

แนวทางการใช้ Rituximab ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ข้อบ่งชี้ (Indication)

1. Definite diagnosis of RA (ACR criteria)
2. Moderate-severe active disease DAS28 ≥ 5.1
3. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs (ภาคผนวกที่ 1)
4. ไม่สามารถใช้ยากกลุ่ม Anti-TNF ได้
5. มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs โดยมีความบกพร่องการทำงานของตับหรือไต อย่างมีนัยสำคัญ

ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

1. ระหว่างตั้งครรภ์ และ ระหว่างให้นมบุตร
2. แพ้ยา Rituximab หรือส่วนประกอบที่เป็น Murine protein
3. การติดเชื้อ ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง รวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซาก
4. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี B หรือไวรัสตับอักเสบบี C
5. ภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA grade 4
6. โรคประจำตัวเรื้อรัง เช่น ไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง โรคมะเร็ง

ข้อบ่งชี้ในการถอนยา (Drug withdrawal)

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Non – responder) หมายถึง ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยา Rituximab โดยมีการเปลี่ยนแปลงของค่า DAS 28 ลดลง จากระดับตั้งต้นน้อยกว่า 1.2 หรือหลังการให้ยายังคงมีการเพิ่มขึ้นของค่า DAS 28 จากระดับตั้งต้นมากกว่า 0.6

ขนาดและวิธีการใช้ยา

Rituximab ขนาด 500 – 1,000 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ (D1, D15)

: ให้ premedication ด้วยยา Methylprednisolone 100 มก. ทางหลอดเลือดดำ และ

Antihistamine 30 นาที ก่อนให้ยาในแต่ละครั้ง

: ถ้าไม่มีข้อห้าม แนะนำให้ใช้ Rituximab ร่วมกับ MTX สัปดาห์ละครั้ง

การประเมินผลการรักษาเพื่อขอต่อทะเบียนการใช้ยา

- ประเมินที่ 16 สัปดาห์ หลังจากให้ยา Rituximab
- ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (Responder) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น โดยมีค่า DAS 28 มีการเปลี่ยนแปลง ≥ 1.2 หรือมี Disease activity ลดลงเหลืออยู่น้อย (DAS 28 < 3.2) หรือโรคเข้าสู่ระยะสงบ (DAS28 ≤ 2.6)
- พิจารณาให้ยาต่อ
 - ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมี Moderate disease activity เหลืออยู่ โดยค่า DAS 28 ≥ 3.2 หรือ
 - มีอาการกำเริบหลังจากที่ดีขึ้นแล้ว โดยค่า DAS 28 เพิ่มขึ้นจากเดิม ≥ 0.6

- พิจารณาให้ยาซ้ำภายใน 24 สัปดาห์

- ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมี Moderate disease activity เหลืออยู่ โดยค่า DAS 28 ≥ 3.2 หรือ
- มีอาการกำเริบหลังจากที่ดีขึ้นแล้ว โดยค่า DAS 28 เพิ่มขึ้นจากเดิม ≥ 0.6

ระบบเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง

แพทย์ผู้รักษาคควรทำการประเมินความคุ้มค่าในการรักษาที่ 4 เดือน หลังจากให้ยา Rituximab เพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมกับสถานะของโรค อาจพิจารณาลดขนาดยา ยืดระยะเวลาในการให้ยา หรือหยุดยา ถ้าเป็นไปได้

