



สารบัญ

บรรณานุกรม	iv
แนวทางการใช้ Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapies ในโรครูมาติก	1
คณะกรรมการจัดทำแนวทางการใช้ Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapies ในโรครูมาติก	3
โรคข้อสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Ankylosing Spondylitis)	4
แนวทางการปฏิบัติการใช้ Anti-TNF- α Therapies	8
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis)	14
แนวทางการปฏิบัติการใช้ Anti-TNF- α Therapies	17
โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (Psoriatic Arthritis)	23
แนวทางการปฏิบัติการใช้ Anti-TNF- α Therapies	26
การทบทวนบทความการใช้ Anti-TNF Therapies ในโรค Reactive Arthritis และ Undifferentiated Spondyloarthritis	34
การทบทวนบทความการใช้ Anti-TNF Therapies ในโรค Systemic Vasculitis และ Connective Tissue Diseases	37
การประเมินผู้ป่วยรูมาติกก่อนให้ Anti-TNF Therapies	44
ภาคผนวก	
ภาคผนวกที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด	51
2 แบบการประเมินการกำเริบของโรค	52
3 Physician Global Assessment on Lidert Scale	54
4 American College of Rheumatology (ACR) 1987 revised criteria for the classification of RA	55
5 แบบสอบถาม Thai HAQ	56
6 Total Modified Sharp Score (TMSS)	59
7 แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้ anti-TNF	61
8 ขนาดของยา DMARDs	68
9 PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)	69
10 ตำแหน่งของข้อที่ต้องนับจำนวนข้อที่กดเจ็บทั้งหมด 78 ข้อ และข้อที่บวมทั้งหมด 76 ข้อ	70
11 The American College of Rheumatology Criteria	72

12 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	74
13 สูตรยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรค	75
14 เกณฑ์การแปลผลการตรวจ tuberculin skin test ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ	77
15 เกณฑ์การแปลผล tuberculin skin test ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค	78

ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่

พิมพ์ครั้งที่ 2

หนา 1,438 หน้า

75 บทความ

ภาพสี 22 หน้า

ปกแข็ง เย็บกึ่ง

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ น.พ. สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์



บรรณาธิการแถลง

แม้ปีใหม่นี้จะเริ่มด้วยเหตุการณ์ที่ไม่ปกติ แต่ก็เป็นที่ประชาชนไทยจะได้มีความสุขกันอีกครั้ง เนื่องจากเป็นปีมหามงคลของพสกนิกรชาวไทยที่จะได้มีโอกาสชื่นชมพระบารมีของสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวของเรา โดยในปีนี้พระองค์จะทรงมีพระชนมายุครบ 80 พรรษา พวกเราคงจะได้มีโอกาสร่วมงานเฉลิมฉลองอันยิ่งใหญ่เหมือนเช่นงานครองสิริราชสมบัติครบ 60 ปีในปีที่ผ่านมา ข้าพเจ้าในนามของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยและปวงชนชาวไทยทุกหมู่เหล่าขอถวายพระพรให้พระองค์ทรงพระเจริญ อยู่เป็นร่มโพธิ์ร่มไทรสถิตเป็นมิ่งขวัญแก่ประชาชนชาวไทยตลอดไปนานเท่านานเทอญ

วารสารโรคข้อฉบับนี้เป็นฉบับแรกสำหรับปี 2550 ทางคณะบรรณาธิการได้จัดนำเอา "Guideline for Anti-TNF therapies" ซึ่งทางคณะกรรมการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยมีดำริให้จัดทำขึ้นและได้รับความร่วมมือจากสมาชิกของสมาคมหลายๆท่านในการเข้าร่วมสัมมนา ช่วยกันค้นคว้า และระดมสมองแสดงความคิดเห็นกัน จนกระทั่งแนวทางปฏิบัติการใช้ยาในกลุ่ม anti-TNF นี้สามารถเสร็จสิ้นสมบูรณ์เป็นรูปเล่มแล้วในขณะนี้ ทางสมาคมรูมาติสซั่มจะทำการเผยแพร่แนวทางเล่มนี้เพื่อให้ใช้เป็นประโยชน์ต่อไป สำหรับวารสารโรคข้อฉบับต่อไปทางคณะบรรณาธิการจะพยายามจัดให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และจะเป็นประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจเป็นระยะๆ ต่อไป

สุดท้ายนี้ ทางคณะบรรณาธิการวารสารโรคข้อขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์และพระสยามเทวาธิราชจงโปรดดลบันดาลให้บ้านเมืองเรากลับคืนสู่ภาวะปกติ และประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงอยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี

**แนวทางการใช้ Anti-Tumor Necrosis Factor- α
Therapies ในโรครูมาติก**

**Guideline for Anti-Tumor Necrosis Factor- α
Therapies in Rheumatic Diseases**

โดย

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

พ.ศ. 2549

คำนำ

โรคมะเร็งเป็นโรคที่พบได้บ่อยในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม วิธีการรักษาที่ถูกต้องและมีประสิทธิภาพเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นและสำคัญอย่างยิ่ง ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันได้ก้าวไปไกล เช่น การใช้ยาในกลุ่ม Anti-TNF ในการรักษาโรคมะเร็ง

แนวทางการใช้ Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies ในโรคมะเร็งฉบับนี้ จัดทำขึ้นสำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม เพื่อเป็นแนวทางในการใช้และประเมินผลการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาในกลุ่ม anti-TNF- α agents โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษา และมีความคุ้มค่าเหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขของสังคมไทย นอกจากนี้ยังมีประโยชน์สำหรับแพทย์ทั่วไปและพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้

ข้อแนะนำต่าง ๆ ในแนวทางการใช้ยากลุ่ม Anti-Tumor Necrosis Factor นี้ ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำเหล่านี้ได้ ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีเหตุผลที่สมควร

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณคณะทำงานทุกท่านที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่า มาร่วมดำเนินการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฯ ฉบับนี้

