

נייר עמדה בנושא טיפול באימונוגלובולינים לתוך הווריד (Intravenous Immunoglobulins – IVIG)

עמוס עצינוני, יניב שרר, הווארד כרפ, דניאל מימוני, ענת אחירון, ג'יזל גודארד, אוריאל כץ, יהודה שינפלד

המחלקה לרפואה פנימית ב', מרכז רפואי שיבא, תל-השומר

וכן במצבים שבהם יש נתונים המצביעים על יעילות הטיפול, ונדון בהוריות מומלצות למתן ה-IVIG. זהו הכשיר יקר: הטיפול בחולה יחיד עשוי להגיע לעשרות אלפי שקלים, ועל כן יש לשקול היטב את מתן ה-IVIG בכל חולה שההוריה לגביו איננה חד-משמעית.

מצבי חסר חיסוני

ההוריה הראשונית למתן IVIG ואשר בה הוכחה יעילות הטיפול מעל לכל ספק, היא במצבי חסר באימונוגלובולינים (Agammaglobulinemia). ברוב החולים הטיפול המקובל הוא מתן 400 מ"ג/ק"ג משקל גוף במשך 5 ימים (בעירוני איטי של 6 שעות ביום – רצוי לא יותר מ-28 ג'א/ביום/כל 3-4 שבועות), וזאת במטרה לשמור על רמת IgG של למעלה מ-500 מ"ג/ד"ל. בחולים עם חסר נוגדנים ראשוני (חסר הקשור בכרומוזום X, תיסמונת היפר-IgM), יש צורך במתן הטיפול למשך כל החיים, בעוד שבחולים עם כשל חיסוני משולב, הטיפול יינתן עד לביצוע השתלת לשד-עצם. מאחר שבילדים עם מחלת האיידס קיים פגם בתגובה לאנטיגנים שונים, קיימת המלצה למתן IVIG [3]. בחולים עם חסר באימונוגלובולינים מישני (כמו לאחר השתלת לשד-עצם, ליקמיה לימפוציטית כרונית – CLL) יש הנחיה למתן IVIG למשך תקופה מוגדרת (למשך כשנה) תוך מעקב אחר תפקוד מערכת החיסון.

ברוב המקרים של חסר סגולי בתת-קבוצה של IgG (פרט ל-IgG1) אין הוריה למתן IVIG, אך ההחלטה תוכרע על-פי השיקול הקליני (התהוות זיהומים קשים, כגון ברוניכאיטיזיות), וכן על-סמך בדיקה תיפקודית של הנוגדנים, כלומר היכולת להגיב כנגד נוגדנים סגוליים (לדוגמה פוליסכרידים). בחולים עם רמת אימונוגלובולינים תקינה, אך עם פגם בייצור הנוגדן הסגולי, יש מקום לניסיון טיפולי למספר חודשים ב-IVIG תוך מעקב אחר התוצאות הקליניות.

במספר עבודות מבוקרות הוכח שאין מקום למתן מונע של-IVIG לפגים למרות רמות ה-IgG הנמוכות שלהם. עדיין לא הוכח סופית האם בפגים מתן IVIG משפר מצב זיהום בחיידקים (4). חסר חיסוני חולף של גיל הילדות (Transient hypogammaglobulinemia of infancy – THI) הוא מצב שכיח אך אינו מצריך מתן IVIG למרות רמות ה-IgG הנמוכות מאחר וילדים אלו מסוגלים לייצר נוגדנים ספציפיים.

מחלות זיהומיות

אלח דם – מאחר שידוע כיום כי ל-IVIG יש השפעות נוספות מעבר להיותו טיפול חלופי לחסר באימונוגלובולינים,

פני למעלה מ-70 שנה הצליח קוץ לפתח שיטה שבה ניתן להפריד בין המרכיבים השונים של הנסיוב. בבדיקה נמצא שהמיקטע הראשון הכיל אלבומין, ואילו מיקטע מספר 2 הכיל את הנוגדנים (אימונוגלובולינים). מתחילת שנות ה-50 של המאה הקודמת החלו במתן אימונוגלובולינים בזריקות לתוך השריר (IgIM) כטיפול בחולים שלקו בחסר מלידה באימונוגלובולינים (Agammaglobulinemia). הדבר הצריך מתן מינון גבוה של החומר בזריקות אשר גרמו סבל רב לחולים. בסוף שנות ה-70 פותח הכשיר שאיפשר מתן האימונוגלובולינים לתוך הווריד (Intravenous gammaglobulin – IVIG).

בהתאם להוראות הרשות האמריקאית לאישור תרופות (FDA), על התכשיר להיות בעל התכונות הבאות: מופק מנסיוב של למעלה מ-10,000 תורמים, על כל תת-הקבוצות של IgG להיכלל בו, על ה-IgG להיות פעיל ובעל התכונות הביולוגיות המוכרות, וכן שזמן מחצית-החיים הביולוגיים של IgG (21 יום) לא ישתנה, יכיל נוגדנים כנגד כל הפתוגנים הידועים ושלא יהיה גורם-סיכון בהעברת מחלה זיהומית (בעיקר נגיפי צהבת B ו-C ו-HIV). בישראל משווק את התכשיר יצרן מקומי שמוצרי עומדים בכל הדרישות. התכשיר לתוך הווריד (IVIG) הוכיח יעילות טיפולית במניעת זיהומים בחולים עם חסר באימונוגלובולינים בהשוואה לטיפול הקודם ב-IgM. כן נמצא שהשפעות-הלוואי של התרופה היו קטנות ביותר [1].

