

# แนวทางเวชปฏิบัติการใช้สารชีวภาพ ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

## (Guideline for Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis)

### สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่ม biologic agents มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) เพิ่มขึ้นเป็นลำดับ โดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยามาตรฐานที่มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) โดยยาในกลุ่ม biologic agents ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในปัจจุบันมีอยู่ 4 ชนิด คือ ยาในกลุ่ม tumor necrosis factor inhibitor ซึ่งได้แก่ etanercept (ETA) และ infliximab (IFX) ยาที่มีฤทธิ์เป็น interleukin 6 receptor antagonist ได้แก่ tocilizumab (TCZ) และยาในกลุ่ม anti-CD20 ได้แก่ rituximab (RTX) จากข้อมูลการศึกษาในต่างประเทศยอมรับว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีและคุ้มค่าในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ด้วยเหตุที่การรักษาด้วยยากลุ่มนี้มีค่าใช้จ่ายสูงมากและจำเป็นต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องในระยะยาว ดังนั้นเพื่อให้การใช้ยา biologic agents ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นไปอย่างเหมาะสมและคุ้มค่า สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงดำเนินการรวบรวมข้อมูลและจัดทำแนวทางในการใช้ยากลุ่ม biologic agents สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของประเทศไทย เพื่อให้การใช้ยาดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยมีระบบติดตามเพื่อประเมินประสิทธิผลการรักษาและการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

#### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยากลุ่ม biologic agents เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. เพื่อให้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาในกลุ่ม biologic agents
3. เพื่อให้การรักษาด้วยยากลุ่ม biologic agents ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เกิดความคุ้มค่า และได้ประโยชน์สูงสุด (cost-effectiveness)

#### กลุ่มเป้าหมาย

1. สำหรับอายุแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อให้การใช้ยากลุ่ม biologic agents เป็นไปในแนวทางเดียวกัน

2. สำหรับแพทย์ทั่วไป พยาบาลวิชาชีพชำนาญการด้านการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ และ บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆที่เกี่ยวข้อง เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงจากการ ใช้น้ำยาในกลุ่มนี้

## องค์ประกอบของแนวทางในการใช้น้ำยาในกลุ่ม biologic agents ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

### 1. ข้อบ่งชี้ (indication)

ผู้ป่วยจะต้องมีคุณสมบัติครบเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

- ได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ครบถ้วนตามเกณฑ์ของ ACR revised criteria 1987 (ภาคผนวกที่ 1)

- มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางจนถึงรุนแรงมาก โดยมี disease activity score 28 (DAS 28)  $\geq$  5.1 (ภาคผนวกที่ 2)

- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน (ภาคผนวกที่ 3) หรือมีข้อห้ามในการใช้ DMARDs อย่างมีนัยสำคัญ

หมายเหตุ: ในกรณีที่มีการใช้เพรดนิโซโลนขนาดต่ำไม่เกิน 10 มก.ต่อวัน ร่วมกับ ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาในขนาดคงที่อย่างน้อย 1 เดือนก่อนพิจารณาใช้น้ำยาในกลุ่ม biologic agents และต้องใช้น้ำยาในขนาดคงที่ (หรือลดขนาดลงได้) จนถึงวันประเมินประสิทธิผลของยา

### 2. ข้อห้ามใช้ (contraindication) (ภาคผนวกที่ 4)

### 3. การประเมินผู้ป่วยก่อนให้น้ำยา (pretreatment screening) (ภาคผนวกที่ 5, 6)

### 4. ขนาดและการบริหารยา (dosage and administration)

#### Anti-TNF agents

- Etanercept (25, 50 มก. prefilled-syringe) 25 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ 50 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง พิจารณาให้ร่วมกับ methotrexate (ถ้าไม่มีข้อห้าม) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

- Infliximab (100 มก. / ขวด) เริ่มในขนาด 3 มก. / กก. / ครั้ง ฉีกลงใน 0.9% NSS 250 มล. หยดเข้าหลอดเลือดดำในเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง ที่สัปดาห์ 0, 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับยา methotrexate (ถ้าไม่มีข้อห้าม) หากการตอบสนองไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากรักษา 6 เดือน พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 5 มก. / กก. / ครั้ง หยดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 สัปดาห์

### **Anti-CD20 agent**

▪ Rituximab (500 มก./ขวด) ให้ในขนาด 500 - 1,000 มก.<sup>1-7</sup> หยดเข้าหลอดเลือดดำในเวลา 4 ชั่วโมง 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ (day 1, 15) ให้ premedication ด้วย ยา methylprednisolone 100-125 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำ รับประทาน paracetamol และ antihistamine 30 นาทีก่อนให้ยาในแต่ละครั้ง ถ้าไม่มีข้อห้ามพิจารณาใช้ร่วมกับ methotrexate สัปดาห์ละครั้ง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

### **Anti-IL 6 agent**

▪ Tocilizumab (80, 400 มก.ต่อขวด) ให้ในขนาด 4-8 มก./กก<sup>8-13</sup> เจือจางใน 0.9% NSS 100 มล. หยดเข้าหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมง ทุก 4 สัปดาห์ พิจารณาใช้ร่วมกับ methotrexate หรือ DMARD ชนิดอื่น

## **5. การประเมินการตอบสนองต่อยา (monitoring for drug efficacy)**

- ให้ติดตามประสิทธิผลของการรักษาโดยประเมินจาก DAS 28 (ภาคผนวกที่ 2)
- ระยะเวลาในการประเมินผลขึ้นกับชนิดของ biologic agents ที่ใช้
  - Anti-TNF agents ให้ประเมินผลครั้งแรกในสัปดาห์ที่ 12 ภายหลังจากให้ยา และหลังจากนั้นทุก 16 สัปดาห์
  - Rituximab ให้ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 16-20 หลังให้ยา dose ที่ 2 ทุกครั้ง
  - Tocilizumab ให้ประเมินผลครั้งแรกในสัปดาห์ที่ 12 ภายหลังจากให้ยา และหลังจากนั้นทุก 16 สัปดาห์
- จะถือว่ามี การตอบสนองต่อยา (responder) เมื่อ
  - DAS 28 ดีขึ้นกว่าก่อนให้ยา  $\geq 1.2$  หรือ
  - มี disease activity หลงเหลืออยู่น้อย (DAS 28 < 3.2) หรือเข้าสู่ remission (DAS28 < 2.6)
  - หากมีการใช้เพรดนิโซโลนขนาดต่ำร่วมด้วย จะต้องได้รับยาในขนาดคงที่ 4 สัปดาห์ก่อนพิจารณาให้ biologic agent และต้องใช้ในขนาดคงที่หรือน้อยกว่าจนถึงวันประเมินประสิทธิภาพของยา ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจว่าการตอบสนองดังกล่าวไม่ใช่ผลจากเพรดนิโซโลน

## **6. การให้ยาซ้ำ (repeated treatment)**

▪ สำหรับการรักษาด้วย etanercept, infliximab หรือ tocilizumab การให้ยาซ้ำจะพิจารณาไว้ในรายที่เป็น responder จากการประเมินประสิทธิผลในสัปดาห์ที่ 12 หลังได้ยา และผู้ป่วยยังมี DAS 28  $\geq 3.2$  สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ในขนาด 3 มก./กก./ครั้ง และค่า DAS28 ลดลง < 1.2 ยังไม่ถือเป็น non-responder ให้พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 5 มก./กก./ครั้ง แล้วทำการประเมิน

ซ้ำในสัปดาห์ที่ 12 หลังเพิ่มขนาดยา ถ้า DAS28 ลดลง  $>1.2$  (จาก initial DAS) ก็พิจารณาให้ยาต่อได้ ในกรณีที่ค่า DAS28  $<3.2$  อาจทอดระยะเวลาการให้ยาออกไป (increase interval) หรือลดขนาดยาลง โดยพิจารณาให้ยาซ้ำเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการกำเริบขึ้นอีก (ค่า DAS 28 เพิ่มขึ้นจากเดิม  $\geq 0.6$ )

- สำหรับการรักษาด้วย rituximab การให้ยาซ้ำจะพิจารณาให้ต่อเมื่อผู้ป่วยได้รับการประเมินประสิทธิผลของการรักษาในสัปดาห์ที่ 16-24 หลังจากให้ยา course แรกว่า อยู่ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (responder) แต่ยังมี moderate disease activity (DAS 28  $\geq 3.2$ ) โดยการให้ยาใน course ที่สองจะต้องไม่เร็วกว่า 24 สัปดาห์หลังจากได้รับยา course แรก ในกรณีที่ค่า DAS28  $< 3.2$  อาจเลื่อนการให้ยาออกไปอีกได้ โดยพิจารณาให้ยาซ้ำเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการกำเริบขึ้นอีก (DAS 28 เพิ่มขึ้นจากเดิม  $\geq 0.6$ )