รองศาสตราจารย์พิเศษนายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
นายกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการโครงการจัดทำแนวทางการใช้ Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapies ในโรครوماتิก

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการ Anti TNF therapies in Ankylosing Spondylitis

ประธาน	น.พ. ศิรภพ	สุวรรณโรจน์
เลขานุการ	น.พ. สิทธิชัย	อุกฤษฏ์ชน
	น.พ. อนนวรรธ	ชื้อสุวรรณ
	พ.ญ. ปุชนิยะดา	ฝึกฝน

คณะกรรมการ Anti TNF therapies in Rheumatoid Arthritis

ประธาน	พ.ญ. มนาธิป	โอศิริ
เลขานุการ	พ.ญ. บุญจรัส	ศิริไพฑูรย์
	น.พ. พุทธิรัตน์	ลิ่วเฉลิมวงศ์
	น.พ. สูงชัย	อังธารารักษ์
	พ.ญ. นันทนา	กสิตานนท์

คณะกรรมการ Anti TNF therapies in Psoriatic arthritis, Reactive arthritis and Undifferentiated spondyloarthropathy

ประธาน	พ.ญ. ไพจิตต์	อัครชนบดี
เลขานุการ	น.พ. พงศ์ธร	ณรงค์ฤกษ์นาวิน
	พ.ญ. สุชีลา	จันทร์วิทยานุชิต
	พ.ญ. วิรินยา	ปากเพียร
	น.พ. วีระพงศ์	ผู้มีธรรม
	พ.ญ. สิริพร	มานวรงค์ชัย

คณะกรรมการ Anti TNF therapies in Connective Tissue Diseases and Vasculitis

ประธาน	พ.ญ. กนกรัตน์	นันทิรุจ
เลขานุการ 1	พ.ญ. ปวีณา	เชียวชาญวิศวกิจ
เลขานุการ 2	พ.ญ. ชิงชิง	ฟูเจริญ
	พ.ญ. ปิยนุช	โอเจริญ
	พ.ญ. จิรภัทร	วงศ์ชินศรี

ผู้เข้าร่วมสัมมนาและออกความเห็น ทำให้แนวทางเวชปฏิบัติสมบูรณ์

น.พ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู	น.พ. อุทิศ ดีสมโชค	น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์
พ.ญ. พรชิตา ชัยอำนาจ	น.พ. สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	พ.ญ. ทศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
น.พ. พรทวิ เลิศศรีสถิต		

โรคข้อสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Ankylosing Spondylitis)

ความเป็นมา

โรคข้อสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis, AS) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิดหนึ่งในกลุ่มโรค spondyloarthropathy ซึ่งประกอบด้วย ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease / reactive arthritis, inflammatory bowel arthropathy และ undifferentiated arthropathy โรค AS มีความสัมพันธ์กับ human leucocyte antigen (HLA) B27 โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรค AS จะมีผลบวกของ HLA-B27¹ ผู้ป่วยจะมีพยาธิสภาพของการอักเสบที่ข้อต่อกระดูกเชิงกราน (sacroiliac joints) ทั้ง 2 ข้างและข้อต่อกระดูกสันหลัง (axial joint) ผู้ป่วยบางรายอาจมีการอักเสบของข้อกระดูกส่วนระยางค์ (peripheral joint) ร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการนอกระบบกระดูกและข้อ (extraskletal manifestations) เช่น acute anterior uveitis, ลิ้นหัวใจรั่ว (aortic insufficiency) พังผืดที่ยอดปอด (apical fibrosis) และในระยะท้ายจะทำให้เกิดโรคไตวายจาก renal amyloidosis โรค AS มีความชุกร้อยละ 0.07-0.86² โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตรา 3 ต่อ 1 โดยความเสี่ยงในการเป็นโรค AS เพิ่มขึ้นในผู้ที่มี HLA-B27³ อายุที่พบเป็นโรค AS มากที่สุดคือ ระหว่าง 20-30 ปี

ลักษณะทางคลินิก

อาการทางระบบกระดูกและข้อ (skeletal manifestation) ที่สำคัญคือ อาการปวดตึงที่หลัง โดยอาจพบร่วมกับอาการในระบบอวัยวะอื่นนอกจากอาการในระบบกระดูกและข้อได้ (extra-skeletal manifestations)

อาการปวดหลังเป็นอาการที่สำคัญที่สุดในอาการทางระบบกระดูกและข้อ ส่วนใหญ่มักเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยจะปวดตื้อๆ และมักจะมีอาการปวดตึงหลังและขยับไม่สะดวกโดยเฉพาะในช่วงตื่นนอนตอนเช้า (morning stiffness) อาการปวดตึงหลังมักใช้เวลาเป็นชั่วโมง และจะดีขึ้นเมื่อเคลื่อนไหว ซึ่งอาการปวดหลังจากการอักเสบนี้มีความจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกจากการปวดหลังจากความผิดปกติของโครงสร้าง (mechanical back pain) นอกจากอาการปวดหลังแล้วผู้ป่วยจะมีอาการปวดบริเวณสะโพก ซึ่งเกิดจากการอักเสบของข้อต่อกระดูกเชิงกราน (sacroiliac joints) โดยผู้ป่วยจะรู้สึกปวดตื้อๆ อยู่ลึก และบ่งชี้ตำแหน่งลงไปได้ยาก ผู้ป่วยอาจปวดสะโพกสลับข้างในช่วงแรกและเป็นต่อเนื่องทั้งสองข้างในเวลาต่อมา ส่วนอาการปวดตามข้อส่วนอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังพบได้บ่อยพอสมควร โดยจะมีการอักเสบที่ข้อสะโพกและข้อไหล่ได้บ่อย แต่ข้ออื่นๆ ก็พบได้ ส่วนใหญ่มักเป็นในข้อของขามากกว่าแขน และมักพบเป็นแบบไม่สมมาตร (asymmetry) นอกจาก

