome

การให้ IVIg ปริมาณที่สูงในระยะแรกของโรคสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้³² เชื่อว่าเกิดจากการขัดขวาง CD95 ทำให้ส่งเสริมการรอดชีวิตของเซลล์³³

7.1.2 Bullous pemphigoid, pemphigus foliaceus, pemphigus vulgaris, atopic dermatitis และ psoriasis

มีรายงานการใช้ IVIg ได้ผลดี ในการรักษาโรคกลุ่มนี้ แต่ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่รักษาด้วย conventional therapy แล้วไม่ได้ผล

7.1.3 Chronic urticaria

พบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจาก autoimmune disease การให้ IVIg ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำให้อาการดีขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็น pressure urticaria ที่ได้รับการรักษาวิธีอื่นแล้วไม่ดีขึ้น อาจตอบสนองต่อการให้ IVIg

7.2 Recurrent spontaneous abortion

การให้ IVIg เพื่อป้องกันภาวะนี้ยังไม่แนะนำในปัจจุบัน

7.3 Neurocognitive disorders

7.3.1 Autism

เชื่อว่าโรคนี้อาจมีความผิดปกติทางระบบ immune มีการเพิ่มของ immunoglobulin และ autoimmune antibodies ต่อต้าน neural antigen แต่จากการศึกษาพบว่า การให้ IVIg ไม่ได้ประโยชน์³⁴

7.3.2 Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection

เชื่อว่าการติดเชื้อ Streptococcus อาจกระตุ้นทำให้เกิด obsessive-compulsive และ tic disorders โดยเกี่ยวข้องกับ autoimmune พบว่าการทำ plasmaphoresis และการให้ IVIg ได้ผล³⁵ แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยัน

7.4 Other organ specific disease

7.4.1 Cystic fibrosis

การให้ IVIg ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypogammaglobulinemia ร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันที่ปกติไม่ได้ประโยชน์

7.4.2 Acute myocarditis and dilated cardiomyopathy

IVIg ได้ประโยชน์ใน acute myocarditis³⁶ แต่ไม่ได้ประโยชน์ใน cardiomyopathy³⁷

โดยสรุป IVIg มีการใช้ด้วยข้อบ่งชี้ที่หลากหลาย แต่ที่มีหลักฐานแน่ชัดยืนยันว่าได้ประโยชน์³⁸ แสดงในตารางที่ 1

ส่วนข้อบ่งชี้ในการใช้ IVIg สำหรับ 6 กลุ่มโรคที่ได้รับการเห็นชอบจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา³⁸ แสดงในตารางที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์ของ IVIg

พบได้บ่อยแต่อาการส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ได้แก่

1. Inflammatory reactions ทำให้ผู้ป่วยมีไข้ สั่น เหนื่อย แน่นหน้าอก อาการหน้าแดง หายใจเสียงวี๊ด หัวใจเต้นเร็ว ผื่นลมพิษ ใจสั่น ความดันเลือดต่ำ ปวดหลัง ปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อาจรักษาโดยให้ยาสเตียรอยด์ ยาด้านฮิสตามีน หรือยาด้านการอักเสบ เช่น aspirin หรือ ibuprofen เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาและความรุนแรงของการอักเสบ นอกจากนี้ควรลดความเร็วในการให้ IVIg ลง ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg เป็นครั้งแรก ในผู้ป่วยบางรายมีปฏิกิริยารุนแรงทำให้เกิด anaphylactoid เดิมเชื่อว่าอาการเหล่านี้เกิดจาก immune complexes แต่ปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจาก IgG aggregates ทำให้กระตุ้นให้มีการ

ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้ในการให้ intravenous immunoglobulin (IVIg) ในโรคกลุ่มต่าง ๆ

