REVIEW ARTICLE

Uses of Antibody Therapy for Bacterial Infection

Korawuth Punareewattana[1]

Abstract

Antibiotic resistances of several clinically-important bacteria have led scientists to find new drugs or methods of treatment. Antibody therapy is among these new methods with promising value. Mechanisms of action are well-known and opsonization is the major mechanism for bacterial clearance. Two types of antibodies, polyclonal and monoclonal antibodies, can be used with different advantages and disadvantages, and their effectiveness have been demonstrated both in human and veterinary medicine. Safety of these antibodies, nowadays, is much safer than before based on production technology. Besides, these antibodies are very stable and can be stored for a long period of time. However, availability and cost can limit their usage compare to antibiotics, therefore, their indications will include only those serious infection with antibiotic-resistant bacteria and some other special conditions.

KKU Vet J. 2011;21(1):78-86. http://vmj.kku.ac.th/

Keywords: Antibiotic resistance; Antibody therapy; Bacterial infection

[1]Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Khon Kaen University 40002
Corresponding author E-mail: korawut@kku.ac.th

การใช้ antibody therapy สำหรับโรคติดเชื้อแบคทีเรีย

กรวุธ พันธ์อารีวัฒนา[1]

บทคัดย่อ

การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียที่มีความสำคัญทางการแพทย์หลายชนิด เป็นผลให้นักวิทยาศาสตร์ต้องค้นคว้าหายาใหม่ หรือวิธีการใหม่สำหรับการรักษา การรักษาด้วยแอนติบอดี้ เป็นหนึ่งในวิธีการใหม่ที่ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าสนใจ กลไกการออกฤทธิ์เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้ว โดย opsonization เป็นวิธีการหลักที่ใช้ในการกำจัดแบคทีเรีย antibodies ที่นำมาใช้ มี 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ polyclonal และ monoclonal antibodies ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในคุณสมบัติทั้งด้านดีและด้านเสีย และได้มีการพิสูจน์ประสิทธิภาพในการใช้แล้วทั้งในทางการแพทย์และสัตวแพทย์ ความปลอดภัยในการใช้ในปัจจุบันได้รับการพัฒนาจนค่อนข้างปลอดภัยจากผลของความก้าวหน้าในเทคโนโลยีการผลิต นอกจากนี้ มันยังค่อนข้างมีความคงตัว และสามารถเก็บรักษาได้ยาวนาน อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดของผลิตภัณฑ์ที่มีให้ใช้ และด้านราคา เมื่อเทียบกับยาปฏิชีวนะ ทำให้ข้อบ่งใช้จำกัดอยู่เฉพาะในกรณีการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ และในบางกรณีที่มีความจำเป็นพิเศษเท่านั้น

วารสารสัตวแพทยศาสตร์ มข. 2554;21(1):78-86. http://vmj.kku.ac.th/

คำสำคัญ: การดื้อยาปฏิชีวนะ, การรักษาด้วยแอนติบอดี้, การติดเชื้อแบคทีเรีย

[1]ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

ผู้เขียนที่ให้การติดต่อ E-mail: korawut@kku.ac.th

บทนำ

การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรีย จัดเป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์ โดยเฉพาะในเชื้อก่อโรคร้ายแรงหลายชนิด ที่สำคัญ ได้แก่ *Mycobacterium tuberculosis*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistant enterococci (VRE), และ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นต้น [1] เป็นผลให้มีความพยายามในการค้นคว้าวิจัยหายาชนิดใหม่ [2] กลุ่มใหม่ [3-8] รวมทั้งวิธีการอื่นๆ ที่นอกเหนือจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ทางเลือกหนึ่งที่ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าสนใจ คือ การใช้ antibody therapy [9] หรือการรักษาด้วยการใช้สารภูมิคุ้มกันแอนติบอดี้ ซึ่งจัดเป็นวิธีการหนึ่งในหลายวิธีของภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) [10-11] และการนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียนี้ ถือเป็นหนึ่งในประโยชน์หลายด้านของภูมิคุ้มกันบำบัดเช่นกัน [9,12-14] โดยในรายละเอียดต่างๆ ของภูมิคุ้มกันบำบัดจะไม่ขอกล่าวในที่นี้