בראשית שנות ה-80, כאשר נבדקו מינונים שונים של IVIG בחולים עם חסר באימונוגלובולינים לצורך השגת תוצאות טיפול מיטביות (חולה עם תיסמונת ויסקוט-אלדרריך-חסר חיסוני ותורמובוציטופניה), נמצא באקראי שמינון גבוה של IVIG סייע לחולים שלקו בתורמובוציטופניה אוטואימונית (ITP) – מחלה אוטואימונית טיפוסית [2]. לאחר שמימצא זה אושר בעבודות נוספות, הוחל בניסיונות טיפול במחלות אחרות בעלות רקע חיסוני ואוטואימוני. בחלקן אכן נמצאה עדות ברורה ליעילות התרופה, בעוד שבאחרות דווח על פרשות חולים ספורים בלבד. מאחר שאלו מחלות שבהן הפתוגנה שונה, התברר שגם מנגנון הפעולה של IVIG מגוון. באופן כללי ניתן לומר של-IVIG שני יישומים עיקריים: האחד כטיפול חלופי למצבים שבהם יש חסר באימונוגלובולינים בין אם הוא ראשוני או מישני. היישום השני נובע מתכונתו של ה-IVIG כמוסת מערכת החיסון (Immunomodulator), כלומר בעל תכונות לשינוי פעילות המערכת החיסונית.

בנייר עמדה זה נדון במחלות עם הוריה ברורה למתן IVIG

* מקורות מטעם: האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, 2005.
Key words: IVIG; Agammaglobulinemia.

מחלות שיגרניות (Rheumatic diseases) ואימונולוגיות

רוב המחקר הבסיסי והקליני באשר להרחבת יעילות הטיפול ב-IVIG בוצע במחלות אלו, אך עדיין אין החלטות ברורות לגבי הטיפול בחלק ניכר מהמחלות. IVIG במינון גבוה נוסה במיגוון נרחב של מחלות, אך רק במיעוטן הוכחה יעילות ברורה. טיפול זה מומלץ לרוב כאשר הטיפולים המקובלים נכשלו. מאחר שאין במצבים אלו פרוטוקול טיפולי אחיד, אופן מתן ה-IVIG שונה בין המחקרים השונים העוסקים אף באותה מחלה. למרות עבודות מרובות שבוצעו הן בדלקת מיפרקים שיגרנית (Rheumatoid arthritis) והן בזאבת אדמנתית מערכתית (SLE), לא הוכחה תמיד יעילות הטיפול ב-IVIG, ועל כן אין הוריה למתן הטיפול בחולים אלו כקו ראשון. ההחלטה על ניסיון טיפולי ב-IVIG נקבעת על-פי שיקול קליני.

א' זאבת אדמנתית מערכתית (Systemic Lupus Erythematosus – SLE) – IVIG מהווה טיפול יעיל ובטוח בחולים הלוקים בזאבת. טיפול זה ניתן ביותר מ-100 חולי זאבת לביטויים שונים הכוללים נפריטיס, תרומבוציטופניה, אנמיה המוליטית אוטואימונית, פנציטופניה, פנימוניטיס, פריקרדיטיס, תפליט צידרי, מיוקרדיטיס, פסיכוזה, ואסקוליטיס ונירופתיה היקפית (11-12). טיפול ב-IVIG בהוריה זו נחשב כטיפול ניסיוני ומחייב אישור ממשרד הבריאות לאחר הסכמה מדעת של החולה (טופס 29ג). הטיפול ניתן במיסגרת אישפוז יום.

הערות לטיפול:

- (1) בחולה אשר אינו מגיב לטיפול מקובל, ניתן להוסיף טיפול ב-IVIG או לתיתו במקום תרופה מדכאת חיסון.
- (2) ניתן לתת IVIG לחולה המסרב לקבל טיפול בתרופות המדכאות את מערכת החיסון, כגון ציקלופוסמיד, בשל השפעות-לוואי קשות.

הוריות-נגד:

- (1) חסר ב-IgA בדם.
- (2) חולה הלוקה בפאראפרוטיאנימיה.
- (3) חולה עם אי-ספיקת כליות.
- (4) חולה קשיש הלוקה במחלה צרברוואסקולרית נרחבת קודמת הנמצא בסיכון מוגבר ללקות באי-ספיקת כליות ובאירוע תסחיפי פקקתי.