ข้อบ่งชี้	Evidence category	Recommendation
1. Primary and secondary immune deficiencies		
Primary immune defects with absent B cells	IIb	B
Primary immune defects with hypogammaglobulinemia and impaired specific antibody production	IIb	B
2. Autoimmune diseases		
Graves ophthalmopathy	Ib	A
Idiopathic thrombocytopenic purpura	Ia	A
3. Neuroimmunologic disorders		
Guillain-Barré Syndrome	Ia	A
Chronic demyelinating polyneuropathy	Ia	A
Multifocal motor neuropathy	Ia	A
4. Infectious and infection-related diseases		
Kawasaki disease	Ia	A
Cytomegalovirus-induced pneumonitis in solid organ transplants	Ib	A

Categorization of evidence and basis of recommendation

Ia: from meta-analysis of randomized controlled studies

Ib: from at least one randomized controlled study

IIa: from at least one controlled trial without randomization

IIb: from at least one other type of quasi experimental study

III: from nonexperimental descriptive studies, such as comparative, correlation, or case-control studies

IV: from expert committee reports or opinions or clinical experiences of respected authorities or both strength of recommendation

A: based on category I evidence

B: based on category II evidence or extrapolated from category I evidence

C: based on category III evidence or extrapolated from category I or II evidence

D: based on category IV evidence or extrapolated from category I, II, or III evidence

หลัง mediators³⁹ เช่น prostaglandins, platelet-activating factor และ cytokines เช่น tumor necrosis factor- α , interleukin-6 ทำให้เกิดไข้ หลอดลมอักเสบ การเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด หรืออาจเกิดจากแอนติบอดีที่อยู่ใน IVIg เกิดปฏิกิริยากับ microbial antigens เกิด immune complexes กระตุ้นการหลั่ง mediators รวมทั้ง vasoactive contaminants กระตุ้นให้เกิดการสร้าง bradykinin

2. Transmission of infectious disease IVIg ที่ได้รับการจดทะเบียนยาในปัจจุบันมีความปลอดภัยต่อเชื้อไวรัสโดยเฉพาะ

HIV และตับอักเสบ⁴⁰ หลังจากก่อนหน้านี้มีการระบาดของ hepatitis C virus ในผู้ที่ได้รับ IVIg⁴¹

3. Thromboembolic events ส่วนใหญ่เกิดจากการให้ IVIg ในปริมาณที่สูง ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มความหนืดของซีรัม หรืออาจเกิดจาก antiphospholipid antibodies หรือ Factor XI ที่มีอยู่ใน IVIg และการให้อัตราที่เร็วอาจเป็นสาเหตุร่วม

4. ภาวะแทรกซ้อนทางไต มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg ในปริมาณที่สูง พบได้ไม่บ่อยแต่ก็มีอาการรุนแรง มากกว่าหนึ่งใน

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg)

โรค	ข้อบ่งชี้
1. Primary immunodeficiency disease หรือ primary humoral immunodeficiency	เพื่อเพิ่มระดับแอนติบอดีในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องอย่างรุนแรงในการสร้างแอนติบอดี และป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย hypogammaglobulinemia
2. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)	เพิ่มระดับเกล็ดเลือดอย่างรวดเร็วในการป้องกันเลือดออกควบคุมเลือดออก หรือผู้ป่วย ITP ที่จะผ่าตัด
3. Kawasaki disease (syndrome)	ป้องกัน coronary artery aneurysms
4. B-cell chronic lymphocytic leukemia	ป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย
5. Human immunodeficiency virus (HIV) infection	ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ HIV เพื่อลดความถี่ในการติดเชื้อแบคทีเรียและลดความถี่ในการนอนโรงพยาบาล
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด septicemia การติดเชื้ออื่น ๆ interstitial pneumonia และ graft versus host diseases ในระยะ 100 วันภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

สามของผู้ป่วยต้องได้รับการล้างไตและพบรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต⁴² เกิดจาก sucrose หรือ maltose ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่อยู่ใน IVIg ทำให้เกิดความผิดปกติของไต โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงคือผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวาน หรือผู้ป่วยเคยเป็นโรคไตมาก่อน⁴³