ข้ออักเสบแล้วผู้ป่วยมักจะมีอาการอักเสบบริเวณจุดเกาะของเส้นเอ็น (enthesitis) โดยตำแหน่งที่พบได้บ่อย เช่น จุดเกาะของเอ็นร้อยหวาย จุดเกาะของเอ็นฝ่าเท้า (plantar fascia) จุดเกาะของเอ็นที่ขอบ iliac crest และขอบกระดูกซี่โครง (enthesopathy ที่ costosternal และ manubriosternal joint) เป็นต้น

อาการในระบบอื่นๆ นอกเหนือจากกระดูกและข้อที่พบได้ เช่น anterior uveitis (พบได้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วย AS⁴) aortic regurgitation (พบได้ร้อยละ 5) พังผืดที่กลีบบนของปอด (พบได้ร้อยละ 1) เป็นต้น โดย anterior uveitis อาจพบได้ทั้งก่อน พร้อมกัน หรือหลังอาการทางข้อก็ได้ ในขณะที่ aortic regurgitation และ apical lung fibrosis มักพบในผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อมาเป็นระยะเวลาหลายปี

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

โดยทั่วไปไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่จะบ่งถึงโรคได้อย่างแน่นอน การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปเป็นเพียงสิ่งที่ช่วยประกอบในการวินิจฉัยโรครวมถึงคอยตรวจเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจากโรคหรือจากการรักษา

การตรวจ HLA-B27 อาจทำเพื่อช่วยในการวินิจฉัยในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดหลังชนิดที่มีการอักเสบ (inflammatory back pain) โดยที่การตรวจทางภาพรังสียังไม่มีการเปลี่ยนแปลงพอที่จะให้การวินิจฉัยโรคนี้ได้ โดยไม่ควรส่งตรวจ HLA-B27 ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลังทุกราย เนื่องจากสามารถตรวจพบ HLA-B27 ในคนปกติได้ร้อยละ 8-14 และผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถได้รับการวินิจฉัยโรคได้แล้วจากลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีอยู่แล้ว

การตรวจทางภาพรังสี

การตรวจทางภาพรังสีเป็นการตรวจที่มีความสำคัญในการวินิจฉัยโรค AS ความผิดปกติซึ่งพบที่ข้อต่อกระดูกเชิงกราน มักพบทั้ง 2 ด้าน การเปลี่ยนแปลงเริ่มจากการอักเสบจะทำให้เห็นขอบเขตของ subchondral bone ได้ไม่ชัด (blurring) ต่อมาเกิดการกร่อน (erosion) และการหนาตัวขึ้น (sclerosis) ของกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) นี้ เกิดเป็นลักษณะที่เรียกว่า pseudo-widening ก่อนที่จะติดแข็ง (ankylosis) ของข้อต่อกระดูกเชิงกรานเมื่อเข้าสู่ระยะท้ายในที่สุด อย่างไรก็ตามในระยะเริ่มต้นของโรคยังอาจตรวจไม่พบความผิดปกติในภาพถ่ายรังสีธรรมดาได้ ในกรณีนี้อาจใช้วิธีการตรวจพิเศษ ได้แก่ การตรวจด้วยเครื่องสแกนแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imagings, MRI) หรือ (computed tomographic scan, CT scan) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค⁵

ตำแหน่งแรกของความผิดปกติของกระดูกสันหลังมักพบที่บริเวณกระดูกสันหลังบริเวณทรวงอกข้อที่ 12 ต่อกับกระดูกสันหลังของเองข้อที่ 1 (T₁₂-L₁ spine) ต่อมาจะพบความผิดปกติของกระดูกสันหลังที่อยู่ติดกันโดยจะไล่ขึ้นด้านบนและลงด้านล่าง ความผิดปกติจะเริ่มจากการกร่อนของมุมกระดูกสันหลัง (romanus lesion) ก่อนที่จะมีการหนาตัวของกระดูกที่บริเวณมุมกระดูกสันหลัง

(shiny corner) นี้ จนในที่สุดเมื่อมีการเกาะของหินปูนบริเวณขอบนอกของ annulus fibrosus (syndesmophyte), supraspinal ligament และ interspinal ligaments (dagger sign) ก็ให้เห็นลำของหินปูนบาง ๆ ซึ่งเชื่อมติดกันของข้อกระดูกสันหลังที่เรียกว่า bamboo spine ซึ่งจะพบร่วมกับการเชื่อมติดกันของ apophyseal joints ในระยะท้าย

การตรวจทางภาพรังสีของข้ออื่นๆ เช่น ข้อสะโพก ข้อไหล่ ข้อเข่า อาจพบลักษณะความผิดปกติทางภาพรังสีทั้งการกร่อนของกระดูก (erosion) และการงอกของกระดูกใหม่จากขอบกระดูก จนมีการเชื่อมกันของข้อ (ankylosis) ในที่สุด นอกจากนี้การงอกของกระดูกใหม่ยังเกิดได้ที่จุดเกาะของเอ็นต่างๆ ด้วย

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคอาศัยอาการทางคลินิกร่วมกับการตรวจทางภาพรังสี ในปัจจุบันใช้เกณฑ์การวินิจฉัย Modified New York criteria ปี ค.ศ. 1984⁶ (ภาคผนวกที่ 1) ปัญหาของการใช้เกณฑ์ดังกล่าวคือ การวินิจฉัยโรคจะค่อนข้างล่าช้าเพราะจะไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ถ้ายังไม่พบความผิดปกติทางภาพรังสี ทำให้ผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงหรือข้อกระดูกสันหลังติดยึดไปแล้วก่อนการวินิจฉัย จึงได้มีความพยายามในการนำการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นเข้ามาช่วย ได้แก่ HLA-B27 และการตรวจ MRI ซึ่งจะเพิ่มความไวในการวินิจฉัยโรคได้แน่นอนและเร็วขึ้น