- ในกรณีที่โรคเข้าสู่ระยะสงบ (DAS 28  $\leq 2.6$ ) ให้พิจารณาหยุดยา

## 7. เกณฑ์การถอนตัวจากการรักษา (drug withdrawal criteria)

- โรคมาเร็ง
- เกิดอาการแพ้ยา หรืออาการเป็นพิษอย่างรุนแรงที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับการใช้ยา
- ตั้งครรภ์และให้นมบุตร (หยุดยาชั่วคราว)
- มีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนรุนแรง (ถอนตัวชั่วคราว)
- การผ่าตัด (ถอนตัวชั่วคราว) กรณีผ่าตัดไม่เร่งด่วนควรหยุด etanercept ล่วงหน้า 2 สัปดาห์, หยุด infliximab ล่วงหน้า 8 สัปดาห์, หยุด tocilizumab ล่วงหน้า 4 สัปดาห์ และหยุด rituximab ล่วงหน้า 16 สัปดาห์ก่อนผ่าตัด
- ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ดีขึ้น โดยค่า DAS 28 ลดลงจาก initial DAS 28 ไม่เกิน 1.2
- Secondary failure หมายถึง โรคกำเริบขึ้นขณะที่ยังได้รับยาในขนาดมาตรฐานอย่างต่อเนื่อง

## 8. ผลข้างเคียง (adverse events) (ภาคผนวกที่ 7)

## 9. ข้อควรปฏิบัติและการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงระหว่างได้รับการรักษาด้วยยา biologic agents (ภาคผนวกที่ 8)

## 10. ระยะเวลาของการให้ยา (treatment duration)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยา biologic agents ว่าควรให้ยาวนานเท่าใด แต่มีข้อเสนอแนะว่าเพื่อลดความเสี่ยงของอาการข้างเคียงจากยาในระยะยาว ในรายที่ตอบสนองดีต่อการรักษา ( $DAS\ 28 \leq 3.2$ ) ให้พิจารณาปรับลดขนาดยาลงหรือหยุดยาตามความเหมาะสม โดยให้ยา DMARDs ต่อเนื่องในระยะยาวเพื่อป้องกันโรคกำเริบ

#### **11. การใช้ biologic agent ชนิดที่สองหลังจากที่ใช้ biologic agent ชนิดแรกแล้วไม่ได้ผล**

- การใช้ยา biologic agent ชนิดที่สองอาจใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองไม่ดีต่อยา biologic agent ชนิดแรก หรือกรณีแพ้ยา biologic agent ชนิดแรกอย่างรุนแรง
- แนะนำให้เลือกใช้ biologic agent ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากชนิดแรก สำหรับรายที่ตอบสนองไม่ดีต่อยาชนิดแรก<sup>74</sup>
- การเริ่ม biologic agent ชนิดที่สอง ควรให้หลังจากที่หยุดยาชนิดแรกอย่างน้อย 4 สัปดาห์สำหรับ etanercept, 8 สัปดาห์สำหรับ infliximab, 16-24 สัปดาห์สำหรับ rituximab และ 4 สัปดาห์สำหรับ tocilizumab เพราะความเสี่ยงต่อการติดเชื้ออาจเพิ่มสูงขึ้นหากให้ยาซ้ำซ้อนกัน

#### **12. ระบบเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง (Effectiveness and side effect monitoring)**

เพื่อความคุ้มค่า แพทย์ผู้รักษาควรทำการประเมินประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงจากการใช้ยาทุก 3 เดือนเพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมกับสถานะของโรค

**แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ Anti- TNF Therapies ใน**  
**โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน**  
**(Guideline for Anti- TNF Therapies in Psoriatic Arthritis)**  
**สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย**

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (Psoriatic arthritis; PsA) เป็นโรคที่มีความรุนแรง สามารถทำลายข้อจนเกิดภาวะทุพพลภาพ เป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษา PsA ด้วยยาในกลุ่ม DMARDs ได้แก่การใช้ methotrexate (MTX) ชนิดฉีดในขนาดสูง, sulphasalazine (SSZ), และ leflunomide (LEF) สามารถควบคุมและยับยั้งการดำเนินโรคได้ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองไม่ดีต่อการใช้ยา DMARDs ดังกล่าว หรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเกินกว่าที่จะยอมรับได้ ปัจจุบันมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF-alpha ซึ่งได้แก่ etanercept, infliximab และ adalimumab สามารถควบคุมการอักเสบและป้องกันการทำลายข้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจึงได้รับรองให้ใช้ anti-TNF agents ทั้ง 3 ชนิดในการรักษา PsA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา DMARDs มาตรฐาน แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้มีราคาแพงและอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงหากมีการใช้ไม่เหมาะสม จึงจำเป็นต้องมีแนวทางเวชปฏิบัติในการใช้ยากลุ่ม anti-TNF agents ในการรักษาผู้ป่วย PsA ของประเทศไทย เพื่อให้เกิดความเหมาะสมและคุ้มค่า

**วัตถุประสงค์**

1. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วย PsA ด้วยยากลุ่ม anti-TNF agents เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. เพื่อให้ผู้ป่วย PsA ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ anti-TNF agents ทั้งด้านประสิทธิภาพ (effectiveness) และความปลอดภัย (safety)
3. เพื่อให้ความคุ้มค่า (cost-effectiveness) จากการรักษา PsA ด้วยยา anti-TNF agents ทั้งนี้จะไม่รวมแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ anti-TNF agents ในโรคผิวหนังสะเกิดเงินที่ไม่มีข้ออักเสบร่วมด้วย (psoriatic skin disease)

**กลุ่มเป้าหมาย**

1. สำหรับอายุแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรค PsA เพื่อให้การใช้ยากลุ่ม anti-TNF agents เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. สำหรับแพทย์ทั่วไป พยาบาลวิชาชีพชำนาญการด้านการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ และบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่มนี้

## แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ anti-TNF agents ในโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน

### 1. ข้อบ่งชี้ (indication)

ผู้ป่วยจะต้องมีคุณสมบัติครบเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

- ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินตาม CASPAR criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis หรือ Moll and Wright criteria (ภาคผนวกที่ 9)
- อยู่ในระยะกำเริบ

สำหรับผู้ป่วย peripheral polyarticular PsA ต้องครบเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

- มีอายุระหว่าง 16-80 ปี
- มี Physician Global Assessment  $\geq 2$  หน่วย (ภาคผนวกที่ 10)
- มีข้ออักเสบอย่างน้อย 4 ข้อ โดยต้องเป็นข้อใหญ่ 1 ข้อ โดยตรวจพบมากกว่า 2 ครั้ง แต่ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน (การตรวจนับข้อให้ถึงเกณฑ์ตาม ACR joint count 68/66 joints) สำหรับ dactylitis 1 นิ้วให้นับเป็นข้ออักเสบ 1 ข้อ

หากไม่ครบเกณฑ์ที่กำหนดข้างต้น ต้องมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมในการใช้ยา เช่น มีข้ออักเสบ 3 ข้อหรือน้อยกว่า แต่พบ bone erosion จากภาพรังสี หรือ enthesitis ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย local corticosteroid injection อย่างน้อย 2 ครั้ง (ถ้าไม่มีข้อห้าม) ในช่วงเวลาที่เหมาะสม และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (functional class III หรือ IV) (ภาคผนวกที่ 11)

- ไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs  $\geq 2$  ชนิด โดยแต่ละชนิดต้องได้รับในขนาดมาตรฐาน (standard target dose) (ภาคผนวกที่ 12) ซึ่งอาจเริ่มให้ทีละชนิด (sequential monotherapy) เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน หรือให้หลายชนิดพร้อมกัน (combination DMARDs) เป็นระยะเวลาต่อเนื่องกัน  $\geq 3$  เดือน เว้นแต่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้

หมายเหตุ: ก่อนเริ่มให้ anti-TNF agent ต้องตรวจนับ tender joint count (68 joints), swollen joint count (66 joints), Physician Global Assessment (Likert scale) (ภาคผนวกที่ 10), และ Patient Global Assessment (Visual Analog Scale) ไว้เป็น baseline