5. Aseptic meningitis เกิดภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังได้รับ IVIg

6. Anaphylactoid reaction ในผู้ป่วย IgA deficiency เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความบกพร่องในการสร้าง IgA และมีการสร้าง IgE antibodies ต่อ IgA แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี IgE antibodies ต่อ IgA แต่มักไม่มีอาการผิดปกติต่อการให้ IVIg ที่มีองค์ประกอบของ IgA มีเพียงส่วนน้อยที่เกิด anaphylactoid reaction

วิธีบริหาร IVIg

ในประเทศไทย immunoglobulin มีความเข้มข้นขนาดเดียวคือร้อยละ 5 การให้ทางหลอดเลือดดำเริ่มจาก 0.01 มล./กก./นาที่ (0.5 มก./กก./นาที่) และเพิ่มปริมาณเท่าตัวทุก ๆ 30 นาที ให้ขนาดมากที่สุดคือ 0.08 มล./กก./นาที่ (4 มก./กก./นาที่) จนยาหมด (รายละเอียดในการบริหารยาแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละผลิตภัณฑ์ ดังตารางที่ 3)

ขณะให้ยาควรวัดชีพจรและความดันเลือดทุก 15 นาที ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการให้ IVIg แล้ว 60 นาที สังเกตอาการผื่น การหายใจ ถ้ามีอาการผิดปกติให้หยุดการให้ยาและรักษาอาการแพ้

หากเกิดอาการข้างเคียง เช่น อาการเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ หรือคลื่นไส้อาเจียน ให้แก้ไขโดยการลดอัตราเร็วในการให้ลงร้อยละ 25-50

ปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นกับ IVIg

1. Live attenuated vaccines ถ้าผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg มีความจำเป็นต้องได้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น (live attenuated vaccines) เช่น หัด หัดเยอรมัน คางทูม อีสุกอีใส ควรเว้นระยะห่างระหว่างการให้ IVIg กับการให้วัคซีนอย่างน้อย 6 สัปดาห์ - 3 เดือน แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับ IVIg ในขนาดสูงควรเว้นระยะห่าง 1 ปี
2. Immunoglobulin อาจรบกวน serological tests เช่น Coomb's test

ภาวะตั้งครบกและให้มนบุตร

ไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของยานี้ในหญิงมีครรภ์ ดังนั้นการใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์และให้มนบุตรต้องพิจารณาเฉพาะกรณีที่จำเป็นเท่านั้น

ผลต่อการขับถ่าย

ไม่มีผล

Subcutaneous Immunoglobulin

ในปี ค.ศ. 1979 Berger นำ immunoglobulin มาให้ทาง subcutaneous พบว่าผลข้างเคียงน้อย ส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาเฉพาะที่ เช่น บวม คัน แดงบริเวณผิวหนังรอบ ๆ หลังให้ประมาณ 12-

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ intravenous immunoglobulin (IVIg) ชนิดต่าง ๆ ที่มีในประเทศไทย