การประเมินผลการรักษา

ในเวชปฏิบัติทั่วไปอาจประเมินผลการรักษาจาก global pain และ axial pain จาก visual analog scale (VAS) ของผู้ป่วย, บันทึกความรุนแรงและระยะเวลาของการปวดตึงหลังหรือข้อในตอนเช้า (morning stiffness), กิจกรรมซึ่งไม่สามารถกระทำได้, physician's global assessment (Likert scale), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) และ / หรือ C-reactive protein (CRP) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีตัวชี้วัดซึ่งช่วยประเมินการกำเริบโรคและความรุนแรงของโรค ได้แก่ The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI)⁷, The Bath Ankylosing Spondylitis Functional index (BASFI)⁸, The Dougados Functional Index (DFI)⁹, The Health Assessment Questionnaire (for AS) (HAQ-S), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES)¹⁰

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

การดำเนินโรคของโรค AS มีความแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย โรคอาจสงบ (remission) หรือกำเริบ (exacerbation) ขึ้นได้เอง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคไม่สงบอยู่นานหลาย ๆ ปีก็ได้ ระยะท้ายผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน เช่น กระดูกสันหลังหัก หรือ amyloidosis เป็นต้น

ปัจจัยซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ได้แก่ การมีข้อสะโพกอักเสบ ค่า ESR สูง (มากกว่า 30 มม.ต่อชั่วโมง) ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) การเคลื่อนไหวของกระดูกสันหลังระดับเอว (limitation of lumbar spine) ทำให้จำกัด ข้อนิ้วอักเสบลักษณะแบบไส้กรอก (sausage-like digits) มีข้ออักเสบสองถึงสามข้อ (oligoarthritis) และเริ่ม เป็นโรคก่อนอายุ 16 ปี¹¹

แนวทางการรักษา

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค AS อาจแบ่งเป็น 3 ส่วนดังนี้

1. การให้ความรู้กับผู้ป่วย
2. การรักษาด้วยยาและสารชีวภาพ (biologic agents)
3. การรักษาด้วยการใช้วิธีทางเวชศาสตร์ฟื้นฟู และการผ่าตัด

การรักษาด้วยยาประกอบด้วย ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาในกลุ่ม bisphosphonates และสารชีวภาพ (biologic agent)

การรักษาเบื้องต้นในผู้ป่วยโรค AS คือ การให้ความรู้เรื่องโรคและ ให้ยาระงับการอักเสบของข้อ เส้นเอ็น (tendon) และปลายเอ็นที่ยึดติดกับกระดูก (entheses) โดยการใช้ยา NSAIDs ซึ่งอาจพิจารณาร่วมกับการฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นครั้งคราวเข้าในข้อที่อักเสบ และ / หรือตำแหน่งที่มีการอักเสบ ร่วมกับการรักษาทางกายภาพบำบัด ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นได้ไม่ดี ก็ควรพิจารณาใช้ยา DMARDs เช่น sulphasalazine (SASP)^{12, 13} และ methotrexate (MTX)¹⁴ หรืออาจเลือกใช้ pamidronate¹⁵ ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม bisphosphonate อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีข้ออักเสบเรื้อรังซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว จึงมีการศึกษาและพัฒนายาในกลุ่ม biologic agent เช่น anti- TNF- α โดยในปัจจุบันยาในกลุ่ม anti- TNF- α ได้รับการยอมรับให้เป็นวิธีการรักษามาตรฐานขั้นสุดท้ายสำหรับโรค AS ในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้วทั่วโลก

แนวทางปฏิบัติการใช้ Anti- TNF- α Therapies ใน โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด (Guideline for Anti-TNF Therapies in Ankylosing Spondylitis, AS) สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ความจำเป็น

ยา anti-TNF agents ซึ่งได้แก่ etanercept และ infliximab มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย AS ได้อย่างชัดเจน จนได้รับการจดทะเบียนเป็นยาสำหรับรักษา AS ในต่างประเทศ และมีการจัดทำ แนวทางในการใช้รักษาโรค (practice guideline) ของแต่ละประเทศ¹⁴⁻¹⁷ นอกจากนี้จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีแล้ว ยังมีการศึกษาที่สนับสนุนในด้านของ cost-effectiveness อีกด้วย^{18,19} เนื่องจากยาเหล่านี้ยังมีราคาค่อนข้างสูง และยังไม่มียาที่มีข้อมูลในด้านของประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาในระยะยาว ดังนั้นการใช้ anti-TNF agent จึงเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย AS ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ซึ่งควรจะต้องมีการพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

จุดประสงค์

1. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วย AS ด้วย anti TNF agents มีหลักการที่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. เพื่อให้ผู้ป่วย AS ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ anti TNF agents
3. เพื่อให้ความคุ้มค่า (cost-effectiveness) จากการรักษาด้วยยา anti TNF agent

กลุ่มเป้าหมาย

1. สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มในการใช้ยาและประเมินผล anti-TNF- α agents เพื่อรักษาโรค AS
2. สำหรับแพทย์ทั่วไปและพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงของยานี้

แหล่งข้อมูล

1. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2006;65(3):316-20.

2. Guidelines for cost-conscious use of anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) agents in ankylosing spondylitis in the United States. David Y. UpToDate (14.2) 2006.

3. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. Keat A, Berkham N, Bhilla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2005 Jul;44(7):939-47.

4. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. J Rheumatol. 2003 Jun;30(6):1356-63.