ב' פולימיוזיטיס ודרמטומיוזיטיס – פולימיוזיטיס (PM = Polymyositis) ודרמטומיוזיטיס (= Dermatomyositis) הן מחלות דלקתיות המאופיינות בדלקת אנדר-מיוזיאלית ומנגנונים חיסוניים פתולוגיים ייחודיים. הטיפול בהן הוא בעיקרו אמפירי וכולל בעיקר קורטיקוסטרואידים, לעיתים במישלב עם תרופה מדכאת מערכת חיסון, כגון אזאתיופרין, מתוטרקסט, ציקלוספורין ותרופות רבות אחרות. ב-DM קיימות מספר עבודות בלתי-מבוקרות שבהן דווח על תגובה קלינית טובה לטיפול ב-IVIG. התגובה הקלינית לוותה בשיפור במיבנה השריר, בוויסות רמות ציטוקינים ובמולקולות הצמדה, בהשפעה על שיפעול המשלים ובשקיעת Membranolytic attack complex נימיות הדם התוך-שריריות [13]. בעבודה כפולת-סמיות הוכח, כי בחולי DM

כלומר לדוגמה בעל השפעות נוגדות-חיידקים, קיים הגיון במתן IVIG במצבי אחרים. אמנם דווח במספר עבודות על יעילות מסוימת במתן התרופה במצבים אלו, אך עדיין אין עבודות מבוקרות כפולות-סמיות שתוצאותיהן הצליחו לאשש את התצפיות הראשונות, ואין כיום הוריה למתן IVIG במצבי אחרים [5].

ב' HIV – בחולי איידס מבוגרים אין מקום לטיפול ב-IVIG, מאחר שהפגיעה בתאי B מיוערת. לעומת זאת, בילדים דווח על יעילות מתן IVIG למניעת זיהומים. עם זאת, כיום, עקב טיפול אנטיביוטי מונע וכן טיפול אנטי-רטרו-נגיפי, היעילות של תוספת IVIG אינה כה ברורה ועל כן יש לדון בכל מקרה לגופו, לפני מתן IVIG בילדים החולים בתיסמונת הכשל החיסוני הנרכש (איידס) [6].

ג' נגיף פארוו (Parvovirus) – זיהום בנגיף פארוו-B19 הוא לרוב מחלה קלה וחולפת. אם זאת יש לזכור, כי חולים מדוכאי חיסון עלולים ללקות באנמיה קשה שאיננה מגיבה לטיפול שמרני. בחולים אלו נמצא שמתן IVIG עשוי לסייע, ולכן קיימת המלצה למתן IVIG בחולים מדוכאי חיסון הלוקים באנמיה קשה בעקבות זיהום בנגיף זה [7].

ד' מחלת קאואאסקי (Kawasaki) – זוהי מחלה עם אטיולוגיה דלקתית לא ברורה לחלוטין. קרוב לוודאי שזוהי תגובה חיסונית מוגברת למחולל זיהומי כל שהוא המשפעל את המערכת עקב היותו סופר-אנטיגן (Super-antigen). המחלה שכיחה בעיקר בגיל הרך ועד כ-20% מהחולים עלולים לפתח מיפרצות בעורקים הכליליים. טיפול מוקדם, תוך שבוע מתחילת התסמינים, במינון של 1-2 ג'ק"ג משקל גוף, הפחית באופן משמעותי (לפחות מ-5%) את הפגיעה בלב, ולכן קיימת הוריה ברורה למתן IVIG מוקדם ככל האפשר בכל חולה המאובחן כלוקה במחלה [8].

מחלות דם

בתרומבוציטופניה חיסונית (ITP-Immune Thrombocytopenia Purpura) – מחלה השכיחה בילדים – הוכח כי מתן 400 מ"ג/ק"ג משקל גוף במשך 5 ימים מעלה במהירות את מספר תסיות הדם. בעבודות מאוחרות יותר דווח שגם מתן 1 ג'ק"ג במשך יומיים הניב תוצאות דומות, וייתכן שמינון חד-פעמי של 0.8 ג'ק"ג משקל גוף יביא אף הוא לתוצאות המקוות. מאחר ש-ITP היא מחלה החולפת מעצמה ולרוב ללא סיבוכים, אין הוריה לטפל בכל חולה ITP, אלא רק באלו המצויים בסיכון ללקות בסיבוכים קשים, כגון דימומים במוח. לנוכח זאת, ההוריה לטיפול היא רק בחולים עם סימני דימום בריריות ובלחמית, וכן בחולים שיש לנתחם בדחיפות עקב מחלה חדה. בחולים עם ITP כרוני יש מקום לנסות טיפול ב-IVIG לפני ההחלטה על ביצוע כריתת טחול (ספלנקטומיה) [9].

במקרים של ציטופניות (ניטרופניה או אנמיה) על רקע אוטואימוני, מתן IVIG במינון כולל של 2 ג'ק"ג משקל גוף עשוי פעמים רבות לסייע, בעיקר בחולים שהטיפול הראשוני בהם בסטרואידים לא הועיל [10]. יעילות הטיפול במנות גבוהות של IVIG הוכחה גם בהמופיליה נרכשת עקב התפתחות נוגדנים עצמוניים כנגד גורם (פקטור) VIII.

(relapsing), כאשר מספר ההתקפים, צורתם וחומרתם קשורים לפרוגנוזה. ללא טיפול בתרופות כ-50% מהחולים עם מהלך התקפי יעברו תוך כ-10 שנים למהלך מתקדם שניוני, שבו מתהווה נכות ניורולוגית מתקדמת.