สำหรับผู้ป่วย axial joint disease ต้องครบเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

- มี active axial disease โดยมีค่า BASDI  $\geq 4$  หน่วย (ภาคผนวกที่ 13)
- Physician Global assessment  $\geq 2$  หน่วย (ภาคผนวกที่ 10)
- มีค่าของ ESR หรือ CRP สูง
- ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs  $\geq 2$  ชนิด (โดยใช้ทีละชนิดและแต่ละชนิดใช้ในขนาดรักษา) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

- ไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs  $\geq 2$  ชนิด ในลักษณะเดียวกันกับที่กำหนดไว้ในผู้ป่วย peripheral polyarticular PsA

## 2. ข้อห้ามใช้ยา (contraindication) (ภาคผนวกที่ 4)

## 3. การประเมินก่อนให้ยา (pretreatment screening) (ภาคผนวกที่ 5 และ 6)

## 4. ขนาดของยาและวิธีบริหาร (dose and administration)

▪ Etanercept (25, 50 มก. prefilled-syringe) 25 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ 50 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง พิจารณาให้ร่วมกับ methotrexate (ถ้าไม่มีข้อห้าม) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

▪ Infliximab (100 มก. / ขวด) เริ่มในขนาด 5 มก. / กก. / ครั้ง ฉีดใน 0.9% NSS 250 มล. หยอดเข้าหลอดเลือดดำในเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง ที่สัปดาห์ 0, 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับยา methotrexate (ถ้าไม่มีข้อห้าม) หากการตอบสนองไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากรักษา 3 เดือน อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มก. / กก. / ครั้ง หยอดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 สัปดาห์

## 5. การประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา (evaluation of effectiveness)

ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 12 นับจากวันที่เริ่มให้ยา anti-TNF agents

▪ ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นโดยบรรลุนิยามการประเมินดังนี้

สำหรับผู้ป่วย peripheral polyarticular PsA ถือว่าผู้ป่วยมีการตอบสนอง (responder) เมื่อบรรลุนิยาม 2/3 ข้อ โดยต้องมี 5.1 หรือ 5.2 รวมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ

5.1 Tender joint count ลดลงร้อยละ  $\geq 30$

5.2 Swollen joint count ลดลงร้อยละ  $\geq 30$

5.3 Physician global assessment มีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น  $\geq 1$  หน่วย

สำหรับผู้ป่วยที่มี axial joint involvement ถือว่าผู้ป่วยมีการตอบสนอง (responder) เมื่อค่า BASDAI ลดลง  $\geq 2$  หน่วย และ physician global assessment ดีขึ้น  $\geq 1$  หน่วย

▪ ผลการเปลี่ยนแปลงทางรังสี: ควรส่งตรวจภาพรังสีมือ ข้อมือ และ เท้า ทุกปี อาจให้คะแนนโดยใช้ modified total Sharp score

## 6. การให้ยาซ้ำและระยะเวลาของการให้ยา (repeated treatment and treatment duration)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยา anti-TNF agents ว่าควรให้ไปนานเท่าใด แต่มีข้อเสนอแนะว่าเพื่อลดความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงจากยาในระยะยาว ในรายที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย anti-TNF agent ให้พิจารณาปรับลดขนาดยาหรือหยุดยาตามความเหมาะสม โดยพิจารณาให้ยา DMARDs ต่อเนื่องระยะยาวเพื่อป้องกันโรคกำเริบ

## 7. เกณฑ์การถอนตัวจากการรักษา (drug withdrawal criteria)

ให้หยุดยาในกลุ่ม anti-TNF agents ในกรณีต่อไปนี้

- โรคมะเร็ง
- เกิดผลข้างเคียงหรือพิษจากยาอย่างรุนแรง
- ตั้งครรภ์ (ถอนตัวชั่วคราว)
- การติดเชื้อรุนแรง (ถอนตัวชั่วคราว)
- การผ่าตัด (ถอนตัวชั่วคราว) กรณีผ่าตัดไม่เร่งด่วน ควรหยุด etanercept ล่วงหน้า 2

สัปดาห์ และหยุด infliximab ล่วงหน้า 8 สัปดาห์

▪ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ดีขึ้น โดยไม่บรรลุตามเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา (ดังที่ระบุไว้ในข้อ 5) หลังใช้ยานาน 12 สัปดาห์

## 8. ข้อควรระวังและการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงระหว่างการให้ยา biologic agent (adverse events)

(ภาคผนวกที่ 7)

นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีโรคผิวหนังอยู่ในระยะกำเริบซึ่งได้รับ PUVA ในขนาดสะสมมากกว่า 1000 จูลส์ โดยเฉพาะได้รับการรักษาด้วย cyclosporin นานอย่างน้อย 1 ปี จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma<sup>21-23</sup> หากให้การรักษาด้วย anti-TNF-agents จำเป็นต้องตรวจผิวหนังโดยแพทย์ผิวหนังปีละครั้ง

## 9. ระยะเวลาของการให้ยา (treatment duration)

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยา anti-TNF agents ใน PsA ว่าควรให้ยาวนานเท่าใด แต่มีข้อเสนอแนะว่าเพื่อลดความเสี่ยงของผลข้างเคียงจากยาในระยะยาว ในรายที่ตอบสนองดีต่อการรักษาให้พิจารณาปรับลดขนาดยาหรือหยุดยาตามความเหมาะสม โดยให้ยา DMARDs ต่อเนื่องระยะยาวเพื่อป้องกันโรคกำเริบ

## 10. ระบบเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง (treatment monitoring)

ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกผลการประเมินอาการทางคลินิกก่อนเริ่มให้ยา (week 0) หลังให้ยานาน 3 เดือน (week 12), 6 เดือน (week 24) และหลังจากนั้นทุก 6 เดือน นอกจากนี้ควรประเมินการเปลี่ยนแปลงภาพรังสีข้อและกระดูกภายใน 12 เดือนหลังการรักษา

**แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยาในกลุ่ม Anti- TNF Agents ใน  
โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดรวมถึง Undifferentiated Spondyloarthritis\*  
(Guideline for Anti-TNF Therapies in Ankylosing Spondylitis Including  
Undifferentiated Spondyloarthritis)\*  
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย**

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่ายากลุ่ม anti-TNF agents มีประสิทธิภาพดีทั้งในระยะสั้นและระยะยาวในการรักษาโรค ankylosing spondylitis (AS) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้มีราคาแพงและต้องใช้ต่อเนื่องระยะยาว แม้จะมีข้อมูลสนับสนุนด้านความคุ้มค่าของการใช้ยากลุ่มนี้ แต่เป็นการศึกษาในประเทศที่มีรายได้มวลรวมประชาชาติสูง ดังนั้นเพื่อให้เกิดความคุ้มค่าในการใช้ยากลุ่มนี้ในประเทศไทย จึงต้องใช้ยาให้เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ มีกระบวนการติดตามเพื่อประเมินประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาในระยะยาว

โรค AS เป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่ม spondyloarthritis (SpA) เกณฑ์การวินิจฉัยโรคในปัจจุบันยังมีปัญหาอยู่มาก เพราะ New York Criteria เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่ออกแบบเพื่อคัดเลือผู้ป่วยเข้ามศึกษาในงานวิจัย เกณฑ์การวินิจฉัยโรคต้องอาศัยการเปลี่ยนแปลงภาพถ่ายรังสี ซึ่งในระยะแรกอาจยังตรวจไม่พบ และผู้ป่วยบางรายมีข้ออักเสบเป็นอาการเด่นกว่าอาการปวดหลัง ทำให้การวินิจฉัยโรคมักล่าช้าไป 5-10 ปี ส่งผลถึงผลการรักษาที่ไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ดังนั้น สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงเห็นชอบให้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรค AS ของ The European Spondyloarthritis Study Group ด้วยอีกเกณฑ์หนึ่ง ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วย AS ในระยะแรก (early AS) อาจได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น undifferentiated SpA (uSpA) ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มโรคเดียวกัน ทั้งนี้เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสในการรักษาโรคตั้งแต่ระยะแรก เนื่องจากการรักษาโรคในระยะแรกจะให้ผลลัพธ์ของโรคดีกว่ารักษาเมื่อมีอาการรุนแรงหรือเกิดภาวะทุพพลภาพเรียบร้อยแล้ว

### **วัตถุประสงค์**

1. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วย AS และ uSpA ด้วยยาในกลุ่ม anti TNF agents เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. เพื่อให้ผู้ป่วย AS และ uSpA ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ anti TNF agents ทั้งด้านประสิทธิภาพ (efficacy) และความปลอดภัย (safety)
3. เพื่อให้ความคุ้มค่า (cost-effectiveness) จากการรักษาด้วยยา anti TNF agents