องค์ประกอบของแนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF- α agents

1. การประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยา

1.1 ข้อบ่งชี้ (indication) (แผนภูมิที่ 1)

1.1.1. Definite diagnosis of AS (Modified New York criteria) (ภาคผนวกที่ 1)

1.1.2. Active disease โดยมีค่า BASDAI ≥ 4 หน่วย และมีค่า physician global assessment ≥ 2 (ภาคผนวกที่ 2, 3)

1.1.3. Refractory disease คือมีอาการทาง axial joint, peripheral joint หรือ enthesitis ภายหลังจากใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs ทั้ง selective cyclooxygenase-2 inhibitor และ nonselective NSAIDs) ขนาดเต็มที่ที่ละชนิด อย่างน้อย 2 ชนิด ต่อเนื่องกันเป็นเวลายังน้อย 3 เดือน หรือไม่สามารถใช้ NSAIDs ได้ และมี

1.1.3.1 Peripheral arthritis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs ≥ 2 ชนิด (พิจารณาเลือกใช้ sulfasalazine มากกว่า methotrexate, azathioprine หรือ leflunomide) อย่างน้อย 3 เดือน หรือ

1.1.3.2. Oligoarthritis หรือ severe/intolerable enthesitis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย local steroid injection อย่างน้อย 2 ครั้ง (ถ้าไม่มีข้อห้าม) หรือ

1.1.3.3. Axial symptom ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs หรือ intravenous pamidronate อย่างน้อย 3 เดือน (expert opinion)

1.2. ข้อห้าม (contraindication)

(ดูในข้อห้ามใช้ ในเรื่องการประเมินผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วย Anti-TNF Therapies)

2. ขนาดและวิธีการให้ยา

- Etanercept 25 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง

- Infliximab 5 mg/kg หยดเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และ ทุก 6-8 สัปดาห์

3. การติดตามผลการรักษา

- ระยะเวลาที่จะประเมินผลการรักษาคือ 12 สัปดาห์ หลังจากให้ยา anti-TNF agents
- ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นโดยค่า BASDAI มีการเปลี่ยนแปลง ≥ 2 หน่วย และ physician global assessment มีการเปลี่ยนแปลง ≥ 1 หน่วย

หลังจากได้ anti-TNF agents แล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 12 สัปดาห์ ควรพิจารณาหยุดยา

4. ระยะเวลาของการให้ยา

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลา ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา etanercept เกินกว่า 2 ปี²⁰ และ infliximab เกินกว่า 3 ปี²¹ และพบว่าผู้ป่วยมากกว่า ร้อยละ 90 อาจมีอาการกลับซ้ำอีก (relapse of symptom) ภายหลังจากหยุด anti-TNF agents 1 ปี^{22, 23}

ดังนั้นในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดย anti-TNF agents ควรประเมินเพื่อพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือหยุดยาตามความเหมาะสม พร้อมกับพิจารณาการให้ยา DMARDs เพื่อป้องกันโรคกำเริบ

5. การชะลอ radiographic progression

การศึกษาการใช้ etanercept และ infliximab ในผู้ป่วย AS สามารถลดการอักเสบได้อย่างชัดเจนเมื่อประเมินจากภาพถ่ายรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) ของ spine และ sacroiliac joint²⁴⁻²⁶ อย่างไรก็ตามมี 1 การศึกษาซึ่งพบว่า infliximab สามารถชะลอ radiographic progression เมื่อให้ยาไปนาน 2 ปี²⁷

แผนภูมิที่ 1 แนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF agents ในการรักษาผู้ป่วย AS

เอกสารอ้างอิง

1. Deesomchok U, Tumrasvin T, Bejrputra O. HLA-B27 in Thai patients with arthritis. *J Med Assoc Thai* 1983;66(10):600-5
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67
3. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):359-67
4. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(2):128-30
5. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30(5):330-5
6. 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(4):361-8
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286-91
8. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5
9. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15(2):302-7
10. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32
11. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21(10):1883-7
12. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2004-12
13. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl 3:iii40-50
14. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):316-20
15. David Y. Guidelines for cost-conscious use of anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) agents in ankylosing spondylitis in the United States. UpToDate (14.2) 2006
16. Keat A, Berkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):939-47
17. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1356-63
18. Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zink A, Sieper J, Braun J. Impact of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1670-2
19. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jonsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(9):1158-66
20. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1557-62
21. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):670-6
22. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwegel A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):342-8

23. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-44
24. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-36
25. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1216-23
26. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1305-10
27. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64(10):1462-6

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis)

คำจำกัดความ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติในหน้าที่การทำงานของภูมิคุ้มตนเองโดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยมักมีอาการข้ออักเสบหลายข้อแบบสมมาตร และมีการกร่อนทำลายของกระดูกอ่อนที่ผิวข้อและกระดูกใต้ผิวกระดูกอ่อนในข้อ ซึ่งจะนำไปสู่ข้อผิดรูป เกิดภาวะทุพพลภาพและพิการในที่สุด อุบัติการณ์ของโรคนี้พบประมาณร้อยละ 0.5-1 ของประชากรทั่วโลก¹

อาการแสดง

อาการทางข้อในระยะเริ่มต้นจะมีการอักเสบเรื้อรังของข้อนิ้วมือ ข้อมือ ข้อนิ้วเท้า ข้อเท้าทั้งสองข้าง มีอาการบวมและกดเจ็บบริเวณข้อ ในระยะต่อมาจะมีอาการบวมอักเสบและหนาตัวของเยื่อข้อ และลุกลามไปยังข้อใหญ่ เช่น ข้อเข่า ข้อไหล่ได้ บางรายที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการแสดงนอกข้อเช่น ปุ่มรูมาตอยด์ หลอดเลือดอักเสบ ตาแห้ง เยื่อぶตาขาวอักเสบ เมื่ออาการเป็นรุนแรงมากขึ้นจะมีการทำลายข้อ ข้อผิดรูปและเกิดความพิการในที่สุด

การวินิจฉัยโรคและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยโรคอาศัยอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยอาศัยเกณฑ์การแยกโรคตาม American College of Rheumatology (ACR) 1987 revised criteria for the classification of RA² (ภาคผนวกที่ 4) ซึ่งจะใช้ในการวินิจฉัยได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการชัดเจน สำหรับผู้ป่วยในระยะแรกอาจมีอาการไม่ครบตามเกณฑ์ดังกล่าวได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคนี้ ได้แก่ การตรวจสารรูมาตอยด์ในเลือด (rheumatoid factor) พบได้ประมาณร้อยละ 60-80 ซึ่งถ้าพบในระดับที่สูงจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการทางข้อและอาการแสดงนอกข้อ นอกจากนี้ยังตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงภาวะอักเสบซึ่งไม่จำเพาะต่อโรค คือ erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C reactive protein (CRP) ภาพรังสีข้อมีประโยชน์ในการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของโรค

การประเมินผลการรักษา

การประเมินอาการทางคลินิกจะทำโดยการนับจำนวนข้อที่บวม ข้อที่กดเจ็บ ระยะเวลาที่ติดขัดในข้อหลังตื่นนอน ความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตร ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ESR, CRP และการเปลี่ยนแปลงที่พบในภาพรังสีข้อ

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

มีผู้ป่วยจำนวนไม่เกินร้อยละ 10 มีโรคสงบได้เอง ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการดำเนินโรคอย่างต่อเนื่องและรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ หากไม่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ข้อก็จะถูกทำลายไปเรื่อยๆ จนเกิดความพิการในที่สุด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบเรื้อรังจำนวนหลายข้อหรือมีอาการแสดงนอกข้อ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น โดยรวมผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอายุสั้นกว่าประชากรทั่วไป 3-18 ปี³

แนวทางการรักษา

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการกำเริบของข้อควรจะได้รับ การรักษาด้วยยา DMARDs ทุกรายภายใน 3 เดือนหลังให้การวินิจฉัย⁴ เพื่อควบคุมโรคให้เข้าสู่ภาวะสงบและชะลอการทำลายข้อให้เร็วที่สุด สำหรับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) หรือยากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำจะพิจารณาเพื่อควบคุมการอักเสบของข้อในระยะแรก ระหว่างรอยา DMARDs ออกฤทธิ์

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ให้ยึดตามแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2545⁵ และแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของ American College of Rheumatology, ACR 2002 update⁴ ตามแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 4)

แนวทางปฏิบัติการใช้ Anti- TNF- α Therapies ใน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

(Guideline for Anti- TNF- α Therapies in Rheumatoid Arthritis)

สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย

ความจำเป็น

เนื่องจากในปัจจุบันมีรายงานการศึกษาในกลุ่ม anti tumor necrosis factor (anti-TNF) ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากขึ้นเรื่อยๆ พบว่ามีประสิทธิผลในการรักษาเป็นอย่างดี⁶⁻¹¹ จึงได้มีการใช้ยากลุ่มนี้อย่างแพร่หลายในต่างประเทศ รวมทั้งในประเทศไทย เนื่องจากยากลุ่มนี้มีราคาสูง จึงจำเป็นต้องมีแนวทางการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ เพื่อป้องกันการใช้จ่ายเกินความจำเป็นและมีระบบการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น

จุดประสงค์

1. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา anti TNF เป็นไปในแนวทางเดียวกัน
2. เพื่อให้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา anti TNF
3. เพื่อให้การรักษาด้วยยา anti TNF ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เกิดความคุ้มค่า (cost-effectiveness)

กลุ่มเป้าหมาย

1. สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาตีสซึมในการใช้ยาและประเมินผล anti-TNF- α agents เพื่อรักษาโรค RA
2. สำหรับแพทย์ทั่วไปและพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงของยานี้

แหล่งข้อมูล

1. Update on the British society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). January 2005.¹²
2. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update American college of Rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. February 2002.⁴

3. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute of clinical Excellence. March 2005.¹³

4. Guidelines for Prescribing TNF alpha Blockers in adults with Rheumatoid arthritis. The Irish Rheumatology Society. January 2002.¹⁴

5. Therapeutic guidelines for rheumatoid arthritis. South African Rheumatism and Arthritis Association. March 2003.¹⁵

6. A practical guide for the use of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. The Australian Rheumatology Association. February 2005.¹⁶

องค์ประกอบของแนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF- α agents

1. การประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยา

1.1 เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาให้ยา (inclusion criteria) ผู้ป่วยต้องมีข้อ 1.1.1 และ 1.1.2 และ 1.1.3 หรือ มีข้อ 1.1.1 และ 1.1.2 และ 1.1.4

1.1.1 ผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์การจัดกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตาม ACR 1987 revised criteria for the classification of RA²

1.1.2 มีการกำเริบของโรค โดยครบทั้ง 3 ข้อ ซึ่งได้แก่

1.1.2.1 ตรวจร่างกายพบมีการอักเสบของข้อ¹⁶ ดังนี้

1.1.2.1.1 จำนวนข้อบวมอย่างน้อย 6 ข้อ (ในจำนวน 66 ข้อ) และจำนวนข้อกดเจ็บอย่างน้อย 6 ข้อ (ในจำนวน 68 ข้อ) หรือ

1.1.2.1.2 จำนวนข้อบวมอย่างน้อย 4 ข้อ และจำนวนข้อกดเจ็บอย่างน้อย 4 ข้อ กรณีเป็นข้อที่ไม่ใช่ข้อมือ ข้อนิ้วมือหรือข้อนิ้วเท้าโดยตรวจพบต่อเนื่องกันอย่างน้อย 1 เดือน

1.1.2.2 มีการสูญเสียความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตร โดยมีค่าคะแนน Thai HAQ¹⁷ (ภาคผนวกที่ 5) ≥ 1.0 ¹⁸

1.1.2.3 ระยะเวลาของ morning stiffness ≥ 45 นาที หรือ ESR ≥ 28 mm/h หรือ CRP ≥ 1 mg / dL อย่างใดอย่างหนึ่ง

1.1.3 ไม่ตอบสนองต่อยา DMARDs ที่เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในขนาดเต็ม (standard target doses) หรือเกิดผลข้างเคียงจาก DMARDs ถึงจะแม้ได้ขนาดไม่เต็มแต่ก็เป็นขนาดรักษา (therapeutic doses) อย่างน้อย 3 ชนิด ได้แก่ gold salt injection, Methotrexate, Leflunomide, Hydroxychloroquine, Chloroquine, Sulfasalazine, Azathioprine, Penicillamine, Cyclosporin A โดยยา DMARDs ตัวหนึ่งจะต้องเป็น Methotrexate และต้องมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1.3.1 ถ้าได้รับยา DMARDs ติดต่อกันนาน ≥ 6 เดือน ต้องได้รับยา DMARDs ในขนาดเต็ม (standard target doses) ≥ 2 เดือน