ภาคผนวกที่ 1

นิยาม: ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs หมายถึง

- ผ่านการรักษาด้วยยา DMARDs มาแล้วไม่น้อยกว่า 3 ขนาน โดยถ้าไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา หนึ่งใน DMARDs ควรเป็น MTX ในขนาด ≥ 15 mg/week กรณีผู้ป่วยทนยาไม่ได้ อาจใช้ MTX ในขนาด ≥ 7.5 mg/week และต้องมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - a. ได้ DMARDs ติดต่อกัน ≥ 6 เดือน แต่แต่ละตัวควรใช้ในขนาดมาตรฐาน (Standard target dose) และใช้ต่อเนื่อง ≥ 2 เดือน
 - b. ได้ DMARDs ติดต่อกัน < 6 เดือน เพราะไม่สามารถทนยาได้ หรือเกิดพิษจากยา แต่ต้องได้ DMARDs ในขนาด Therapeutic doses ≥ 2 เดือน หรือ
 - c. มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs เนื่องจากการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง แต่ต้องไม่ใช่สาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อ HBV, HCV
- กรณีใช้ Low dose prednisolone (≤ 10 mg/day) ร่วมด้วย ควรได้รับยาในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนพิจารณาให้ Biologic agent
- ขนาดมาตรฐานและขนาดรักษาของ DMARDs (ตาราง)

ขนาดเต็มตัวของยา DMARDs มาตรฐาน (Standard target doses)

- | | |
|----------------------|--------------------------------|
| ● Hydroxychloroquine | 6.5 mg/kg/day |
| ● Chloroquine | 4 mg/kg/day |
| ● Sulphasalazine | 40 mg/kg/day in divided doses |
| ● IM gold | 40 mg/week |
| ● Penicillamine | 500-750 mg/day |
| ● Azathioprine | 2 mg/kg/day in divided doses |
| ● Methotrexate | 0.3 mg/kg/week (maximum 25 mg) |
| ● Cyclosporin A | 5 mg/kg/day |
| ● Leflunomide | 20 mg/day |

ขนาดรักษา ("Therapeutic" doses)

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| ● Hydroxychloroquine | 200-400 mg/day |
| ● Chloroquine | 125-250 mg/day |
| ● Sulphasalazine | 1.5 g/day in divided doses |
| ● IM gold | 40 mg/week |
| ● Penicillamine | 500-750 mg/day |
| ● Azathioprine | 50 mg/day หรือ 1 mg/kg/day |
| ● Methotrexate | 7.5 mg/week |
| ● Cyclosporin A | 2.5-5 mg/kg/day |
| ● Leflunomide | 10 mg/day |

แนวทางการใช้ Anti – TNF- α Therapies ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ข้อบ่งชี้ (Indication)

1. Definite diagnosis of RA (ACR criteria)
2. Moderate-severe active disease DAS28 $\geq$ 5.1
3. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs (ภาคผนวกที่ 1)
4. มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs โดยมีความบกพร่องการทำงานของตับหรือไต อย่างมีนัยสำคัญ

ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

1. ระหว่างตั้งครรภ์ และ ระหว่างให้นมบุตร
2. แพ้ยารุนแรง หรือแพ้ส่วนประกอบที่เป็น Murine protein
3. การติดเชื้อ ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง รวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซาก
4. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B, ไวรัสตับอักเสบ C, HIV
5. ภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA grade 4
6. โรคประจำตัวเรื้อรัง เช่น ไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง โรคมะเร็ง
7. มีประวัติ Demyelinating disease, Pulmonary fibrosis

ข้อบ่งชี้ในการถอนยา (Drug withdrawal)

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Non – responder) หมายถึง ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยา Anti-TNF โดยมีการเปลี่ยนแปลงของค่า DAS 28 ลดลง จากระดับตั้งต้นน้อยกว่า 1.2 หรือหลังการให้ยา ยังคงมีการเพิ่มขึ้นของค่า DAS 28 จากระดับตั้งต้นมากกว่า 0.6

ขนาดและวิธีการใช้ยา

1. Etanercept (25 มก./ขวด) 25 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ Etanercept (50 มก./ ขวด) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง หรือให้ร่วมกับ Methotroxate
2. Infliximab (100 มก./ขวด) 3 มก./กก./ครั้ง หยอดเข้าหลอดเลือดดำในเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง ที่สัปดาห์ 0, 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับ Methotrexate หลังจากการรักษานาน 6 เดือน หากตอบสนองไม่เป็นที่น่าพอใจ พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 5 มก./กก./ครั้ง หยอดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 สัปดาห์