## กลุ่มเป้าหมาย

1. สำหรับอายุแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรค AS และ uSpA เพื่อให้การใช้ยาในกลุ่ม anti-TNF agents เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. สำหรับแพทย์ทั่วไป พยาบาลวิชาชีพชำนาญการด้านการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ และบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยากลับนี้

แนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF agents ในโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด (ankylosing spondylitis) รวมถึง undifferentiated spondyloarthropathy\*

### 1. ข้อบ่งชี้ (indication) (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยจะต้องมีคุณสมบัติครบเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

- ได้รับการวินิจฉัยโรค AS ครบถ้วนตามเกณฑ์ของ Modified New York criteria (ภาคผนวกที่ 14) หรือ The European Spondyloarthropathy Study Group Criteria (ภาคผนวกที่ 15)
- ได้รับการวินิจฉัยโรค undifferentiated SpA (uSpA) ครบถ้วนตามเกณฑ์ของ ESSG (ภาคผนวกที่ 16)
- อยู่ในระยะกำเริบ โดยมี Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  หน่วย (ภาคผนวกที่ 12) และมีค่า physician global assessment  $\geq 2$  (ภาคผนวกที่ 10)

- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน

ในกรณีเป็น peripheral joint involvement ต้องไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs อย่างน้อย 2 ชนิดภายในระยะเวลา 3 เดือน และ ไม่ตอบสนองต่อการรักษา DMARDs  $\geq 2$  ชนิด โดยแต่ละชนิดต้องใช้ในขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 3 เดือน (ภาคผนวกที่ 17) และ ในกรณีที่ เป็น oligoarthritis หรือ enthesitis จะต้องไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย local steroid injection อย่างน้อย 2 ครั้ง (ถ้าไม่มีข้อห้าม) ในช่วงเวลาที่เหมาะสม และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (functional class III หรือ IV) (ภาคผนวกที่ 11)

กรณีเป็น axial involvement

- ไม่ตอบสนองต่อ NSAIDs  $\geq 2$  ชนิด (โดยใช้ทีละชนิดและแต่ละชนิดใช้ในขนาดรักษา) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน
- ไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs  $\geq 2$  ชนิด (sulphasalazine, methotrexate, azathioprine – ตามข้อแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

## 2. ข้อห้าม (contraindication) (ภาคผนวกที่ 4)

## 3. การประเมินก่อนให้ยา (pretreatment screening) (ภาคผนวกที่ 5 และ 6)

## 4. ขนาดและวิธีการบริหารยา (dosage and administration)

1. Etanercept (25, 50 มก./ขวด) 25 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ 50 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง) หรือ ให้ร่วมกับ methotrexate
2. Infliximab (100 มก./ขวด) เริ่มให้ในขนาด 5 มก./กก./ครั้ง เจือจางใน 0.9% NSS 250 มล. หยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ หรือ ให้ร่วมกับ methotrexate หากการตอบสนองไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากรักษาไปนาน 3 เดือน อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มก./กก./ครั้งหยดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 สัปดาห์

## 5. การประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา (evaluation of effectiveness)

ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 12 นับจากวันที่เริ่มให้ยา anti-TNF agents

▪ ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นโดยบรรลุมเกณฑ์การประเมินดังนี้

สำหรับผู้ป่วย peripheral involvement ถือว่าผู้ป่วยมีการตอบสนอง (responder) เมื่อบรรลุมเกณฑ์ 2/3 ข้อ โดยต้องมี 5.1 หรือ 5.2 ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ

5.1 Tender joint count ลดลงร้อยละ  $\geq 30$

5.2 Swollen joint count ลดลงร้อยละ  $\geq 30$

5.3 Physician global assessment มีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น  $\geq 1$  หน่วย

สำหรับผู้ป่วย axial joint involvement ถือว่าผู้ป่วยมีการตอบสนอง (responder) เมื่อค่า BASDAI ลดลง  $\geq 2$  หน่วย และ physician global assessment ดีขึ้น  $\geq 1$  หน่วย

▪ ผลการเปลี่ยนแปลงทางรังสี: ควรส่งตรวจภาพรังสีมือ ข้อมือ และ เท้า ทุกปี อาจให้คะแนนโดยใช้ modified total Sharp score

## 6. การให้ยาซ้ำและระยะเวลาของการให้ยา (Repeated treatment and treatment duration)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยา anti-TNF agents ในการรักษา ankylosing spondylitis ว่าควรให้ยาวนานเท่าใด แต่มีข้อเสนอแนะว่าเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงจากยาในระยะยาว ในรายที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย anti-TNF agents ให้

พิจารณาปรับลดขนาดยาลงหรือหยุดยาตามความเหมาะสม โดยพิจารณาให้ยา DMARDs ต่อเนื่องระยะยาวเพื่อป้องกันโรคกำเริบ

#### 7. เกณฑ์การถอนตัวจากการรักษา (drug withdrawal criteria)

ให้หยุดยากลุ่ม anti-TNF agents ในกรณีต่อไปนี้

- โรคมะเร็ง
- เกิดผลข้างเคียงหรือพิษจากยาอย่างรุนแรง
- ตั้งครรภ์ (ถอนตัวชั่วคราว)
- การติดเชื้อรุนแรง (ถอนตัวชั่วคราว)
- การผ่าตัด (ถอนตัวชั่วคราว) กรณีผ่าตัดไม่เร่งด่วนควรหยุด etanercept ล่วงหน้า 2

สัปดาห์ และหยุด infliximab ล่วงหน้า 8 สัปดาห์

▪ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่ดีขึ้น โดยไม่บรรลุตามเกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา (ดังที่ระบุไว้ในข้อ 5) หลังใช้ยานาน 12 สัปดาห์

#### 8. ผลข้างเคียง (adverse events) (ภาคผนวกที่ 7)

#### 9. ข้อควรปฏิบัติและการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงระหว่างการให้ยา biologic (adverse events)

(ภาคผนวกที่ 8)

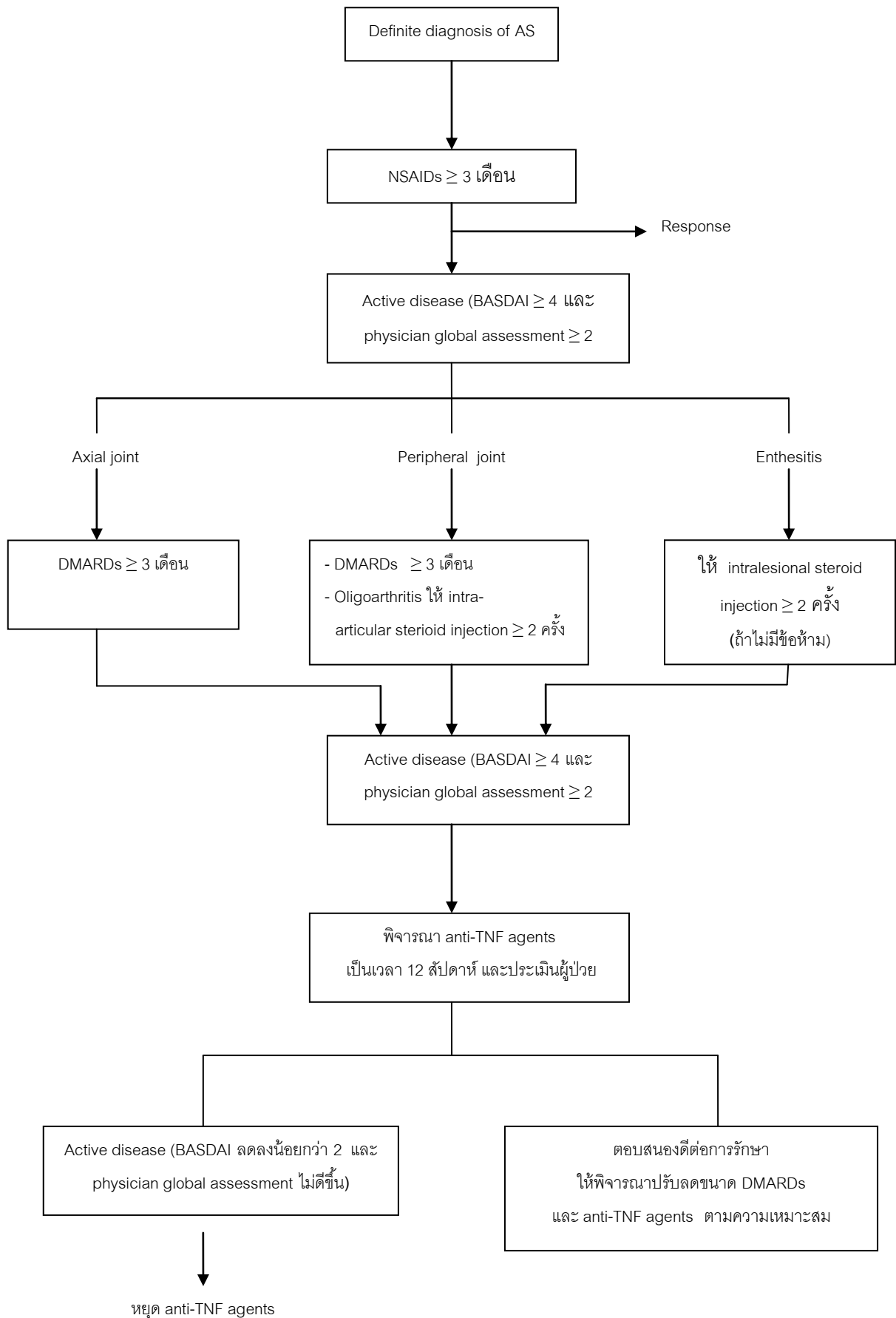
#### 10. ระยะเวลาของการให้ยา (treatment duration)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาในการให้ยา anti-TNF agents สำหรับผู้ป่วย AS ว่าควรให้ยาวนานเท่าใด แต่มีข้อเสนอแนะว่าเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงจากยาในระยะยาว ในรายที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย anti-TNF agents ให้พิจารณาปรับลดขนาดยาลงหรือหยุดยาตามความเหมาะสม โดยพิจารณาให้ยา DMARDs ต่อเนื่องระยะยาวเพื่อป้องกันโรคกำเริบ