1.1.3.2 ถ้าได้รับยา DMARDs ติดต่อกันนาน < 6 เดือน เพราะไม่สามารถทนยาได้ หรือเกิดพิษจากยา แต่ต้องได้รับยา DMARDs ในขนาดรักษา (therapeutic doses) ≥ 2 เดือน

1.1.4 มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs โดยมีความบกพร่องของการทำงานของตับหรือไต อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก แต่สาเหตุของความบกพร่องนั้นต้องไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (เช่น HBV, HCV)

คำจำกัดความ¹⁹

ขนาดเต็ม (standard target doses) ของยา DMARDs มาตรฐาน ก่อนพิจารณาว่าไม่ตอบสนองเป็นที่น่าพอใจ

- 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 20 mg)
- Cyclosporin A 5 mg/kg/day
- Leflunomide 20 mg/day

ขนาดรักษา ("Therapeutic" doses)

- Hydroxychloroquine 200-400mg/day
 - Chloroquine 125-250 mg/day
 - Sulphasalazine 2 g/day in divided doses
 - IM gold 40 mg/week
 - Penicillamine 500-750 mg/day
 - Azathioprine 50 mg/day
 - Methotrexate 7.5 mg/week
 - Cyclosporin A 2.5-5 mg/kg/day
 - Leflunomide 10-20 mg/day
-

1.2 เกณฑ์ที่ไม่ควรใช้ยา (exclusion criteria)

(ดูในข้อห้ามใช้ ในเรื่องการประเมินผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วย Anti-TNF Therapies)

2. ชื่อ ขนาด และวิธีบริหารยา

2.1 Etanercept (Enbrel, 25 มก./ขวด) ขนาด 25 มก. ฉีดเข้าเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous) สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ให้เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับ methotrexate ก็ได้

2.2 Infliximab (Remicade, 100 มก./ขวด) ขนาด 3 มก/กก./ครั้ง หยดเข้าหลอดเลือดดำต่อเนื่องกันอย่างน้อย 2 ชม. ที่สัปดาห์ 0, 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ ต้องให้ร่วมกับ methotrexate หากตอบสนองไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากการรักษา 6 เดือน อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 5-10 มก./กก./ครั้ง ทุก 8 สัปดาห์

2.3 Adalimumab (Humira, 40 มก./หลอด) ขนาด 40 มก. ฉีดเข้าเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ ให้เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับ methotrexate ก็ได้

3. เกณฑ์ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพทางคลินิกของยา

3.1 เกณฑ์การตอบสนองของข้อ

- จำนวนข้อที่กดเจ็บ (68 ข้อ)
- จำนวนข้อที่บวม (66 ข้อ)
- ระยะเวลาของข้อฝืดขัดหลังตื่นนอน

3.2 เกณฑ์คุณภาพชีวิต

- Thai HAQ

3.3 เกณฑ์การตอบสนองของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ESR
- CRP

3.4 เกณฑ์การตอบสนองทางภาพรังสีข้อและกระดูก

- การเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีข้อบริเวณมือ และ/หรือเท้า ทั้งสองข้างทุก 1 ปี จนกว่าผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของโรค

- อาจให้คะแนนโดยใช้ modified total Sharp score (ภาคผนวกที่ 6)

4. เกณฑ์การถอนตัวจากยา

4.1 ไม่ตอบสนองหลังให้ยานาน 3 เดือน คือมีข้ออักเสบลดลงน้อยกว่าร้อยละ 20 ของจำนวนข้อ (joint count) ก่อนได้รับการรักษา¹⁶ หรือ คะแนน Thai HAQ ดีขึ้นต่ำกว่า 0.25¹⁸ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา

4.2 มีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ anti TNF เกิดขึ้น เช่น การติดเชื้อ, demyelinating disease และโรคหัวใจวาย เป็นต้น

4.3 เข้าเกณฑ์ที่ไม่ควรใช้ยา (exclusion criteria)

5. ระยะเวลาการใช้ยาในกรณีตอบสนองต่อ anti TNF เป็นที่น่าพอใจ

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าควรให้ยา anti-TNF อย่างต่อเนื่องหลังจากเข้าสู่ระยะสงบนานเท่าไร และจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาได้ยาวนานที่สุดไม่เกิน 4 ปี¹³ ดังนั้นหากผู้ป่วยเข้าเกณฑ์โรคสงบให้ใช้ยาในขนาดเดิมติดต่อกันไปอีก 6 เดือน หลังจากนั้นควรพิจารณาลดขนาดยาลง หรือเพิ่มระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้ง และควรลดยาให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่สามารถควบคุมโรคได้ หรือจนกว่ามีข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษา

เกณฑ์โรคสงบจะต้องมีครบ 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. ไม่มีข้อกดเจ็บและมีจำนวนข้อบวมไม่เกิน 2 ข้อ (ในจำนวน 66 ข้อ) โดยสาเหตุการบวมของข้อนั้นอาจเกิดจากการหนาตัวของเยื่อข้อหรือกระดูกงอก แต่จะต้องไม่มีการอักเสบของข้อที่ชัดเจน

2. คะแนน Thai HAQ ไม่เกิน 0.3²⁰

3. ระยะเวลาของ morning stiffness \leq 15 นาที หรือมีค่าของ ESR หรือ CRP อยู่ในเกณฑ์ปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง

6. ระบบการบันทึกผลการรักษาและตรวจสอบผลข้างเคียงของยา (ภาคผนวกที่ 7)

ข้อมูลพื้นฐานก่อนให้ยา

- อายุ
- เพศ
- ระยะเวลาและความรุนแรงของโรค
- โรคที่พบร่วม
- ยาที่ใช้
- ประวัติสูบบุหรี่
- ภาพรังสีปอดและ PPD test
- ข้อมูลทางข้อ
 - Tender joint count
 - Swollen joint count
 - Morning stiffness (นาที)
 - Thai HAQ score
 - ESR และ / หรือ CRP
 - ภาพรังสีมือ และ / หรือเท้า