การใช้ antibody therapy สำหรับเป็นทางเลือกในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะนั้น เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกใช้ อาจพิจารณาเกี่ยวกับ antibody therapy ในประเด็นต่างๆ ต่อไปนี้ คือ กลไกการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย ชนิดของ antibodies ประสิทธิภาพของการใช้ ความปลอดภัย และการเก็บรักษา

กลไกของ antibody therapy ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย

Antibodies กำจัดเชื้อโรคประเภทต่างๆ โดยอาศัยกลไกที่หลากหลาย เช่น agglutination, trapping in mucus, inhibition of attachment, opsonization, neutralization of toxin, complement activation, ADCC of infected cells และ phagocytosis via Fc receptor [15] ซึ่งในกรณีของเชื้อแบคทีเรียนั้น กลไกหลัก คือ opsonization ที่ทำให้เกิดกระบวนการ opsono-phagocytosis แล้วช่วยเร่งให้เกิดกระบวนการ bacterial clearance นอกจากนี้ กลไกอื่นๆที่มีความสำคัญในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ การป้องกันการ attachment ของแบคทีเรียต่อเยื่อเมือก และการเกิด neutralization ต่อ bacterial toxins ต่างๆ [16]

กลไกดังกล่าวข้างต้น อาจทำให้สามารถแยกประเภทของ antibody therapy ออกเป็น 2 ประเภท คือ แบบโดยตรง กับโดยอ้อม ซึ่งสำหรับแบบโดยตรงนั้น คือการมุ่งเป้าหมายไปที่ส่วนประกอบต่างๆ ของ bacterial cell surfaces ใช้กลไกกำจัดในลักษณะ opsonisation ส่วนแบบโดยอ้อมนั้น หมายถึงการมุ่งเป้าหมายไปที่ virulence factors ต่างๆ ที่หลั่งออกมาจากเซลล์แบคทีเรีย เช่น pigments, proteases, toxins แล้วใช้กลไกของการ neutralization ในการทำลายสารเหล่านั้นและลดความรุนแรงของการเกิดโรคได้ [1]

ชนิดของ antibodies สำหรับ antibody therapy

Antibodies ที่นำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ คือ polyclonal antibodies และ monoclonal antibodies (mAb) โดย polyclonal antibodies นั้น ครอบคลุมถึงผลิตภัณฑ์ของ antibodies ที่มี immunoglobulins ที่จำเพาะต่อ antigen หลากหลายชนิด โดยตัวอย่างของ polyclonal antibodies ได้แก่ hyperimmune serum, intravenous immunoglobulins (IVIG) ที่ส่วนใหญ่ได้มาจากการบริจาคเลือดของคนหรือสัตว์ที่ผ่านการสร้างภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติหรือการฉีดวัคซีน แล้วนำมาผ่านกระบวนการแยกส่วนที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ยังอาจได้มาจากการผสมกันของ monoclonal antibodies อีกด้วย ส่วน monoclonal antibodies เป็น ผลิตภัณฑ์ที่มีความจำเพาะต่อ antigen ชนิดเดียว ดังนั้นแหล่งที่มาจึงเกิดจากการผลิตในห้องปฏิบัติการ [16] การเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ทั้งสองชนิดนี้ อาจพิจารณาจากข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกันไป ต่อไปนี้

Polyclonal antibodies เป็นชนิดแรกที่มีการนำมาใช้ เนื่องจากหาได้ง่าย และการผลิต mono-

clonal antibodies เกิดขึ้นภายหลัง ข้อดีของ polyclonal antibodies นอกจากการได้มาที่ง่ายกว่าแล้ว ยังมีข้อดีที่สำคัญคือ สามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อโรคได้หลายชนิด หรือ broad-spectrum activities นอกจากนี้ การออกฤทธิ์กับเชื้อชนิดหนึ่ง มันยังอาจจับ epitopes หลายตำแหน่งในเวลาเดียวกันได้อีกด้วย [16] สำหรับข้อเสียของ polyclonal antibodies นั้น ที่สำคัญ ได้แก่ ผลเสียที่อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไต และอาจทำให้เกิด anaphylactic reactions [17] นอกจากนี้ ยังมีข้อเสียในแง่ของคุณภาพและการใช้ ได้แก่ การที่ต้องตรวจโรคผู้บริจาค (pre-screened) ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูง ความไม่สม่ำเสมอของคุณภาพของผลิตภัณฑ์ การที่อาจมีเชื้อโรคปนเปื้อน และการที่ต้องใช้ปริมาณที่ค่อนข้างมากในการรักษา เป็นต้น [16]