הטיפול באימונוגלובולינים בטרשת נפוצה קיים כבר מסוף שנות ה-80. במחקרים מבוקרים הוכח כי הטיפול באימונוגלובולינים מפחית את שיעור ההתקפים וחומרתם בחולי טרשת נפוצה עם מהלך התקפי, וכי לתרופה יעילות הן בהאטת קצב התקדמות המחלה והן בדיכוי הפעילות הדלקתית במוח על-פי מימצאי בדיקות תהודה מגנטית (MRI). מאחר שבמהלך התקפי-לסירוגין של טרשת נפוצה קיימות גם תרופות אימונומודולטוריות אחרות, ההוריות למתן אימונוגלובולינים הן:

- 1) מהלך התקפי של טרשת נפוצה.
- 2) חוסר תגובה לטיפול מוסט מערכת חיסון (אימונומודולטורי) אחר.
- 3) התקופה עד לכניסה להריון, הריון ותקופת מישכב הלידה למניעת התקף לאחר לידה [21].
- 4) בעבודה מבוקרת שפורסמה לאחרונה [22] דווח על יעילות הטיפול באימונוגלובולינים בעת ההתקף הראשון המחשיד לטרשת נפוצה.

הטיפול בטרשת נפוצה נסוג-התקפי ניתן במנת העמסה של 400 מ"ג/ק"ג משקל גוף במשך 5 ימים רצופים (סה"כ 2 ג'ק"ג משקל גוף), ולאחר-מכן מתן עירווי דחף אחת ל-3-4 שבועות, וזאת במטרה לשמור על רמת IgG קבועה בטווח של כ-500 מ"ג/ד"ל.

ב' מיאסתניה גרביס (Myasthenia gravis) — מיאסתניה גרביס היא מחלה אוטואימונית שבה נוגדנים לקולטן לאצטיל-כולין מביאים להתעייפות מהירה ולחולשת שרירים. הטיפול באימונוגלובולינים במיאסתניה גרביס דווח במספר סדרות חולים [23] ובשתי עבודות מבוקרות [24-26], ויעילות הטיפול נקבעה בהתאם לתגובה הקלינית ועל-סמך הירידה בכיל הנוגדנים לקולטן לאצטיל-כולין.

ההמלצות למתן טיפול באימונוגלובולינים הן:

- 1) משבר מיאסתני (Myasthenic crisis).
- 2) החמרה מיאסתנית קשה.
- 3) כאשר אין תגובה לטיפול המקובל בסטרואידים או במדכאי מערכת חיסון.

הטיפול ניתן במינון של 400 מ"ג/ק"ג משקל גוף במשך 3-5 ימים רצופים, ובהתאם למצב החולה ניתנים עירווי דחף אחת ל-4-6 שבועות.

בעבודות נוספות דווח על יעילות הטיפול באימונוגלובולינים גם במצבים נוספים בחולי מיאסתניה גרביס, כמו מתן הטיפול בהחמרות מיאסתניות בדרגה קלה עד בינונית, מתן טיפול במטרה להפחית את מינון הסטרואידים ולפני כריתת הרת (תימוס). יעילות הטיפול לא אושרה במחקרים מבוקרים במצבים אלה.

שטפולו ב-IVIG (במינון 2 ג'ק"ג משקל גוף) לעומת חולים שטפולו באינבו במשך 3 חודשים הודגם שיפור בניקוד המבטא את חוזק השרירים, בתסמינים שריריים-עצביים, ובתפירת ההליטורופית הטיפוסית [14]. הטיפול ב-IVIG עשוי להביא לשיפור ב-DM בכלל, ובייחוד ב-DM עמידה לטיפול בסטרואידים ותרופות מדכאות מערכת חיסון, ומקרים של מעורבות עור קשה ב-DM.

לגבי PM, במספר עבודות בלתי-מבוקרות הודגם שיעור תגובה טובה גבוה יחסית ל-IVIG, אך לא נערכו מחקרים מבוקרים. תגובה טובה ל-IVIG דווחה ב-25 מתוך 35 (71.5%) חולים עם PM לאחר 4 עירווי IVIG [15]. ייתכן ש-IVIG יעיל יותר בחולי PM שכבר מטופלים בסטרואידים או בתרופות מדכאות מערכת חיסון במקביל לטיפול ב-IVIG.

ג' ואסקוליטיס — קבוצת הוואסקוליטיס כוללת קבוצת מחלות מערכתיות המאופיינות בדלקת נימקית של כלי-דם. הטיפול במחלות אלו כולל קורטיקוסטרואידים ותרופות ציטוטוקסיות-מדכאות מערכת חיסון. טיפולים אלו משרים הפוגה במקרים רבים, אך התלקחויות של המחלה שכיחות, בדומה לשכיחות השפעות-הלוואי של הטיפולים. במספר עבודות בלתי-מבוקרות דווח על הטבה במחלת הגרגירומת על-שם וגנר (Wegener's Granulomatosis = WG) בעקבות הטיפול ב-IVIG [16]. בעבודה מבוקרת שבה הושוו תוצאות טיפול ב-IVIG לטיפול באינבו בשתי קבוצות חולים עם ואסקוליטיס ונוגדני ANCA, שיעור התגובה היה גבוה יותר בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת הבקרה (14 לעומת 6 מתוך 17) [17]. גם בוואסקוליטיס על-שם Churg-Strauss מדווח על יעילות IVIG, בעיקר במישלב עם פלסמפרזה [18], או במקרי תגובה חלקית או מועטה לטיפול המקובל בסטרואידים וציקלופוספאמיד [19]. דווח על שיפור בנירופתיה ובמעורבות הלב בוואסקוליטיס זו לאחר הטיפול ב-IVIG [19].