#### 10. ระบบเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง (effectiveness and side effect monitoring)

เพื่อความคุ้มค่า แพทย์ผู้รักษควรทำการประเมินประสิทธิภาพและผลข้างเคียงจากการใช้ยาทุก 3 เดือนเพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมกับสถานะของโรค และอาจพิจารณาหยุดยาถ้าเป็นไปได้

ตารางที่ 1 แผนผังแสดงการใช้ยาในกลุ่ม Anti- TNF Agents ใน AS และ USpA



## ภาคผนวกที่ 1

### เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ACR 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis\* (traditional format)  
การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ต้องครบ criteria 4 ใน 7 ข้อ โดยข้อที่ 1-4 ต้องเกิดต่อเนื่องกัน  
เกิน 6 สัปดาห์

1. Morning stiffness  $\geq 1$  ชั่วโมง
2. Arthritis of 3 or more joint areas (ข้อบวมหรือมีน้ำในข้อ ยกเว้น bony swelling)
3. Arthritis of hand joints (อย่างน้อย 1 ตำแหน่งที่ ข้อมือ, MCPs หรือ PIPs)
4. Symmetric arthritis
5. Rheumatoid nodules
6. Serum rheumatoid factor
7. Radiographic change

เนื่องจากการวินิจฉัยตาม 1987 ACR revised criteria for classification of rheumatoid arthritis เป็น  
เกณฑ์การวินิจฉัยที่ออกแบบเพื่อรวบรวมผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการชัดเจน  
(established RA) ไว้ใช้ในงานศึกษาวิจัย โดยเกณฑ์ในแต่ละข้อนั้นอาจเกิดขึ้น 1-2 ปีหลังจากเริ่มมี  
อาการ ทำให้การวินิจฉัยโรคให้ได้แน่นอนและได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs ล่าช้าและขาด  
ประสิทธิภาพ ดังนั้นในปีค.ศ. 2009 American College of Rheumatology (ACR) ร่วมกับ  
European League Against Rheumatism (EULAR) ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมา  
ตอยด์ในระยะแรก (early RA) ใหม่ โดยคิดคะแนนจาก 4 domains คือ arthritis, serologic tests,  
acute phase reactant และ duration of symptoms ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์  
เมื่อได้คะแนนรวม  $\geq 6$

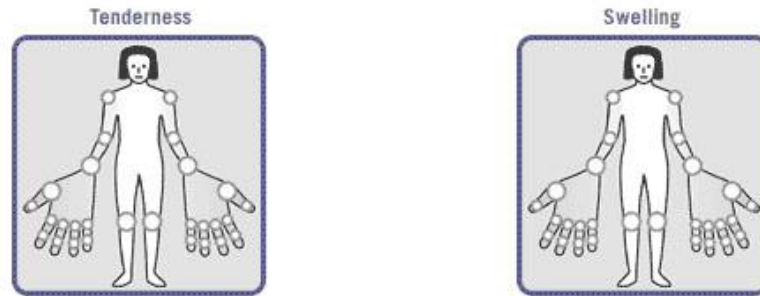
\*Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for  
the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315-24

## ภาคผนวกที่ 2

### การคำนวณคะแนนความรุนแรงของโรค (disease activity score 28; DAS 28)

#### Disease Activity Score (DAS 28)

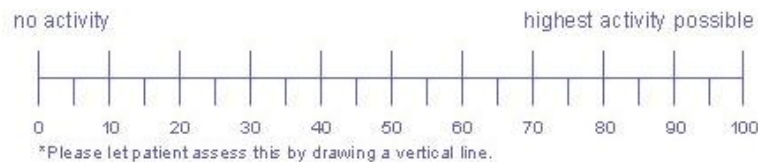
##### Joint Status - 28 Joint Count



① Joint Count TEN28        ② Joint Count SW28

③ ESR (after 1 hour in mm)

④ **General Health** or patient's global assessment of disease activity  
How active has your rheumatoid arthritis been during the last 7 days?\*



Patient's assessment in mm

#### Formulas for DAS 28 calculation

$$\begin{aligned}
 & 0,56 \times \sqrt{\textcircled{1} \text{ TEN28}} + 0,28 \times \sqrt{\textcircled{2} \text{ SW28}} \\
 & + 0,70 \times \ln(\textcircled{3} \text{ ESR (after 1 hour in mm)}) + 0,014 \times (\textcircled{4} \text{ Patient's assessment in mm}^2) \\
 & = \underline{\quad}, \underline{\quad} \text{ DAS 28}
 \end{aligned}$$

#### Evaluation DAS 28

Current DAS 28	DAS 28: Difference to initial value		
	> 1,2	> 0,6 and ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 Inactive	Good improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 3,2 ≤ 5,1 Moderate	Moderate Improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 5,1 Very active	Moderate Improvement	No Improvement	No Improvement

### ภาคผนวกที่ 3

#### เกณฑ์การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs มาตรฐาน

1. มีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วย DMARDs โดยผ่านการให้ยาในขนาดเต็มที่ (standard target doses) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยทนยาในขนาดเต็มที่ไม่ได้เนื่องจากเกิดผลข้างเคียง ก็จะต้องได้รับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic doses)
2. ได้ผ่านการให้ยา DMARDs อย่างน้อย 3 ชนิด ได้แก่ methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), hydroxychloroquine (HCQ) หรือ chloroquine (CQ), sulfasalazine (SSZ), azathioprine (AZA), gold salt injection, cyclosporin A (CsA) โดยหนึ่งในยา DMARDs ที่เคยใช้ควรเป็น MTX (ถ้าไม่มีข้อห้าม) แนะนำให้รักษาด้วยยา DMARDs หลายชนิดร่วมกัน (combination of DMARDs) เพราะมีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยยา DMARD ทีละชนิด และต้องมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
  - (1) ได้รับยา DMARDs ในขนาดเต็มที่\* (standard target doses) ต่อเนื่องกัน  $\geq 3$  เดือน
  - (2) กรณีที่ไม่สามารถทนยาได้หรือเกิดพิษจากยาในขนาดเต็มที่ พิจารณาให้ยา DMARDs ในขนาดรักษา\*\* (therapeutic doses)
3. มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

---

#### \* ขนาดเต็มที่ (standard target dose) ของยา DMARDs มาตรฐาน

---

Hydroxychloroquine	6.5 มก./กก./วัน
Chloroquine	4 มก./กก./วัน
Sulphasalazine	40 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2-3 เวลา
Intramuscular gold injection	40 มก./สัปดาห์
Azathioprine	2 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 เวลา
Methotrexate	0.3 มก./กก./สัปดาห์ (ขนาดสูงสุด 25 มก./สัปดาห์)
Cyclosporin A	5 มก./กก./วัน
Leflunomide	20 มก./วัน