Monoclonal antibodies เป็นชนิดที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ของ polyclonal antibodies ข้อดีที่สำคัญได้แก่ การมีความจำเพาะสูง การมีความเป็นพิษต่ำ การที่สามารถทำการปรับปรุงคุณภาพได้ง่าย การมีคุณภาพที่คงที่ของผลิตภัณฑ์ การไม่มีเชื้อโรคปนเปื้อน การที่สามารถผลิตออกมาในปริมาณมากได้ และการใช้ในปริมาณน้อยเนื่องจากมีความเข้มข้นสูง เป็นต้น สำหรับข้อเสียของ monoclonal antibodies ได้แก่ ขอบเขตการออกฤทธิ์ที่แคบอันเนื่องมาจากความจำเพาะต่อ antigen ชนิดเดียว ทำให้ต้องการการวินิจฉัยที่แม่นยำมาก และโอกาสของการใช้ไม่ได้ผลอาจเกิดขึ้นได้ อันเนื่องมาจากการเกิด mutation ของ epitope เป้าหมาย แล้วมันไม่สามารถจดจำได้ [16] นอกจากนี้ ในแง่ของการพัฒนา monoclonal antibodies นั้น antigen เป้าหมายที่เลือกมาใช้จะต้องมีความสำคัญ ซึ่งเมื่อ antibodies เข้าจับแล้ว จะต้องเกิดผลในลักษณะที่ทำให้กระบวนการของโรคหยุดลงได้ ดังนั้น การเลือกหาชนิดของ antigen ที่เหมาะสมจึงเป็นขั้นตอนที่ค่อนข้างสำคัญของการศึกษาวิจัยในปัจจุบัน

ประสิทธิภาพของการใช้ polyclonal antibodies

Polyclonal antibodies ที่นำมาใช้ในทางคลินิค อาจจำแนกตามแหล่งที่มา เป็นชนิด animal-derived และ human-derived และอาจจำแนกตามคุณสมบัติได้อย่างน้อย 5 ชนิด คือ 1) pool polyclonal antibodies ซึ่งเป็น fractionated plasma products จากเลือดบริจาคที่เอามารวมกัน ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญก็คือ intravenous immunoglobulin (IVIG) ซึ่งมักนำไปใช้ในลักษณะทดแทนกับกรณีของ antibody deficiency และใช้รักษาโรคภูมิแพ้ต่างๆ 2) hyperimmune polyclonal antibodies ที่มี high titers จำเพาะต่อ antigen บางชนิด นิยมใช้ในกรณีฉุกเฉินของการติดเชื้อ 3) monoclonal antibody cocktails เป็นชนิดที่นำมา monoclonal antibodies หลายชนิดมาผสมรวมกันตามความจำเพาะต่อ antigen ที่ต้องการ 4) antigen-specific recombinant polyclonal antibodies อาจจัดเป็น next generation ที่อาศัยความก้าวหน้าทาง molecular biology ใช้ mammalian cell culture ในการผลิต recombinant human antibodies และ 5) transgenic polyclonal antibodies ซึ่งอาศัย transgenic technology ในการทำให้สัตว์เช่นโคสามารถสังเคราะห์ antibodies ของคนเป็นปริมาณมาก [18]

ประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียของ polyclonal antibodies ในทางการแพทย์ อาจแสดงได้ด้วยการศึกษาของ Kelly [19] ที่ใช้ antistaphylococcal hyperimmune plasma (ASP) และ immunoglobulins (ASIG) ในการรักษาการติดเชื้อ Staphylococcus aureus ที่ดื้อยาปฏิชีวนะในประเทศรัสเซีย ASP และ ASIG ผลิตมาจากการฉีดวัคซีนที่ทำมาจาก staphylococcal exotoxins ให้อาสาสมัคร 3 ครั้งห่างกัน 7 วัน และเก็บเลือดในวันที่ 21 ซึ่งจะได้ค่าเฉลี่ยของ anti-α-toxin titer ประมาณ 12.7 IU/ml เมื่อผ่านกระบวนการผลิตแล้ว นำไปใช้รักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยกรณีต่างๆ โดยการใช้ ASP ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ ASIG ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุกวันหรือวันเว้นวัน เป็นเวลา 5-6 วัน แล้วแต่ความรุนแรงของโรค ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแล้ว การใช้ ASP และ ASIG ให้ผลการรักษาที่ดีมาก

สำหรับในทางสัตวแพทย์มีการศึกษาการใช้ polyclonal antibodies รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียในสัตว์ชนิดต่างๆ ได้แก่ ม้า [20,21] โค [22,23] สุกร [24] และปลา [25] เป็นต้น โดยการศึกษาในม้านั้น Caston และคณะ [20] ทดลองใช้ hyperimmune plasma ในลูกม้าเกิดใหม่เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Rhodococcus equi* ซึ่งทำให้เกิดโรคปอดบวม พบว่าถึงแม้ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ แต่สามารถลดระดับความรุนแรงได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนการศึกษาในโค McBeath [22] ทดลองใช้ polyvalent hyperimmune serum ฉีดเข้าหลอดเลือด ในการป้องกันการเกิด colisepticeamia ในลูกโค พบว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคได้ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาการใช้ hyperimmune plasma โดย Selim และคณะ [23] ซึ่งศึกษาในลักษณะของ prospective double-blind clinical trial พบว่า hyperimmune plasma ที่พวกเขาใช้ในการศึกษาไม่สามารถป้องกันการป่วยและการตายของลูกโคจากเชื้อ *E. coli* ได้ สำหรับการศึกษาในสุกรนั้น Andresen และ Tegtmeier [24] ได้แสดงผลสำเร็จของการใช้ horse antiserum ที่ต้านเชื้อ *Streptococcus suis* serotype 2 ป้องกันการติดเชื้อในสุกร โดยการฉีด antiserum เข้ากล้ามเนื้อของสุกร 1 วันก่อนการฉีดเชื้อแบคทีเรียเข้าร่างกายเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดโรค สำหรับการศึกษาในปลา โดย Pasnik และคณะ [25] มีลักษณะการศึกษาเช่นเดียวกับสัตว์อื่นๆ คือ ทดลองในเชิงป้องกัน โดยผลิต antiserum ต่อต้านเชื้อ *Streptococcus agalactiae* แล้วฉีดให้กับปลาทดลองก่อนการฉีดเชื้อตามเข้าไปภายหลัง พบว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อได้

ประสิทธิภาพของการใช้ monoclonal antibodies

ผลิตภัณฑ์ antibodies จำนวนมากที่มุ่งหมายในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในปัจจุบัน เป็นชนิดmonoclonal antibodies ซึ่งตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่กำลังอยู่ในกระบวนการศึกษาทางคลินิกระยะต่างๆ ได้แก่ Pagibaximab ซึ่งเป็น chimeric IgG1k สำหรับต้านเชื้อ *Staphylococcus*, Aurexis ซึ่งเป็น humanized IgG1k สำหรับต้านเชื้อ *Staphylococcus*, ABthrax ซึ่งเป็น recombinant human IgG1l สำหรับต้านเชื้อ B*acillus anthracis* และ KBPA101 ซึ่งเป็น human monoclonal IgM สำหรับต้านเชื้อ

Pseudomonas aeruginosa เป็นต้น [1]

ประสิทธิภาพของ monoclonal antibodies เหล่านี้ อาจมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของ antigen เป้าหมายที่เป็นส่วนประกอบของเชื้อแบคทีเรียที่ผู้ผลิตเลือกใช้ เป้าหมายเหล่านั้น ได้แก่ capsular targets, cell wall targets และ membrane targets เป็นต้น [26] โดยลักษณะสำคัญของ monoclonal antibodies ที่ต้องการ คือสามารถที่จะออกฤทธิ์ครอบคลุมทุก species ของเชื้อในกลุ่มนั้นๆ ได้ [16]