การประเมินผลการรักษาเพื่อขอต่อทะเบียนการใช้ยา

- ประเมินที่ 12 สัปดาห์ หลังจากให้ยา Anti-TNF agents
- ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (Responder) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น โดยมีค่า DAS 28 มีการเปลี่ยนแปลง $\geq$ 1.2 หรือมี Disease activity ลดลงเหลืออยู่น้อย (DAS 28 < 3.2) หรือโรคเข้าสู่ระยะสงบ (DAS28 $\leq$ 2.6)
- พิจารณาให้ยาต่อ
 - ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมี Moderate disease activity เหลืออยู่ โดยค่า DAS 28 $\geq$ 3.2 หรือ

- มีอาการกำเริบหลังจากที่ดีขึ้นแล้ว โดยค่า DAS 28 เพิ่มขึ้นจากเดิม ≥ 0.6

ระบบเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง

แพทย์ผู้รักษาควรทำการประเมินความคุ้มค่าในการรักษาทุก 3 เดือน นับแต่เริ่มมีการใช้ยาเพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมกับสถานะของโรค และอาจพิจารณาลดขนาดหรือหยุดยาถ้าเป็นไปได้

ภาคผนวกที่ 1

นิยาม: ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs หมายถึง

- ผ่านการรักษาด้วยยา DMARDs มาแล้วไม่น้อยกว่า 3 ขนาน
- ถ้าไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา หนึ่งใน DMARDs ควรเป็น MTX ในขนาด ≥ 15 mg/week กรณีผู้ป่วยทนยาไม่ได้ อาจใช้ MTX ในขนาด ≥ 7.5 mg/week และต้องมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - a. ได้ DMARDs ติดต่อกัน ≥ 6 เดือน แต่แต่ละตัวควรใช้ในขนาดมาตรฐาน (Standard target dose) และใช้ต่อเนื่อง ≥ 2 เดือน
 - b. ได้ DMARDs ติดต่อกัน < 6 เดือน เพราะไม่สามารถทนยาได้ หรือเกิดพิษจากยา แต่ต้องได้ DMARDs ในขนาด Therapeutic doses ≥ 2 เดือน หรือ
 - c. มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs เนื่องจากการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง แต่ต้องไม่ใช่สาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อ HBV, HCV
- กรณีใช้ Low dose prednisolone (≤ 10 mg/day) รวมด้วย ควรได้รับยาในขนาดคงที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนพิจารณาให้ Biologic agent
- ขนาดมาตรฐานและขนาดรักษาของ DMARDs (ตาราง)

ขนาดเต็มที่ของยา DMARDs มาตรฐาน (standard target doses)

- | | |
|----------------------|--------------------------------|
| ● Hydroxychloroquine | 6.5 mg/kg/day |
| ● Chloroquine | 4 mg/kg/day |
| ● Sulphasalazine | 40 mg/kg/day in divided doses |
| ● IM gold | 40 mg/week |
| ● Penicillamine | 500-750 mg/day |
| ● Azathioprine | 2 mg/kg/day in divided doses |
| ● Methotrexate | 0.3 mg/kg/week (maximum 25 mg) |
| ● Cyclosporin A | 5 mg/kg/day |
| ● Leflunomide | 20 mg/day |

ขนาดรักษา ("Therapeutic" doses)

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| ● Hydroxychloroquine | 200-400 mg/day |
| ● Chloroquine | 125-250 mg/day |
| ● Sulphasalazine | 1.5 g/day in divided doses |
| ● IM gold | 40 mg/week |
| ● Penicillamine | 500-750 mg/day |
| ● Azathioprine | 50 mg/day หรือ 1 mg/kg/day |
| ● Methotrexate | 7.5 mg/week |
| ● Cyclosporin A | 2.5-5 mg/kg/day |
| ● Leflunomide | 10 mg/day |