---

---

**\*\* ขนาดรักษา (“therapeutic” dose) ของยา DMARDs มาตรฐาน**

---

Hydroxychloroquine	200-400 มก./วัน
Chloroquine	125-250 มก./วัน
Sulphasalazine	1.5 กรัม/วัน แบ่งให้ 2-3 เวลา
Intramuscular gold injection	20 มก./สัปดาห์
Azathioprine	50 มก./วัน
Methotrexate	7.5 - 10 มก./สัปดาห์
Cyclosporin A	2.5-5 มก./กก./วัน
Leflunomide	10-20 มก./วัน

---

## ภาคผนวกที่ 4

### ข้อห้ามใช้ (contraindication)

1. แพ้ยารุนแรง หรือแพ้ส่วนประกอบที่เป็น murine protein (สำหรับ infliximab, rituximab)
2. มีการติดเชื้อที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง
3. เสี่ยงต่อการติดเชื้อซ้ำซาก (recurrent infections) เช่น มีแผลเรื้อรัง, มีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจยึดเชื้อ (chronic persistent) หรือเป็นๆหายๆ (recurrent), จำเป็นต้องคาสายสวนทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น
4. มีการติดเชื้อไวรัส HIV
5. อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์ หรือระยะให้นมบุตร
6. มีภาวะหัวใจล้มเหลว NYHA function class III, IV<sup>15-17</sup> (เฉพาะยาในกลุ่ม anti TNF agents)
7. มีโรคประจำตัว (significant comorbidities) ที่เสี่ยงต่อการใช้ยา เช่น ไตวายเรื้อรัง, ตับแข็ง เป็นต้น
8. มีประวัติ demyelinating disease (เฉพาะยาในกลุ่ม anti TNF agents)
9. มีประวัติโรคมะเร็งภายในระยะเวลา 10 ปี (ไม่รวม basal cell carcinoma)

## ภาคผนวกที่ 5

### การประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยา (pretreatment screening)

1. ชักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด ตรวจหาโรคประจำตัวอื่นๆ
  2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน เช่น CBC, UA, LFT, Cr, CRP/ESR และ lipid profiles (โดยเฉพาะ tocilizumab)
  3. ส่งตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก
  4. พิจารณาทำ tuberculin test เพื่อตรวจหา latent tuberculosis (ภาคผนวกที่ 6)
  5. ส่ง serologic test สำหรับ viral hepatitis B และ viral hepatitis C (HBs Ag, anti HBc, anti HCV) และ anti HIV (สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง) ในกรณีที่ตรวจพบผลบวกของ HBsAg, anti HBc หรือ anti HCV ให้ส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางสาขาระบบทางเดินอาหารก่อนพิจารณาให้ biologic agents
  6. ในกรณีที่เคยได้รับการรักษาด้วย biologic agent มาก่อน ก่อนจะให้ยา biologic agent ชนิดใหม่ต้องเว้นระยะห่างจากยา biologic agent ชนิดแรกดังนี้
    - 4 สัปดาห์ หลังจากได้รับยา etanercept dose สุดท้าย
    - 8 สัปดาห์หลังจากใช้ยา infliximab dose สุดท้าย
    - 16-24 สัปดาห์หลังจากได้รับยา rituximab dose สุดท้าย
    - 4 สัปดาห์หลังจากได้รับยา tocilizumab dose สุดท้าย
  7. การให้วัคซีนในผู้ป่วยที่ได้รับ biologic agents
    - 7.1 หลีกเลี่ยงการให้ lived attenuated vaccine ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย biologic agents ทุกชนิด ถ้าจำเป็นควรให้ vaccine ก่อนเริ่ม biologic agent อย่างน้อย 2 สัปดาห์ กรณีที่ผู้ป่วยได้รับ biologic agent ไปแล้วต้องหยุดยาก่อนให้ vaccine เป็นระยะเวลา เช่นเดียวกับข้อ 6 และต้องเลื่อนการให้ยามื้อถัดไปอย่างน้อย 2 สัปดาห์หลังจากฉีด vaccine
    - 7.2 สำหรับ killed vaccine อาจให้ระหว่างที่ได้รับ biologic agent ได้แต่ประสิทธิภาพอาจไม่ดีเท่ากับการให้ vaccine ในคนปกติ
- ควรพิจารณาให้ pneumococcal, influenza, hepatitis B vaccine ก่อนได้ biologic agents

## ภาคผนวกที่ 6

### ความเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรค (screening for active / latent tuberculosis)

ควรประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรคก่อนให้ biologic agents โดยซักประวัติเกี่ยวกับอาการและอาการแสดง ประวัติเคยเป็นวัณโรค ประวัติสัมผัสหรืออยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรค และควรส่งตรวจภาพรังสีปอดทุกราย

1. ถ้าผู้ป่วยมีประวัติเคยติดเชื้อวัณโรค มีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อวัณโรค หรือมีภาพถ่ายรังสีปอดผิดปกติซึ่งเข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรค ได้แก่ infiltration, cavitation, pleural effusion, mediastinal lymphadenopathy ให้หาหลักฐานเพิ่มเติมว่าการติดเชื้อวัณโรคอยู่ในระยะกำเริบ (active tuberculosis) หรือไม่
  - 1.1 หากพบว่ากำลังมีการติดเชื้อวัณโรคอยู่ ควรได้รับยารักษาวัณโรคอย่างน้อย 2 เดือน และผลการตรวจเสมหะไม่พบเชื้อ ก่อนที่จะเริ่มให้ anti-TNF agents
  - 1.2 ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อวัณโรคและได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคจนครบระยะเวลา และไม่พบหลักฐานว่ามีการติดเชื้ออยู่ สามารถให้ anti-TNF agents ได้ แต่ต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะใน 3 เดือนแรก ถ้ามีอาการผิดปกติต้องรีบตรวจเพิ่มเติม หากพบว่ามีอาการกำเริบของวัณโรคต้องหยุด anti-TNF agents และให้การรักษายาต้านวัณโรคทันที
  - 1.3 ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อวัณโรคแต่ได้รับยาต้านวัณโรคไม่ครบ ต้องได้รับการตรวจประเมินซ้ำ และให้การรักษายาต้านวัณโรคก่อนเริ่ม anti-TNF agents แต่ถ้าไม่พบว่ามีอาการกำเริบของโรค พิจารณาให้ยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรค (chemoprophylaxis) อย่างน้อย 2 เดือนก่อนเริ่มให้ anti-TNF agents
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของวัณโรคปอด และภาพถ่ายรังสีปอดปกติ
  - 2.1 สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีภูมิคุ้มกันปกติ ไม่เคยได้รับยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน หรือเคยได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์แต่ได้หยุดไปแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน หรือเคยได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นแต่หยุดไปแล้วเป็นเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน ควรได้รับการตรวจ tuberculin skin test (TST) ถ้าผลทดสอบเป็นบวก พิจารณาให้ยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรค (chemoprophylaxis) ก่อนเริ่มใช้ anti-TNF agents อย่างน้อย 1 เดือน
  - 2.2 สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน การแปลผล TST เพื่อบอกถึง latent TB ให้ยึดเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity (wheal  $\geq$  5 mm) หากผล TST เป็นบวกควรให้ยาป้องกันวัณโรคก่อน

ระหว่างการรักษาด้วย anti-TNF agents ต้องเฝ้าระวังการกำเริบของเชื้อวัณโรค โดยประเมินอาการเป็นระยะๆ หากวัณโรคกำเริบขึ้นก็ต้องหยุดยาและให้การยาต้านวัณโรคทันที

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรค หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (household contact) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อวัณโรค เช่น ทำงานในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา สมควรได้รับการตรวจและประเมินการติดเชื้อวัณโรคตามข้อ 1 หากตรวจไม่พบการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการทดสอบ TST และแปลผลการทดสอบโดยอิงเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity หากผล TST (wheal  $\geq 10$  mm) ถ้าการทดสอบให้ผลบวกควรให้ยาป้องกันวัณโรคก่อนเริ่ม anti-TNF agents

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและมีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรค ควรได้รับการตรวจประเมินตามข้อ 1 หากตรวจไม่พบการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการทดสอบ TST และแปลผลโดยอิงเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity (wheal  $\geq 5$  mm)