Pagibaximab เป็นตัวอย่างของ monoclonal antibodies ที่มีเป้าหมายคือ lipoteichoic acid (LTA) ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญบนผนังเซลล์ของเชื้อ staphylococci ทุกชนิด การศึกษาในหนูทดลอง พบว่ามี 80% protection ต่อต้านการฉีดเชื้อ *S. aureus* ในระดับที่ทำให้ตายได้ [26] และในการศึกษา phase I/II clinical trials โดย Weisman และคณะ [27] ในเด็กแรกคลอดที่มีน้ำหนักต่ำกว่าปกติ พบว่า Pagibaximab ไม่มีคุณสมบัติ immunogenic สามารถ opsonization เชื้อ *Staphylococcus* ได้ดี และสามารถลดอัตราการเกิด bacteremia

Aurexis เป็นตัวอย่างของ monoclonal antibodies ที่มีเป้าหมายคือ Staphylococcus clumping factor A (ClfA) ทดสอบประสิทธิภาพในหนูทดลอง พบว่าสามารถป้องกันอันตรายจากการฉีดเชื้อ *S. aureus* ในระดับที่ทำให้ตายได้ เช่นเดียวกับ Pagibaximab [26] และในการศึกษาระดับ phase II clinical trial โดย Weems และคณะ [28] ที่ทดสอบการใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ vancomycin ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ มีผลข้างเคียงน้อย และ monoclonal antibodies มีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายอย่างน้อย 18 วัน

ความปลอดภัยของการใช้ antibodies

ปัญหาของการใช้ antibodies หลักๆ แล้วมีอยู่ 2 ประการคือ 1) ผลเสียที่สืบเนื่องมาจากการใช้ antibodies ได้แก่ adverse reactions จากการเกิด immune complexes ซึ่งจะค่อนข้างมีความเสี่ยงสูงในช่วงต้นของการรักษา นอกจากนี้ side effects ก็อาจเกิดขึ้นได้ในลักษณะ infusion-rate dependent โดยอาการที่มักเกิดขึ้น คือ flushing, headache, nausea, vomiting และ myalgias ส่วนการแพ้อย่างรุนแรงจะเกิดขึ้นได้ยาก เฉพาะกับบางรายที่มี IgE antibodies ต่อต้านกับ IgA [29] และ 2) ผลเสียอันเนื่องมาจากการปนเปื้อนของเชื้อโรค โดยเฉพาะเชื้อไวรัส [16]

ผลิตภัณฑ์ antibodies ในปัจจุบัน ค่อนข้างปลอดจากปัญหาข้างต้น ด้วยกระบวนการผลิตในเชิงอุตสาหกรรมที่ใช้เทคโนโลยีต่างๆ เข้ามาช่วย ตัวอย่างกระบวนการที่สำคัญ ได้แก่ การคัดเลือกแหล่งที่มาของพลาสม่า หรือการทำ donor screening การทำ fractionation การทำ IgA depletion การลด antigenicity ของ species-specific Fc region ของ immunoglobulins ด้วยการตัดส่วน Fc fragments ออก การทำ purification และการทำ virus reduction เป็นต้น [30]

ความปลอดภัยของการใช้ antibody ยังแสดงได้ด้วยผลการใช้ในทางคลินิก โดยผู้ป่วยกว่า 200 คนที่ได้รับ intravenous immunoglobulins (IVIg) หลายครั้งต่อคน รวมแล้วเกือบถึง 10,000 ครั้ง มีอัตราการเกิด adverse effects ประมาณ 24-36% เมื่อได้รับในขนาดที่สูง และผลเสียที่เกิดส่วนใหญ่นั้นไม่รุนแรง โดยข้อแนะนำเพื่อเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ก็คือ การให้ด้วยวิธี slow infusion ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะขาดน้ำ [31]