คุณสมบัติ	GammaRaas	Intraglobin F	Pentaglobulin	IV–Globulin S	Ig VENA	Flebogamma	LIVGAMMA	VIGAM –S	Octagam
Method of preparation	Cohn Ethanol Fractionation	Cold ethanol Fractionation	Cohn Ethanol Fractionation	Cohn Ethanol Preparation	Alcoholic fractionation	Cold alcohol fractionation, ion exchange chromatography	Cold Oncley isolation	Cold ethanol fractionation	Cold ethanol fractionation
ผลิตภัณฑ์จากประเทศ	จีน	เยอรมัน	เยอรมัน	เกาหลี	อิตาลี	สเปน	เกาหลี	อังกฤษ	ออสเตรเลีย
ความเข้มข้น	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Viral inactivation and pathogen safety	Ethanol fractionation, low pH and nanofiltration	Ethanol fractionation, beta–propiolactone and nanofiltration	Ethanol fractionation, beta–propiolactone UV and octanoic acid	Ethanol fractionation, heat sterilization, low pH	Solvent/detergent mixture, Cohn fractionation, pH 4 treatment	Polyethylene glycol and pasteurization	Solvent Detergent, pasteurization, low pH	Solvent detergent, CMsepharoes chromatography, ultrafiltration	Solvent detergent, pH 4 treatment
IgG structure	Intact IgG	Intact IgG	Intact IgG, IgM	Intact IgG	Unmodified IgG	Unmodified IgG	Unmodified IgG	Unmodified IgG	ไม่มีข้อมูล
IgG	≥ 95% IgG	> 95% IgG	76% IgG	≥ 97% IgG	> 95% IgG	> 99% IgG	> 95% IgG	> 98% IgG	> 95% IgG
IgG subclass	IgG1 62.2% IgG2 30.2% IgG3 5.5% IgG4 2.1%	IgG1 62% IgG2 34% IgG3 0.5% IgG4 3.5%	IgG1 62.6% IgG2 25.8% IgG3 4.0% IgG4 7.6%	ไม่มีข้อมูล	IgG1 60% IgG2 36% IgG3 2.4% IgG4 1.6%	IgG1 66% IgG2 25% IgG3 5.8% IgG4 3.2%	ไม่มีข้อมูล	IgG1 62% IgG2 30% IgG3 7% IgG4 1%	IgG1 62.6% IgG2 30.1% IgG3 6.1% IgG4 1.2%
IgA (มก./มล.)	< 0.07	< 2.5	4–8	0.02	0.00813	< 0.05	ไม่มีข้อมูล	ไม่เกิน 0.02% w/w total protein	< 0.1
ราคา (บาท) ^{*44}	10614.5/100 มล.	ไม่มีข้อมูล	11,835.83/100 มล.	ไม่มีข้อมูล	9,500/100 มล.	7,276/50 มล.	8,053.33/100 มล.	8,000/100 มล.	7,222/50 มล.
Half–life (วัน)	21–28	23	IgG 23 วัน, IgM 5 วัน, IgA 6 วัน	21	32	33.5	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	26–34
PCR test in plasma pool	HIV, HBV, HCV	HIV, HBV, HCV	HIV, HBV, HCV	HIV, HBV, HCV	HIV, HAV, HBV, HCV Parvovirus B19	HIV, HAV, HBV, HCV Parvovirus B19	HBsAg, Anti–HIV–1 Anti HCV by ELISA and PCR	HBsAg, HAV, HIV, HBV, HCV and Parvovirus B19 by NAT	HIV, HAV, HCV Parvovirus B19 CMV
PCR test in final product	HIV, HBV, HCV	No	No	No	No	HIV, HAV, HBV, HCV	No	No	ไม่มีข้อมูล
Osmolality	300 mOsm/kg	315 mOsm/kg	327 mOsm/kg	≥ 240 mOsm/kg	> 240 mOsm/L	240–350 mOsm/L	> 240 mOsm/kg	> 240 mOsm/kg	> 240 mOsm/kg
Sugar component	Sorbitol	Glucose	Glucose	Maltose	Maltose	D–sorbitol	Maltose	Sucrose	Maltose
pH	3.8–4.4	6.73	6.87	4.3	4.0–5.5	5–6	4–7.4	4.9–5	5.1–6.0
ความเร็วในการให้	0.01–0.02 มล./กก./นาที ไม่ควรเกิน 0.08 มล./กก./นาที	เริ่มต้นไม่ควรเกิน 1.65 มล./นาที เป็นเวลา 10 นาที เพิ่มขึ้นแต่ไม่ควรเกิน 2.2 มล./นาที	ทารก, เด็ก และ ผู้ใหญ่ ปรับปริมาณ ขึ้นได้ไม่เกิน 1.7 มล./กก./ชม.	เริ่มต้น 30 นาทีแรก 0.01–0.02 มล./กก./นาที เพิ่มขึ้นเป็น 0.04 มล./กก./นาที	titrate ได้ถึง 1.85 มล./กก./ชม.	titrate ได้ถึง 0.1 มล./กก./นาที (6 มล./กก./ชม.)	titrate ได้ถึง ไม่ควรเกิน 3 มล./นาที	0.01–0.02 มล./กก./นาที ไม่ควรเกิน 3 มล./นาที	titrate ได้ถึง 3 มล./นาที (180 มล./ชม.)
อุณหภูมิที่เก็บ (องศาเซลเซียส)	2–8	2–8	2–8	2–8	2–8	2–25	2–8	2–8	2–25