แบบบันทึกข้อมูลขอขึ้นทะเบียนการใช้ยา Biological Agents ในผู้ป่วย Rheumatoid Arthritis (RA)
(RA-ET, RA-IF, RA-RTX)

ชื่อโรงพยาบาล _____ HN _____
ชื่อ - สกุล _____ เลขที่บัตรประชาชน □□□□□□□□□□

Height cm., Weight □□□ kg. Date of Birth ____/____/____

Enrollment type: Current treatment, since

New case: ☐ DMARDs non responders
☐ DMARDs intolerance

Date of RA Diagnosis : (ACR Criteria) ____/____/____

Previous therapy : ☐ MTX mg/wk
☐ Sulphasalazine mg/day
Others, specify
Etanercept, date start
Infliximab, date start
Rituximab, date start

Activity and severity of RA: Date of evaluation ____/____/____

- Morning stiffness ____ min Functional class ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
- Patient Global health assessment ____ mm ESR : ____ mm/hour
- Swollen joint count score ____ Tender joint count score ____
- DAS 28= ____ (must > 3.2)
- Physician Global assessment = ____ (must ≥ 2)

Laboratory report within 6 months:

date, RF : _____ ANA : _____ CRP : _____ Anti CCP (optional) : _____

Hand film ☐ Juxta-osteopenia ☐ Narrowing joint space ☐ Erosion ☐ Subluxation
report _____

Safety profile:

Hx of TB contact ☐ yes ☐ no Tuberculin test (PPD test) ☐ 0-5 ☐ 6-10 ☐ > 10 mm.
HBsAg, date Result Anti HBc, date Result
Anti HCV, date Result Anti HIV, date Result

Dosage of Biological agent

1. Infliximab : ☐ 100 ☐ 200 ☐ 300 mg week (0, 2, 6, 14)
 2. Etanercept : ☐ 25 twice weekly ☐ 50 mg weekly
 3. Rituximab : ☐ 500 ☐ 1,000 mg day (0, 15)
- Starting date _____

Next evaluation date _____

แพทย์ผู้วินิจฉัย เลข ว. _____ ชื่อ _____ บันทึกเมื่อ ____/____/____
ผู้บันทึก รหัส _____ ชื่อ _____
ข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้รักษา _____

* Required documents attached to registration process

- ☐ แผ่นแรกของเวชระเบียน ที่ระบุสถานภาพและรายละเอียดของผู้ป่วย
- ☐ Periodically clinical record since diagnosis of Rheumatoid arthritis report

* จัดส่งโดย

☐ E-mail (rdpa@chi.or.th)

Fax. 02-298-0367

Read Indication of each Biological agent

ชื่อ-สกุล _____ บัตรประชาชน □□□□□□□□□□ Weight □□□ kg.

Date of evaluation _____ ☐ 12th ☐ 24th ☐ 36th ☐ 48th week

☐ Infliximab (3-5 mg/kg)

dose ☐ 100 ☐ 200 ☐ 300 mg

interval every ☐ 6 ☐ 8 ☐ 12 weeks

dose ☐ 25 ☐ 50 mg

Number of injection per month ☐ 8 ☐ 7 ☐ 6 ☐ 5 ☐ 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ 0.5

dose ☐ 500 ☐ 1,000 mg

serial dose ☐ first ☐ second

Initial DAS 28 = _____ Current DAS 28 = _____ (improvement > 1.2)

Initial Physician Global Assessment _____ Current Physician Global Assessment = _____ (improvement ≥ 1)

Serious AR: ☐ No ☐ Yes (specified)

☐ Hypersensitivity ☐ Injection site reaction ☐ Infusion-related reactions

☐ Serious infections ☐ Hematologic complication ☐ Seroconversion (anti-dsDNA)

☐ Other.....