การเก็บรักษาและอายุการใช้งาน

Antibodies เป็นโปรตีนที่มีความคงตัวดีมาก โดยมีความทนทานในสิ่งแวดล้อมที่มีความเป็นกรดด่างต่างๆ กัน และยังทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ย่อยโปรตีนอีกด้วย ซึ่งในร่างกายของคนหรือสัตว์นั้น antibodies สามารถพบได้ในเหงื่อและในสิ่งคัดหลั่งต่างๆ ซึ่งมี pH แตกต่างกัน ตั้งแต่ pH 2 ในกระเพาะอาหาร จนถึง pH 8 ในน้ำอสุจิ น้ำตาและในลำไส้ ซึ่งสิ่งแวดล้อมเหล่านี้มักจะมีเอนไซม์ protease อยู่ด้วย และเมื่อศึกษาการอยู่รอดของ antibodies ในเอนไซม์ pepsin ที่ pH 2 หรือใน pancreatic enzymes ที่ pH 7.5 พบว่ามันอยู่รอดและยังทำหน้าที่ได้เป็นจำนวนมาก [32] นอกจากนี้การศึกษาในห้องปฏิบัติการแสดงให้เห็นว่า antibodies มีความคงตัวและสามารถจับกับแอนติเจนได้ในช่วง pH ที่กว้างตั้งแต่ 4-9 [33]

การเก็บรักษา antibodies สามารถเก็บไว้ได้ค่อนข้างนาน โดยมีการรายงานว่า anti-herpes simplex virus (HSV) monoclonal antibodies ที่อยู่ในสารละลาย (pH 4-7) เก็บไว้ในอุณหภูมิห้อง ยังคงรักษาฤทธิ์ของมันไว้ได้ถึง 80% เป็นเวลานานถึง 6 เดือน นอกจากนี้ lyophilized antibodies สามารถคงฤทธิ์อยู่ได้อย่างน้อย 2 ปี และถ้าเก็บอยู่ในรูปของ spray-dried powder จะเก็บได้ถึง 11 ปี [15]

บทสรุป

ปัญหาของการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะชนิด multi-drug resistance นั้นได้นำไปสู่การค้นหาตัวยาและวิธีการใหม่ๆ ซึ่ง antibody therapy ก็เป็นวิธีการหนึ่งที่มีความคาดหมายว่าจะเป็นทางเลือกที่สามารถแก้ปัญหานี้ได้ ด้วยการใช้ antibody ไม่ว่าจะเป็นชนิด polyclonal antibodies หรือ monoclonal antibodies ที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีสมัยใหม่ ทำให้มีทั้งประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยสูง อีกทั้งยังสามารถเก็บรักษาได้ยาวนาน

อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะแล้ว antibodies ยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น กระบวนการผลิตที่ยุ่งยากกว่า ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่มีให้เลือกใช้น้อย หรือหาได้ยาก ราคาแพง รวมทั้งขอบเขตการออกฤทธิ์ที่แคบ จำเพาะต่อชนิดของเชื้อ ทำให้ข้อบ่งใช้ของ antibody therapy จำกัดเฉพาะในบางกรณีของการติดเชื้อ ซึ่งได้แก่ เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ เชื้อที่มีความรุนแรง การป้องกันในรายที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือไม่สมบูรณ์ และในกรณีที่ไม่อาจใช้วิธี active immunization ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Bebbington C, Yarranton G. Antibodies for the treatment of bacterial infections: current experience and future prospects. *Curr Opin Biotechnol.* 2008;19(6):613-619.
2. Cornaglia G, Rossolini GM. Forthcoming therapeutic perspectives for infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(3):218-223.
3. Hancock RE. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(3):156-164.
4. Yamasaki K, Gallo RL. Antimicrobial peptides in human skin disease. *Eur J Dermatol.* 2008;18(1):11-21.
5. Savage PB, Li C, Taotafa U, Ding B, Guan Q. Antibacterial properties of cationic steroid antibiotics. *FEMS Microbiol Lett.* 2002 Nov 19;217(1):1-7.
6. Asaduzzaman SM, Sonomoto K. Lantibiotics: diverse activities and unique modes of action. *J Biosci Bioeng.* 2009 May;107(5):475-487.
7. Kascatan-Nebioglu A, Panzner MJ, Tessier CA, Cannon CL, Youngs WJ. N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews.* 2007;251(5-6):884-895.
8. Ni N, Li M, Wang J, Wang B. Inhibitors and antagonists of bacterial quorum sensing. *Med Res Rev.* 2009;29(1):65-124.
9. van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(3):165-174.
10. Pirofski LA, Casadevall A. Immunomodulators as an antimicrobial tool. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(5):489-495.
11. Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14(3):181-191.
12. Niederberger V. Allergen-specific immunotherapy. *Immunol Lett.* 2009;122(2):131-133
13. O'Neill SG, Schrieber L. Immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005; 4(6):395-402.
14. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. Immunotherapy of cancer. Eur J Pharmacol. 2009;625(1-3):41-54.
15. Zeitlin L, Cone RA, Moench TR, Whaley KJ. Preventing infectious disease with passive immunization. *Microbes Infect.* 2000;2(6):701-708.
16. Kokai-Kun JF, Mond JJ. Antibody therapy for treatment or prevention of infectious diseases. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* 2004;1(4): 475-481.
17. Dunman PM, Nesin M. Passive immunization as prophylaxis: when and where will this work? *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(5):486-496.
18. Newcombe C, Newcombe AR. Antibody production: polyclonal-derived biotherapeutics. J *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;848(1):2-7.
19. Kelly J. Immunotherapy against antibiotic-resistant bacteria: the Russian experience with an antistaphylococcal hyperimmune plasma and immunoglobulin. *Microbes and Infection.* 2000; 2(11):1383-1392.
20. Caston SS, McClure SR, Martens RJ, Chaffin MK, Miles KG, Griffith RW, Cohen ND. Effect of hyperimmune plasma on the severity of pneumonia caused by Rhodococcus equi in experimentally infected