* ราคา ณ มกราคม–มีนาคม 2551 ไม่รวมภาษีมูลค่าเพิ่ม

CMV = Cytomegalovirus, ELISA = Enzyme–linked immunosorbent assay, HAV = hepatitis A Virus, HBV = hepatitis B virus, HBsAg = hepatitis B surface antigen, HCV = hepatitis C virus, HIV = human immunodeficiency virus, IV = intravenous, Ig = Immunoglobulin, NAT = Nucleic acid testing, PCR = polymerase chain reaction, UV = ultraviolet

24 ชั่วโมง systemic reactions เกิดน้อยมาก การบริหารยาทาง subcutaneous ทำให้เกิดระดับ IgG คงอยู่อย่างต่อเนื่องในกระแสเลือด การบริหารยาทางนี้ทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยสามารถให้อาหารที่บ้านได้ ส่วนใหญ่ใช้รักษาในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องปฐมภูมิ โดยให้ 100 มก./กก./สัปดาห์ โดยให้ 10-40 มล./ชม. ปริมาณสูงสุด 20-30 มล./ตำแหน่ง

ผลิตภัณฑ์

ผลิตภัณฑ์ของ IVIg อยู่ใน 2 รูปแบบคือ lyophilized powders หรือ liquid concentrates of polyclonal IgG ซึ่งได้จาก blood donor หรือ plasmaphoresis donors ซึ่งมีการตรวจ hepatitis B surface antigen, HIV-p24 antigen และแอนติบอดีต่อ syphilis, HIV-1, HIV-2, และ hepatitis C แยกพลาสมาโดย alcohol-base fractionation procedures เพื่อกระตุ้น immunoglobulin-containing fraction และใช้ solvent, detergent, caprylate, acid หรือ pepsin ในการ inactivate residual pathogens และใช้ stabilizing agents เช่น albumin, glycine, polyethylene glycol, D-mannitol, D-sorbitol, sucrose, glucose หรือ maltose เพื่อป้องกัน aggregation ของ IgG molecules IVIg มีความเข้มข้นของ IgG ร้อยละ 3, 5, 6, 10 หรือ 12 มี osmolarity ตั้งแต่ 253-1250 mOsm/L ส่วนประกอบของ IgA น้อยกว่า 0.4 ไมโครกรัม/มล. จนถึง 720 ไมโครกรัม/มล. องค์ประกอบของโซเดียมที่แตกต่างกัน และเนื่องจาก IVIg บางผลิตภัณฑ์มี maltose เป็น stabilizer อาจทำให้เครื่อง glucose meter วัดผิดพลาดว่าระดับน้ำตาลสูง ขณะนี้ในประเทศไทยมีความเข้มข้นขนาดเดียวคือร้อยละ 5 คุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ IVIg ทั้งหมดที่มีในประเทศไทย แสดงในตารางที่ 3