מחלות ניורומוסקולריות

במשך השנים נעשו ניסיונות טיפול ב-IVIG בעשרות מחלות הקשורות למערכת הניורומוסקולריות, אך רק בחלק קטן מהם קיימת הוכחה ברורה ליעילות הטיפול [20]. בתיסמונת גיליאן בארה טיפול ב-1 ג'ק"ג משקל גוף במשך יומיים הוכח כיעיל, וההמלצה היא שכל חולה הלוקה בהפרעה שרירית מתקדמת בעקבות התיסמונת יטופל מיידית ב-IVIG. בדלקת עצבית היקפית כרונית (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) יש הוריה למתן הטיפול באופן קבוע מדי חודש. טיפול ב-IVIG נוסה במחלות נוספות, כגון כיפיון (אפילפסיה) בלתי נשלט של גיל הילדות, אך התוצאות אינן חד-משמעיות. ראוי לציין שהופעת תרופות חדשות רבות בשטח הניורומוסקולרי מקשות על ביצוע עבודות להשוואת יעילות הטיפול ב-IVIG לעומת התרופות החדשות.

א' טרשת נפוצה (Multiple sclerosis) — טרשת נפוצה היא מחלה אוטואימונית הפוגעת במערכת העצבים המרכזית ומובילה לנזק ניורולוגי מתקדם. בשמונים-וחמישה (85%) אחוזים מהחולים מתבטא מהלך המחלה בהתקפים לסירוגין (Remitting-)

הפלות נישנות

מקומו של IVIG בהפלות נישנות שנוי במחלוקת. הטיפול ב-IVIG נעשה בחולים עם תנכ"פ¹ [27] ובהפלות נישנות שאינן מוסברות. תנכ"פ קשורה להפלות אקראיות או נישנות המתרחשות בשליש הראשון של ההריון, מות עובר בשליש השני, רעלת הריון, פיגור בגדילת העובר, או אי-ספיקת השיליה. אך תוצאות רוב המחקרים שנעשו בתנכ"פ תמכו בטיפול בתיסמונת בכך שהגדילו את שיעור הלידות שבהן נולד עובר חי, אך יחד עם זאת, במחקרים התעלמו החוקרים מסיבוכי הריון מאוחר, משום ששיעור אובדני ההריון בתיסמונת זו גבוה. מכיוון שנוגדי-קרישה הובילו לשיעור לידות של 80%, הם נחשבים כיום לטיפול המועדף. מאידך, טיפול בנוגדי-קרישה אינו מפחית את שיעור סיבוכי ההריון המאוחר. IVIG מדכא את ייצור ופעילות הנוגדנים כנגד-פוספוליפידים, ומוריד את כיל הנוגדן לקרדיוליפין [28]. רכיב ה-F(ab)' של ה-IVIG מונע את קשירתו של נוגדן האנטיקורדיוליפין לקרדיוליפין ומדכא פעילות של נוגדן-קרישה זאבתי [29]. בהשוואת יעילות IVIG לנוגדי-קרישה ב-APS לא נמצא ל-IVIG יתרון על-פני נוגדי-קרישה כאשר הטיפול ניתן באופן ראשוני [30,29]. למרות זאת, בשני דיווחים אלו ובסקירת הסיפור דווח על ירידה משמעותית בשיעור ההתרחשות של פיגור בגדילת העובר, לידה מוקדמת, רעלת הריון וסוכרת הריון לאחר טיפול ב-IVIG. לכן יש להניח ש-IVIG אינו מומלץ כטיפול ראשוני בתנכ"פ, אך ככל הנראה יש לו מקום כטיפול בחולות שאינן מגיבות לטיפול בנוגדי-קרישה או חולות שלקו בסיבוכים מאוחרים של הריון.

בחלק מן המחקרים שנעשו בנושא הפלות נישנות בלתי מוסברות, נמנעה האפשרות להדגים את מידת היעילות של IVIG עקב מיבנה המחקר. בשני מחקרים [31] נכללו נשים עם שתי הפלות שבהן שיעור לידות החזוי הוא 80% ללא טיפול, בשיעור לידה חזוי כה גבוה, אי אפשר למדוד את מידת ההשפעה של כל טיפול. שלושים אחוזים (30%) מההפלות הנישנות מתרחשות עקב סטיות כרומוזומיות בעובר, והטיפול בנוגדנים אינו משפיע עליהן. סטיות כרומוזומיות בעובר עיוותו את תוצאות המחקר ולא הובאו בחשבון באף ניסוי של IVIG [32]. לעומת זאת, כאשר נלקחות תת-קבוצות של נשים עם סיכוי נמוך ללדת, התמונה משתנה. דווח על מחקר של IVIG בנשים עם ארבע הפלות או יותר, כאשר שיעור הלידה החזוי במקרים אלו הוא רק 40% והטיפול ב-IVIG היה יעיל כבנשים עם הפלות מישניות (לפחות לידה אחת, ולאחריה מספר הפלות) [33]. בבדיקת ההשפעה של ה-IVIG בנשים עם 5 הפלות לפחות, שבהם שיעור הלידה החזוי הוא רק 30%, נמצאה עלייה של 16% בסיכוי ללדת [34]. בטיפול בנשים עם הפלות נישנות ותכונות אוטואימוניות (נוגדנים כנגד פוספוליפידים, נוגדנים כנגד מרכיבי בלוטת-התריס, נוגדנים כנגד מרכיבי הגרעין ומספר תאי NK יותר גבוה), מצבים עם חיזוי שיעור ילודה נמוך, נמצא ששיעור הלידות גדל ל-95% לאחר טיפול ב-IVIG [35].