foals. *Vet Ther.* 2006;7(4):361-375.

21. Perkins GA, Yeager A, Erb HN, Nydam DV, Divers TJ, Bowman JL. Survival of foals with experimentally induced Rhodococcus equi infection given either hyperimmune plasma containing R. equi antibody or normal equine plasma. *Vet Ther.* 2002;3(3):334-346.
22. McBeath DG. Prophylactic use of hyperimmune serum in experimental colisepticaemia in calves. *Vet Rec.* 1977;100(13):259-262.
23. Selim SA, Holmberg CA, Cullor JS. Passive immunotherapy in neonatal calves—II. The efficacy of a J5 Escherichia coli hyperimmune plasma as immunotherapy in neonatal calves.*Vaccine.* 1995;13(15):1454-1459.
24. Andresen LO, Tegtmeier C. Passive immunization of pigs against experimental infection with Streptococcus suis serotype 2. *Vet Microbiol.* 2001;4(20):331-344.
25. Pasnik DJ, Evans JJ, Klesius PH. Passive immunization of Nile tilapia (Oreochromis niloticus) provides significant protection against Streptococcus agalactiae. *Fish & Shellfish Immunology.* 2006;21(4):365-371.
26. García-Lara J, Foster SJ. Anti-Staphylococcus aureus immunotherapy: current status and prospects. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(5):552-557.
27. Weisman LE, Thackray HM, Garcia-Prats JA, Nesin M, Schneider JH, Fretz J, Kokai-Kun JF, Mond JJ, Kramer WG, Fischer GW. Phase 1/2 double-blind, placebo-controlled, dose escalation, safety, and pharmacokinetic study of pagibaximab (BSYX-A110), an antistaphylococcal monoclonal antibody for the prevention of staphylococcal bloodstream infections, in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2879-2886.
28. Weems JJ Jr, Steinberg JP, Filler S, Baddley JW, Corey GR, Sampathkumar P, Winston L, John JF, Kubin CJ, Talwani R, Moore T, Patti JM, Hetherington S, Texter M, Wenzel E, Kelley VA, Fowler VG Jr. Phase II, randomized, double-blind, multicenter study comparing the safety and pharmacokinetics of tefibazumab to placebo for treatment of Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(8):2751-2755.
29. Nelson RP Jr, Ballow M. 26. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S720-743.
30. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98(1):12-28.
31. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev.* 2007;6(4):257-259.
32. Petschow BW, Talbott RD. Reduction in virus-neutralizing activity of a bovine colostrum immunoglobulin concentrate by gastric acid and digestive enzymes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(2):228-235.
33. Jiskoot W, Beuvery EC, de Koning AA, Herron JN, Crommelin DJ. Analytical approaches to the study of monoclonal antibody stability. *Pharm Res.* 1990;7(12):1234-1241.