สรุป

Intravenous immunoglobulin (IVIg) ได้ถูกนำมาใช้มากขึ้น ด้วยข้อบ่งชี้ที่หลากหลาย ข้อบ่งชี้ที่มีการยอมรับอย่างแพร่หลายได้แก่ primary immunodeficiency disease ในกลุ่มที่มี humoral immunodeficiency, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), Kawasaki disease, ป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย B-cell chronic lymphocytic leukemia ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ HIV และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนข้อบ่งชี้อื่น ๆ ควรคำนึงถึงหลักฐานข้อมูลทางการแพทย์ว่ามีประโยชน์หรือไม่ เนื่องจากยามีราคาแพงและอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin of North Am* 2008; 28: 737-64.
2. Negi VS, Elluru S, Sibéril S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et.al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27: 233-45.
3. Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999; 134: 589-96.
4. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 314: 560-4.
5. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 23-9.
6. Ziman A, Klapper E, Pepkowitz S, Smith R, Garratty G, Goldfinger D. A second case of post-transfusion purpura caused by HPA-5a antibodies: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *Vox Sang* 2002; 83: 165-6.
7. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984; 2: 765-8.
8. Moriya Y, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H. The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels: a preliminary study. *Ther Apher* 2002; 6: 154-8.

9. Heinze E. Immunoglobulins in children with autoimmune diabetes mellitus. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (suppl 15): S99-102.
10. Kahaly G, Pitz S, Müller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 197-202.
11. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 976-83.
12. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, Szeffler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421-6.
13. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91: 126-33.
14. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
15. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002; 1: 491-8.
16. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002; 125: 1875-86.
17. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996; 40: 792-5.
18. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis, Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-96.
19. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 549-52.
20. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-83.
21. Sorensen PS. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurol Sci* 2003; 24(suppl 4): S227-30.
22. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhédin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 8-18.
23. Riechsteiner G, Speich R, Schanz U, Russi EW, Weder W, Boehler A. Haemolytic anaemia after lung transplantation: an immune-mediated phenomenon? *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 143-7.
24. Sundel RP. Update on the treatment of Kawasaki disease in childhood. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 474-82.
25. Wolf HM, Eibl MM. Immunomodulatory effect of immunoglobulins. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (suppl 15): S17-25.
26. Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998; 22: 50-63.
27. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of

- ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109: 777-82.
28. Ghosh S, Champlin RE, Englund J, Giralt SA, Rolston K, Raad I, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 751-5.
 29. Guarino A, Canani RB, Russo S, Albano F, Canani MB, Ruggeri FM, et al. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994; 93: 12-6.
 30. Quartier P, Foray S, Casanova JL, Hau-Rainsard I, Blanche S, Fischer A. Enteroviral meningoencephalitis in X-linked agammaglobulinemia: intensive immunoglobulin therapy and sequential viral detection in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1106-8.
 31. Von der Wense A, Herrmann B, Deppermann R, Harms F, Wehinger H. Intrathecal interferon therapy in chronic echovirus meningoencephalitis in Bruton type agammaglobulinemia. *Klin Padiatr* 1998; 210: 51-5.
 32. Prins C, Vittorio C, Padilla RS, Hunziker T, Itin P, Förster J, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003; 207: 96-9.
 33. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
 34. Plioplys AV. Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol* 1998; 13: 79-82.
 35. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8.
 36. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252-7.
 37. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-9.
 38. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, 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 Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (4 suppl): S525-53.
 39. Camussi G, Aglietta M, Coda R, Bussolino F, Piacibello W, Tetta C. Release of platelet activating factor (PAF) and histamine. II. The cellular origin of human PAF: monocytes, polymorphonuclear neutrophils and basophils. *Immunol* 1981; 42: 191-9.
 40. Eibl MM. Intravenous immunoglobulins in neurological disorders: safety issues. *Neurol Sci* 2003; 24 (suppl 4): S222-6.
 41. Razvi S, Schneider L, Jonas MM, Cunningham-Rundles C. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001; 101: 284-8.
 42. Brannagan TH III, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996; 47: 674-7.
 43. Gaines A, Varricchio F, Kapit R. Renal insufficiency and failure associated with globulin intravenous therapy. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1999; 48: 518-21.
 44. กระทรวงสาธารณสุข ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ Available at: <http://www.dmsic.moph.go.th>. Retrieved October 10, 2008.