לסיכום, IVIG אינו טיפול מומלץ כטיפול ראשוני בנשים עם שתיים או שלוש הפלות, יחד-עם-זאת, יש מקום לטיפול זה בנשים

עם מספר רב יותר של הפלות (מומלץ 5 הפלות או יותר) אשר אינן מגיבות לטיפולים אחרים.

מחלות עור

מאחר שקיימות מספר מחלות עור אשר מקורן בהפרעה בוויסות האימונולוגי, והטיפול המקובל הוא בעל השפעות-לוואי ניכרות, נעשו ניסיונות טיפוליים ב-IVIG [36]. בקבוצת המחלות המאופיינות על-ידי שלפוחיות בעור על רקע אוטואימוני, שהמובילה היא פמפיגוס וולגריס (Pemphigus vulgaris), נמצא שבחלק מהחולים אכן חל שיפור במצבם והייתה ירידה בצורך בטיפול בסטרואידים באופן מערכתי. היות שזוהי מחלה קשה ונדירה, לא נעשו עד היום עבודות מבוקרות, אולם קיימים דיווחים רבים בסיפורות על יעילות הטיפול במחלה. ברוב העבודות נמצא, כי הטיפול יעיל בעיקר בתחילתו, אולם ייתכן כי מתן נישנה של התרופה מביא לירידה ביעילותו.

נכון להיום, התרופה אינה נחשבת כתרופת הקו הראשון, אך יש מקום למתן IVIG במצבים הבאים:

- 1) כישלון בטיפול בסטרואידים באופן מערכתי במישלב עם תרופות אדג'ובנטיות.
- 2) מחלה עם מהלך מהיר והרסני.
- 3) השפעות-לוואי קשות לטיפולים המקובלים.

IVIG נוסה גם במחלות עור נוספות, כגון דלקת אטופית של העור, במקרים של קרחת סגלגלה (Alopecia areata), נמק אפידרמי רעלני (Toxic epidermal necrosis) ועוד, אולם יעילותו לא הוכחה במצבים אלו.

השפעות-לוואי

אין טיפול הנעדר השפעות-לוואי; לפיכך, אלו קיימות גם בטיפול ב-IVIG, למרות שהן בדרך-כלל קלות והפיכות. השפעות-לוואי מיידיות יכולות לכלול כאבי-ראש, חולשה, חום, כאבי שרירים, קוצר נשימה, בחילות והקאות, שינויי לחץ-דם ולעיתים נדירות תגובה אנפילקטית, בעיקר בחולים עם חסר מוחלט ב-IgA [37]. דווח גם על דלקת שאינה-אילחית של עוצבת המוח (Aseptic meningitis). השפעות-הלוואי הללו נקשרו למתן מהיר של התרופה ברבים מהחולים, ולכן הפחתת קצב מתן העירוי מביאה בדרך-כלל לשיפור מהיר בהרגשת החולה. במקרים שבהם השפעות-הלוואי נישנות ניתן גם לטפל בתרופות נוגדות-דלקת לפני התחלת הטיפול.

השפעות-לוואי מאוחרות כוללות פגיעה בתיפקוד הכליות, קרישת-יתר ופקקת, השפעות המטולוגיות ופגיעה בעור. הפגיעה בכליות מתאפיינת באי-ספיקת כליות חדה שנגרמת במרבית המקרים עקב פגיעה אבוביתית (סוכרית) (Sucrose nephropathy), המהווה ממש בחלק על-ידי הסוכרזיה (IVIG). אף כי אי-ספיקת הכליות עלולה להיות חמורה ולהצריך טיפול בדיאליזה, הרי שבמרבית החולים היא הפיכה [38]. טיפול בתכשיר המומס במלטוזה אינו כרוך בסיכון מוגבר לפגיעה בכליות בעקבות מתן IVIG. לגבי הנטייה לקרישת-יתר, קיימות מספר פרשות חולים וסדרות חולים שלקו בביטויים פקקתיים-תסחיפיים (Thromboembolic) במהלך הטיפול ב-IVIG

¹ תנכ"פ – תיסמונת נוגדנים כנגד פוספוליפידים (APS).

- (3) מתן IVIG במינון 2 ג'ק"ג משקל גוף מחולק ל-5 ימים (או 400 מ"ג/ק"ג משקל גוף ליום במשך 5 ימים). לא מומלץ לעבור סך-הכל של 40 ג'ק"ג/יום.
(4) הזלפה איטית ואחידה במשך 6-8 שעות.