นอกจากนี้จะต้องทำการประเมินโรคในญาติหรือผู้ใกล้ชิดซึ่งอาจกำลังติดเชื้อวัณโรคเพื่อทำการรักษาไปพร้อมกับผู้ป่วยด้วย

## ภาคผนวกที่ 7

### ผลข้างเคียง (adverse events)

1. Infusion reaction สำหรับยาหยดเข้าหลอดเลือดดำ (infliximab, rituximab, tocilizumab) พบบ่อยขณะให้ยาครั้งแรก สามารถแก้ไขโดยลดอัตราเร็วในการหยดยาลง หรือให้ premedication ด้วย antihistamine หรือ methylprednisolone
2. Severe infusion reaction พบได้ไม่บ่อยนัก การเกิด anaphylaxis ขณะให้ biologic agents อาจเกิดขึ้นในครั้งใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องเกิดขึ้นในการให้ยาครั้งแรก
3. Injection rejection สำหรับยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (etanercept)
4. เฝาระวังอาการของภาวะ progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), อาการทาง autoimmune diseases อื่นๆ และมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองในผู้ป่วยเด็ก
5. เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัส

## ภาคผนวกที่ 8

### ข้อควรปฏิบัติระหว่างได้รับการรักษาด้วยยา Biologic agents

1. กรณีที่ได้รับการรักษาด้วย anti-TNF โดยเฉพาะ infliximab ต้องประเมินการติดเชื้อวัณโรคเป็นระยะๆ โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายทุก 3 เดือน ถ้ามีความผิดปกติที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อวัณโรคเกิดขึ้น ให้ส่งภาพรังสีปอดและตรวจเสมหะ ถ้าตรวจพบการติดเชื้อวัณโรค ควรหยุด biologic agents และให้ยาต้านวัณโรค
2. เฝ้าระวังภาวะติดเชื้ออื่นๆ หากพบให้รีบทำการรักษา ถ้าเป็นการติดเชื้อที่รุนแรงให้พิจารณาหยุด biologic agents ไว้ก่อน
3. พิจารณาหยุด biologic agents หากผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวภายหลังการใช้ anti-TNF หรือมี functional class เสวลงในกรณีที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวยู่งก่อน
4. พิจารณาหยุด biologic agents หากตรวจพบโรคมะเร็ง
5. กรณีที่ได้รับการรักษาด้วย anti-TNF หากมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรค SLE หรืออาการแสดงที่เข้าได้กับ demyelinating disease ให้หยุดยาและให้การรักษาที่เหมาะสม โดยอาจปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางระบบประสาท
6. กรณีที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab หากผู้ป่วยมีอาการสับสน เดินเซ การมองเห็นผิดปกติ ให้หยุดยาไว้ก่อนและปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางระบบประสาท
7. กรณีที่ได้รับการรักษาด้วย tocilizumab ควรตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาวและตรวจหน้าที่ของตับทุกครั้ง ถ้าพบความผิดปกติมากให้พิจารณาเลื่อนการให้ยา และต้องเฝ้าระวังระดับไขมันในเลือดเป็นระยะๆ ถ้าพบระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นให้ทำการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด
8. สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดก็สามารถให้ anti-TNF ต่อได้ แต่ถ้าเป็นการผ่าตัดที่ไม่เร่งด่วนอาจพิจารณาหยุด biologic agents ก่อนผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงในการติดเชื้อแทรกซ้อนหลังผ่าตัด โดยหยุด etanercept 2 สัปดาห์, infliximab 8 สัปดาห์, rituximab 16-24 สัปดาห์ และ tocilizumab 4 สัปดาห์ก่อนผ่าตัด
9. หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนที่เป็นชนิดเชื้อมีชีวิต (lived attenuated vaccine) แก่ผู้ป่วยที่กำลังได้รับ biologic agents ถ้าจำเป็นต้องให้ควรให้ก่อนเริ่มให้ biologic agents อย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือภายหลังหยุด biologic agents ในลักษณะเดียวกันกับการผ่าตัดที่ไม่เร่งด่วน (ข้อ 8) สำหรับวัคซีนที่เป็นชนิดเชื้อไม่มีชีวิต (non-lived attenuated vaccine) นั้นไม่มีข้อห้าม แต่ผลการตอบสนองต่อวัคซีนอาจไม่ดีเท่ากับคนปกติ ดังนั้นจึงควรฉีดวัคซีนชนิดเชื้อไม่มีชีวิตก่อนเริ่มรักษาด้วย biologic agents

10. หากต้องการตั้งครรภ์ควรหยุดยาในกลุ่มนี้ ล่วงหน้าอย่างน้อย 6 เดือนสำหรับ infliximab ส่วน etanercept นั้นไม่มีข้อมูลในเรื่องของระยะเวลา แต่เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่ายาในกลุ่มนี้ให้ได้อย่างปลอดภัยระหว่างตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์และใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (evidence grade B, recommendation grade B)
11. ในมารดาที่กำลังให้นมบุตร มีรายงานว่า etanercept หลังออกมาในน้ำนมได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับความปลอดภัยต่อเด็กทารก แนะนำว่ามารดาที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ควรงดให้นมบุตร หากต้องการให้นมบุตรควรหยุด anti TNF ก่อน (infliximab อย่างน้อย 6 เดือน, ส่วน etanercept ไม่มีข้อมูลในเรื่องของระยะเวลา) จึงจะให้น้ำนมบุตรต่อได้
12. ควรทำการตรวจสอบและเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงภาพรังสีข้อและกระดูกภายใน 12 เดือน หลังจากรักษา

## ภาคผนวกที่ 9

### **The Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) Criteria**

- Evidence of current psoriasis, a personal history of psoriasis, or a family history of psoriasis (**2 points**)
- Typical psoriatic nail dystrophy including onycholysis, pitting, and hyperkeratosis observed on current physical examination (**1 point**)
- A negative test result for the presence of rheumatoid factor by any method except latex (**1 point**)
- Either current dactylitis, defined as swelling of an entire digit, or a history of dactylitis recorded by a rheumatologist (**1 point**)
- Radiographic evidence of juxta-articular new bone formation appearing as ill-defined ossification near joint margins (but excluding osteophyte formation) on plain radiographs of the hand or foot (**1 point**)

<sup>a</sup>The CASPAR criteria for psoriatic arthritis consist of inflammatory articular disease (joint, spine, or enthesal) with  $\geq 3$  **points** from the above categories. The sensibility is 98.7% and the specificity is 91.4%

### **Moll and Wright Criteria and Specific Features of PsA**

The original diagnostic criteria of Moll and Wright are the simplest and the most frequently used in current studies. The criteria are:

- An inflammatory arthritis (peripheral arthritis and/or sacroiliitis or spondylitis)
- The presence of psoriasis
- The (usual) absence of serological tests for rheumatoid factor.

Using these diagnostic criteria Moll and Wright described five subgroups of PsA: distal interphalangeal (DIP) joint only, asymmetrical oligoarthritis, polyarthritis, spondylitis, and arthritis mutilans

### ภาคผนวกที่ 10

#### Physician Global Assessment (PGA) on Likert Scale

---

1	= None
2	= Mild
3	= Moderate
4	= Severe
5	= Very Severe

---

### ภาคผนวกที่ 1

#### Classification of functional capacity in rheumatoid arthritis (Steinbrocker criteria)

I	Complete functional capacity with ability to carry on all usual duties without handicaps
II	Functional capacity adequate to conduct normal activities despite handicap of discomfort or limited mobility of one or more joints
III	Functional capacity adequate to perform only few or none of the duties of usual occupation or of self-care
IV	Largely or wholly incapacitated with patient bedridden or confined to wheelchair, permitting little or self-care

Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 140:659-662, 1949

## ภาคผนวกที่ 12

### ขนาดยา DMARDs ที่ควรใช้ในการรักษา Psoriatic Arthritis ก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วย anti-TNF agents

DMARDs	ขนาดเต็มที (standard target dose)
Methotrexate (evidence B)	7.5-15 มก./สัปดาห์ (สูงสุด 25 มก./สัปดาห์)
Sulphasalazine (evidence A)	40 มก/กก/วัน แบ่งให้ 2-3 เวลา (สูงสุด 3 กรัม/วัน)
Leflunomide (evidence A )	10-20 มก./วัน
Intramuscular gold injection (evidence D)	40 มก./สัปดาห์
Azathioprine (evidence D)	2 มก/กก/วัน แบ่งให้ 2 เวลา
Cyclosporine (evidence B)	0.3-0.5 มก./กก./วัน