แพทย์ผู้วินิจฉัย เลข ว. _____ ชื่อ _____ บันทึกเมื่อ ____/____/____

ผู้บันทึก รหัส _____ ชื่อ _____

ข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้รักษา _____

* Required documents with re-approve

☐ แผ่นแรกของเวชระเบียน ที่ระบุสถานภาพและรายละเอียดของผู้ป่วย

☐ Periodically clinical evaluation from medical record

* จัดส่งโดย

☐ E-mail (rdpa@chi.or.th)

Fax. 02-298-0367

แบบบันทึกข้อมูลขอเปลี่ยนการใช้ยา Biological Agents ในผู้ป่วย Rheumatoid Arthritis (RA)

Read Indication of each Biological agent

☐ Etanercept

☐ Infliximab

☐ Rituximab

ชื่อโรงพยาบาล _____ HN _____

ชื่อ - สกุล _____ เลขที่บัตรประชาชน

Weight kg. Date of Birth ____/____/____

The first anit-TNF used

☐ Infliximab (5-10mg/kg)

dose ☐ 100 ☐ 200 ☐ 300 mg.

interval every ☐ 6 ☐ 8 ☐ 12 weeks

☐ Etanercept

dose ☐ 25 ☐ 50 mg

Number of injection per month ☐ 8 ☐ 7 ☐ 6 ☐ 5 ☐ 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ 0.5

☐ Rituximab

dose ☐ 500 ☐ 1,000 mg

serial dose ☐ first ☐ second

Enrollment Type: Failure to the first anti-TNF after _____ months

Type of failure

1 ☐ intolerable to the first anti-TNF

☐ Hypersensitivity ☐ Injection site reaction ☐ Infusion-related reactions

☐ Serious infections _____

☐ Others _____

2 ☐ failure response to the first anti-TNF (improved DAS 28 < 1.2) after _____ months

Current DMARDs used ☐ MTX [☐ 7.5 ☐ 10 ☐ 12.5 ☐ 15 ☐ 20 ☐ 25 mg/week]

☐ Sulphasalazine [☐ 1.5 ☐ 2 ☐ 3 gm/day]

Activity and severity of RA:

Date of evaluation ____/____/____

• Morning stiffness ____ min Functional class ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

• Patient Global health assessment ____ mm ESR : ____ mm/hour

• Initial DAS 28 = ____ Current DAS 28 = ____ (improvement < 1.2 or current DAS 28 > 3.2)

• Physician Global assessment = ____ (must < 2)

Hand X-ray : ☐ stable ☐ progress

report _____

Lab Date (recent) ____/____/____

Chest X-ray :

CBC : WBC ____ / cumm Hct ____ vol%

LFT : Total protein ____ g/dl Albumin ____ g/dl

Alk. Phos ____ U/L AST/SGOT ____ U/L ALT/SGPT ____ U/L

Creatinine ____ mg/dl:

Dosage of Biological agent requested

1. Infliximab: ☐ 100 ☐ 200 ☐ 300 mg week (0, 2, 6, 14)
2. Etanercept: ☐ 25 twice weekly ☐ 50 mg weekly
3. Rituximab : ☐ 500 ☐ 1,000 mg day (0, 15)

Starting date ____/____/____

Evaluation date _____

Plan commence date _____

แพทย์ผู้วินิจฉัย เลข ว. _____ ชื่อ _____ บ้านพักเมื่อ ____/____/____

ผู้บันทึก รหัส _____ ชื่อ _____

ข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้รักษา _____

* Required documents attached to registration process

- ☐ แผ่นแรกของเวชระเบียน ที่ระบุสถานภาพและรายละเอียดของผู้ป่วย
☐ Periodically clinical record since diagnosis of Rheumatoid arthritis report

* จัดส่งโดย

☐ E-mail (rdpa@chi.or.th)

Fax. 02-298-0367