הערות נוספות:

- (1) אפשר לתת IVIG לאישה בהריון.
(2) יש להימנע מקבלת חיסונים המורכבים מנגיפים חיים.

מנגוני פעילות של IVIG

ל-IVIG מנגוני פעילות מרובים. חלקם ברורים מאליהם כמו במקרים של חסר חיסוני בהם הזלפת IVIG מעלה את ריכוז הנוגדנים הנמוך ומונעת זיהומים. ל-IVIG מספר רב של מנגונים מוסתי מערכת חיסון האחראיים כל אחד ובמישלב ביניהם להשפעה המיטיבה במחלות דלקתיות ואוטואימוניות. המנגונים הללו כוללים [40] חסימת הקולטנים ל- Fe , ניטרול נוגדנים פתוגניים על-ידי נוגדי-אידיויטיפים, השפעה על מוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס) במנגון Fas על-ידי נוגדנים אגוניסטיים ואנטגוניסטיים ל- Fas , ויסות הפרשת ציטוקינים, ויסות מרכיבי מערכת המשלים, דיכוי פעילות תאי ה-Natural killer, ויסות האנזים מטריקס מטאלופרוטאינזה-9, דיכוי שיפעול NF-kappa-b, עצירת מעגל התא בשלב G1, ירידה בגיוס הליקוציטים לאתרי דלקת, ויסות העירור החיסוני על-ידי תאי T, ויסות פעילות התאים הדנדריטים, ועלייה בקצב הקטבוליזם של נוגדנים ובכלל זה נוגדנים עצמיים. במחלות השונות נודעת חשיבות יתרה למנגונים מסוימים של פעילות ה-IVIG על-פני מנגונים אחרים. דוגמה בולטת היא יכולתו של ה-IVIG המועשר נוגדי-אידיויטיפים לנוגדני דנ"א לווסת מנגון מחקרי של זאבת בריכוזי IVIG נמוכים מאוד וביעילות גבוהה.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. Roifman CM, Levinson H & Gelfand EW, High dose versus low dose IVIG in hypogammaglobulinemia and lung disease. *Lancet*, 1987; I: 1075-7.
2. Imbach P, High dose IVIG for idiopathic thrombocytopenia purpura. *Lancet*, 1981; I: 1228-31.
3. Sacher RA, Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: S139-S146.
4. Fanaroff AA, A controlled trail of IVIG to reduce mosocomial infection in very low birth weight infants. *N Eng J Med*, 1994; 330: 1107-13.
5. Pilz G, Early sepsis treatment with IVIG. *Chest*, 1994; 105: 76-82.
6. Pahwa S, Immune defects in pediatric AIDS, their pathogenesis and role of immunotherapy. *Crit Care Med*, 1990; 18: S138-S143.
7. Moudgil A, Parvovirus B 19 infection related complication in renal transplant recipients: treatment with IVIG. *Transfus Med*, 1997; 64: 1847-50.
8. Burns JC, IVIG treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr If Dis J*, 1998; 1: 1144-8.

או לאחריו. במרבית מהמקרים המדווחים, למטופלים שלקו בהשפעות-לוואי אלו היו גורמי-סיכון קרדיו-ואסקולריים (יתר-לחץ-דם, דיסליפידמיה, עישון, סוכרת), אירועים פקקתיים-תסחיפיים בעבר, וגיל מבוגר. מינון גבוה יותר של IVIG וקצב עירוי מהיר של התכשיר דווחו אף הם במרבית החולים. לכן, באוכלוסיות שצוינו יש לנקוט מישנה זהירות לגבי הטיפול ב-IVIG הכולל קיום הצדקה מוחלטת לטיפול, טיפול במינון הנמוך ובקצב איטי [39]. השפעות-הלוואי ההמטולוגיות כוללות ניטרופניה ואנמיה המוליטית אוטואימונית שהן בדרך-כלל קלות וחולפות. במצבים קשים ניתן לטפל בקורטיקוסטרואידים. השפעות-הלוואי בעור בעקבות מתן IVIG מגוונות וכוללות תיפרחת חרלתית (אורטיקריה) חולפת, פטכינות, נשירת שיער ואפידרמוליזיס בולוזה. הפסקת מתן הטיפול גורמת במרבית המקרים להטבה בסימנים.

לסיכום, השפעות-הלוואי לטיפול ב-IVIG אינן שכיחות, ברובן קלות וחולפות עם הפסקת הטיפול. חשוב לזכור כי מטופל אשר פיתח השפעות-לוואי בעקבות טיפול ב-IVIG מצוי בסיכון גבוה יותר להישנות השפעות-הלוואי בסדרות הטיפול הבאים ב-IVIG, ולכן מומלץ לנקוט מישנה זהירות בחולה כזה, להפחית את מינון וקצב העירוי במידת האפשר.

דרך מתן IVIG

יש לשקול את התועלת כנגד הסיכון להשפעות-לוואי אפשריות, הכוללות אי-ספיקת כליות חדה ותופעות פקקתיות-תסחיפיות (Thromboembolic events) כגון אירוע במוח, אירוע בלב, פקקת בוורידים ופקקת בעורקים. מומלץ להימנע מתמיסת IVIG המכילות סוכרוזה (Sucrose) הכרוך בשכיחות גבוהה יותר של אי-ספיקת כליות חדה משנית לדירורז אוסמוטית (Osmotic diuresis) [38]. מטופלים שלקו בעבר בתופעות פקקתיות-תסחיפיות, מרותקי מיטה, אנשים עם טרשת עורקים מתקדמת, עם צמיגות דם מוגברת, נמצאים בסיכון גבוה להשפעות-לוואי פקקתיות-תסחיפיות [39].