ขนาดรักษา (“therapeutic” dose) ของยา DMARDs มาตรฐาน	
Methotrexate	7.5 - 10 มก./สัปดาห์
Sulphasalazine	1.5 กรัม/วัน แบ่งให้ 2-3 เวลา
Leflunomide	10-20 มก./วัน
Intramuscular gold injection	20 มก./สัปดาห์
Azathioprine	50 มก.วัน
Cyclosporin A	2.5-5 มก./กก./วัน

## ภาคผนวกที่ 13

### แบบประเมินการกำเริบของโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด

#### Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

ขอให้ขีดกากบาทลงบนเส้นตรงข้างล่างในแต่ละข้อ เพื่อบอกว่าท่านสามารถทำกิจวัตรประจำวันเหล่านี้ได้ดีเพียงใดในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา

1. ในภาพรวม ท่านมีอาการอ่อนล้า เหนื่อย หรือหมดเรี่ยวหมดแรงมากน้อยเพียงใด  
ไม่มีเลย 0 \_\_\_\_\_ 10 รุนแรงมาก
  2. ท่านรู้สึกปวดหรือขัดที่ต้นคอ หลัง หรือ ข้อสะโพกมากน้อยเพียงใด  
ไม่มีเลย 0 \_\_\_\_\_ 10 รุนแรงมาก
  3. นอกเหนือจากต้นคอ หลัง และข้อสะโพกแล้ว ท่านรู้สึกปวดหรือบวมที่ข้อต่อตามแขนขา  
ไม่มีเลย 0 \_\_\_\_\_ 10 รุนแรงมาก
  4. ท่านรู้สึกไม่ค่อยสบายเนื่องจากรู้สึกเจ็บที่จุดใดจุดหนึ่งตามร่างกายเมื่อถูกกดหรือสัมผัส  
ไม่มีเลย 0 \_\_\_\_\_ 10 รุนแรงมาก
  5. หลังตื่นนอนเช้าท่านรู้สึกไม่ค่อยสบาย  
ไม่มีเลย 0 \_\_\_\_\_ 10 รุนแรงมาก
  6. ท่านมีอาการปวดขัดหรือตึงตอนเช้าหลังตื่นนอนนานกี่ชั่วโมง  
ไม่มีเลย 0 \_\_\_\_\_ 10
- 30 นาที    1 ชั่วโมง    1 ชั่วโมงครึ่ง     $\geq 2$  ชั่วโมง

คะแนนรวมของข้อ 1-4 + ค่าเฉลี่ยของข้อ 5 & 6 =

BASDAI SCORE =  $\frac{\text{คะแนนรวม}}{5}$  =

เต็ม 50

เต็ม 10

## ภาคผนวกที่ 14

### เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด

#### Modified New York, 1984\* criteria (Late AS)

1. ปวดหลังส่วนล่าง อย่างน้อย 3 เดือน โดยอาการดีขึ้นเมื่อขยับหรือออกกำลังกาย แต่พักแล้วไม่ดีขึ้น
2. หลังส่วนล่าง (lumbar spine) เคลื่อนไหวได้ลดลงในแนว sagittal และ frontal
3. การขยายตัวของทรวงอกลดลง (เมื่อเทียบกับประชากรที่มีอายุและเพศเดียวกัน)
4. ภาพถ่ายทางรังสีพบ bilateral sacroiliitis grade 2-4
5. ภาพถ่ายรังสีพบ unilateral sacroiliitis grade 3 หรือ 4

การวินิจฉัยว่าเป็นโรค AS อาศัยข้อ 4 หรือ 5 ร่วมกับข้อ 1 หรือ 2 หรือ 3

\* Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27:361-68

## ภาคผนวกที่ 15

### **The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of Spondyloarthropathy\***

Inflammatory spinal pain OR Synovitis (asymmetric or predominantly in the lower limbs)

And one or more of the following

- Family history: first-or second-degree relatives with ankylosing spondylitis, psoriasis, acute iritis, reactive arthritis, or inflammatory bowel disease
- Past or present psoriasis, diagnosed by a physician
- Past or present ulcerative colitis or Crohn's disease, diagnosed by a physician and confirmed by radiography or endoscopy
- Past or present pain alternating between the two buttocks
- Past or present spontaneous pain or tenderness at examination of the site of the insertion-the Achilles tendon or plantar fascia (enthesitis)
- Episode of diarrhea occurring within 1 month before onset of arthritis
- Non-gonococcal urethritis or cervicitis occurring within 1 month before onset of arthritis
- Bilateral grade 2-4 sacroiliitis or unilateral grade 3 or 4 sacroiliitis [grades are 0, normal, 1, possible, 2, minimal, 3, moderate, 4, completely fused (ankylosed)]

\* Dougados M , Van der Linden S, Juhkin R, et al. The European Spondyloarthropathy Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-1230

## ภาคผนวกที่ 16

\* Modified Amor criteria (diagnosis of undifferentiated spondyloarthritis with  $\geq 6$  points)

Inclusion Criteria	Point
Inflammatory back pain	1
Unilateral buttock pain	1
Alternating buttock pain	2
Enthesitis	2
Peripheral arthritis	2
Dactylitis (sausage digit)	2
Acute anterior uveitis	2
HLA-B27–positive or family history of SpA	2
Good response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs	2

### Exclusion Criteria

Diagnosis of specific SpA  
Sacroiliitis on radiograph grade 2  
Precipitating GU/GI infection  
Psoriasis  
Keratoderma blennorrhagicum  
IBD  
Positive RF  
Positive ANA, titer >1:80

\* Rev Rhum Mal Osteoartic. Feb 1990;57(2):85-9.

J Rheumatol. Feb 1995;22(2):246-51.

## ภาคผนวกที่ 17

### ขนาดยา DMARDs ที่ควรใช้ในการรักษาโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด ก่อนพิจารณาให้ anti-TNF agents

ยา	ขนาดเต็มที (standard target dose)
● Sulphasalazine	40 มก/กก/วัน แบ่งให้ 2-3 เวลา สูงสุดไม่เกิน 3 กรัม/วัน
● Azathioprine	2 มก/กก/วัน แบ่งให้ 2 เวลา
● Methotrexate	0.3 มก/กก/สัปดาห์ (สูงสุดไม่เกิน 20 มก./สัปดาห์)
● Leflunomide	20 มก/วัน
ขนาดรักษา (therapeutic doses)	
● Sulphasalazine	2 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-3 เวลา
● Azathioprine	50 มก.ต่อวัน
● Methotrexate	7.5 มก.ต่อสัปดาห์
● Leflunomide	10-20 มก.ต่อวัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Higashida J, Wun T, Schmidt S, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2005;32:2109–15.
2. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205–11.
3. van Vollenhoven R, Emery P, Fleischmann RM, et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): results from the Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 3):432.
4. Emery P, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Sustained efficacy at 48 weeks after single treatment course of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:S439.
5. Breedveld FC, Agarwal SK, Yin M, et al. Relationship between clinical response rituximab pharmacokinetics and peripheral B cell levels in rheumatoid arthritis [abstract]. *EULAR* 2006, Thu 0207.
6. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, doseranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400.
7. Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNFa therapy. *Scand J Immunol* 2007;66:476–83.
8. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817–29.
9. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
10. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with

- tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968–80.
11. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
  12. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 17 March 2009. doi:10.1136/ard.2008.105197.
  13. Kremer J, Fleischmann R, Halland A, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the LITHE study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58:abstr No L14.
  14. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1444–47
  15. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336–41.
  16. Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:327–33.
  17. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667–77.
  18. Smolen J, Beaulieu A, Dikranian A, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase 3 clinical trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58.
  19. van Vollenhoven R, Smolen J, Tony H, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: an interim analysis of long-term extension trials with a mean treatment duration of 1.5 years [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58.
  20. Smolen JS, Weinblatt ME. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour

- necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann Rheum Dis* 2008;67:1497–8.
21. Genovese M, Smolen J, Emery P, et al. Lipid and inflammatory biomarker profiles in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis: analysis of five phase 3 clinical trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58.
22. Keystone EC. Safety of biologic therapies—an update. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:8–12.
23. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1538–43.
24. Furst DE, Wallis R, Broder M, et al. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:159–67.
25. Ruderman EM, Markenson JA. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonist therapies: update through June 2002 [abstract]. *Arthritis Rheum* 200;48(suppl 9).
26. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha: California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:683–6.
27. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766–72.
28. Perez JL, Kupper H, Spencer-Green GT. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF $\alpha$  therapy in North America and Europe [abstract]. *EULAR*, 2005.