נודעת חשיבות רבה למתן איטי של עירוי IVIG למניעת תופעות פקקתיות-תסחיפיות. מתן IVIG מחייב עירוי מבוקר במכשיר (IVAC). מינון IVIG הוא בדרך-כלל 2 ג'ק"ג משקל גוף לסידרת טיפול (5 ימים). כל יום המטופל יכול לקבל כ-25-28 גרם במשך לא פחות מ-6-8 שעות. לדוגמה, מטופל בעל 60 ק"ג משקל גוף צריך לקבל 120 גרם IVIG במשך 5 ימים, 24 ג'ק"ג/יום, 3 ג'ב/שעה במשך שמונה שעות כל יום. בהנחה שתמיסת IVIG היא בריכוז של 5% יש לערות למטופל זה 60 מ"ל בשעה במשך שמונה שעות. במכשיר IVAC של 60 טיפות ל"מ, קצב העירוי יהיה 60 טיפות לדקה.

פרוטוקול מומלץ למתן אימונוגלובולינים דרך הווריד במבוגרים:

- (1) מדידת לחץ-דם, דופק, וחום חד-פעמי לפני תחילת הטיפול.
- (2) מתן הידרוקורטיזון במינון 200 מ"ג דרך הווריד חד-פעמי לפני תחילת הטיפול ביום הראשון בלבד.

9. *George JN*, Idiopathic thrombocytopenia purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*, 1996; 88: 3-43.
10. *Kazatchikine MD & Kaveri SV*, Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with IVIG. *N Eng J Med*, 2001; 345: 747-55.
11. *Sherer Y, Levy Y, Langevitz P & al*, Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology*, 2001; 62: 133-7.
12. *Levy Y, Sherer Y, Ahmed A & al*, A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin – clinical and serologic response. *Lupus*, 1999; 8: 705-712.
13. *Brownell AK*, Intravenous immune globulin for dermatomyositis. *N Engl J Med*, 1994; 330: 1392-3.
14. *Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM & al*, A controlled trial of high dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1993-2000.
15. *Cherin P, Pelletier S, Teixeira A & al*, Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic refractory polymyositis: an open study with 35 adult patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 467-74.
16. *Levy Y, Sherer Y, George J & al*, Serologic and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999; 119: 231-8.
17. *Jayne DR, Chapel H, Adu D & al*, Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*, 2000; 93: 433-9.
18. *Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G & al*, Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 1649-54.
19. *Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H & al*, Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004; 92: 80-7.
20. *Latov N*, Use of IVIG in neuroimmunologic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2001; 108: S126-132.
21. *Achiron A, Kishner I, Dolev M & al*, Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2004; 251: 1133-7.
22. *Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I & al*, Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol*, 2004; 61: 1515-20.
23. *Achiron A, Barak Y, Miron S & Sarova-Pinhas I*, Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2000; 23: 551-55.
24. *Gajdos P, Chevret S, Clair B & al*, Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*, 1997; 41: 789-96.
25. *Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I & Vorstrup S*, Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*, 2001; 25: 967-73.
26. *Gajdos P, Chevret S & Toyka K*, Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD002277.
27. *Sherer Y, Levy Y & Shoenfeld Y*, Intravenous immunoglobulin therapy in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, 2000; 39: 421-6.
28. *Kwak JY, Quilty EA, Gilman-Sachs A & al*, Intravenous immunoglobulin infusion therapy in women with recurrent spontaneous abortions of immune etiologies. *J Reprod Immunol*, 1995; 28: 175-88.
29. *Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H & al*, Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*, 2001; 45: 174-79.
30. *Branch DW, Peaceman AM, Druzin M & al*, A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 122-7.
31. *Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E & Wu V*, Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Reprod Immunol*, 1998; 39: 82-8.
32. *Scott JR*, Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD000112.
33. *Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A & Husth M*, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 2002; 17: 809-816.
34. *Carp HJA, Toder V, Gazit E & al*, Further experience with intravenous immunoglobulin in women with recurrent miscarriage and a poor prognosis. *Am J Reprod Immunol*, 2001; 46: 268-73.
35. *Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN & al*, Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril*, 2000; 73: 536-40.
36. *Ahmed AR*, Consensus statement on the use of IVIG therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1051-7.
37. *Brennan VM*, Prospective audit of adverse reaction occurring in 459 primary antibody deficient patients receiving IVIG. *Clin Exp Immunol*, 2003; 133: 247-51.
38. *Orbach H, Tishler M & Shoenfeld Y*, IVIG and the kidney – A two end sword. *Sem Arth Rheumat*, 2004; 34: 593-601.
39. *Katz U & Shoenfeld Y*, Review: Intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus (In press)*.
40. *Sapir T, Blank M & Shoenfeld Y*, Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins as a treatment for autoimmune diseases, cancer, and recurrent pregnancy loss. *Ann N Y Acad Sci*, 2005; 1051: 743-78.