ข้อมูลที่ควรบันทึกทุก 3 เดือน

- ภาวะเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น
 - การผ่าตัด
 - การติดเชื้อที่รุนแรง
 - โรคมะเร็ง

- การพักรักษาในโรงพยาบาล
 - ประวัติแพ้ยา
 - ขนาดสะสมของยาชีวภาพ
 - ผลลัพท์

เอกสารอ้างอิง

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22 suppl 1:1-12
2. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, et al. The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 315-24
3. Myllykangas-Luosujarvi RT, Aho K, Isomiiki HA. Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Seminars Arthritis Rheum* 1995;125(3);193-202
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46
5. แนวทางเวชปฏิบัติโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โดยสมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย. วารสารโรคข้อและรูมาตีสซึม, 2545;13:25-31
6. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86
7. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63
8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9
10. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93
11. Lipsky PE, Van Der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1594-602
12. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFa blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-63
13. National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. March 2002. <http://www.nice.org.uk/pdf/RA-PDF.pdf>
14. The Irish Rheumatology Society. Guidelines for Prescribing TNF alpha Blockers in adults with Rheumatoid arthritis. January 2002. http://isr.webtrade.ie/_fileupload/Publications/ISR-Guidelines-A4-3.pdf
15. South African Rheumatism and Arthritis Association. Therapeutic guidelines for rheumatoid arthritis. March 2003. http://www.saraa.co.za/B_doctors_guidelinesTumourNec.asp
16. The Australian Rheumatology Association. A practical guide for the use of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheum* 2006;9:123-6
17. Osiri M, Deesomchok U, Tugwell P. Evaluation of functional ability of Thai patients with rheumatoid arthritis by the use of a Thai version of the Health Assessment Questionnaire. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:555-8
18. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1478-87
19. British Society for Rheumatology. Guidelines for prescribing TNF-a blockers in adults with rheumatoid arthritis. London: British Society for Rheumatology, 2001 (www.rheumatology.org.uk)
20. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32: 9-44

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (Psoriatic Arthritis)

คำจำกัดความ

โรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน (psoriatic arthritis, PsA) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิดหนึ่งในกลุ่มโรค spondyloarthritis ซึ่งประกอบด้วย ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease / reactive arthritis, inflammatory bowel arthropathy และ undifferentiated arthropathy เนื่องจากโรคผิวหนังสะเกิดเงิน (psoriasis) มีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 1-3 ของประชากรทั้งหมด โดยจะมีข้ออักเสบร่วมด้วยประมาณหนึ่งในสามของกลุ่มผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเกิดเงิน ดังนั้นโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินจึงมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.1-1 ของประชากรทั้งประเทศ^{1,2} อายุที่พบเป็นโรค PsA มากคือ 30-55 ปี โดยหญิงและชายมีโอกาสเกิดโรคนี้ได้เท่ากัน ในอดีตมีความเข้าใจว่าอาการข้ออักเสบมีความรุนแรงน้อย แต่ปัจจุบันพบว่าข้ออักเสบเป็นได้รุนแรงและพบการทำลายข้อจนเกิดความพิการในที่สุด โดยพบผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจนเกิดภาวะทุพพลภาพสูงถึงร้อยละ 40-60 ซึ่งการดำเนินโรคจะมีความรุนแรงมากในช่วง 1-2 ปีแรกหลังจากวินิจฉัยโรคได้³

อาการแสดงและการแบ่งกลุ่มย่อย

ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 จะมีรอยโรคผิวหนังสะเกิดเงิน (psoriasis) นำมาก่อนอาการทางข้อเป็นเวลาหลายปี ในขณะที่ร้อยละ 15 เกิดอาการทางผิวหนังและข้ออักเสบขึ้นพร้อมกัน ผู้ป่วยจะเริ่มเกิดข้ออักเสบเพียงหนึ่งข้อหรือ 2-3 ข้อก่อน (mono- or oligo-arthritis) ส่วนใหญ่เป็นข้อขนาดใหญ่ของขา ได้แก่ ข้อเข่าและข้อเท้า โดยอาจเกิดร่วมกับข้อมือ ข้อขนาดเล็กของนิ้วเท้าและนิ้วมือ โดยเฉพาะที่ข้อปลายนิ้ว (distal interphalangeal, DIP joints) และข้อกลางนิ้ว (proximal interphalangeal, PIP joints) ก็ได้ ข้ออักเสบที่ DIP joints นี้ถือเป็นลักษณะจำเพาะของโรค PsA หากมีการอักเสบของปลอกหุ้มเอ็นที่อยู่รอบข้อนิ้วมือหรือข้อนิ้วเท้า (tenosynovitis) ร่วมด้วย ก็จะทำให้เกิดอาการบวมเป็นลำขึ้นทั้งนิ้ว (dactylitis) ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยจะมีจำนวนของข้ออักเสบเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปจนกลายเป็นข้ออักเสบหลายข้อแบบสมมาตร (symmetric polyarthritis) คล้ายโรค RA ในขณะที่ครึ่งหนึ่งผู้ป่วย จะมี axial joint disease และ / หรือ sacroiliitis ร่วมด้วย

นอกจากอาการผิวหนังและข้อรวมทั้งกระดูกสันหลังแล้ว โรคนี้ยังทำให้เกิดอาการที่สำคัญซึ่งพบได้บ่อยคือ การอักเสบที่ตำแหน่งปลายเอ็นเกาะยึดกับกระดูก (enthesitis) เช่นที่ปลายเอ็นร้อยหวาย (tendoachilles tendinitis) และปลายเอ็นสันเท้า (plantar fasciitis) ทำให้เกิดการอักเสบที่อวัยวะต่างๆ ได้แก่ เยื่อตาขาวอักเสบ (conjunctivitis), uveitis, ลิ้นหัวใจอักเสบ (aortic insufficiency) มีพังผืดที่ยอดปอด (apical fibrosis) และในระยะท้ายจะทำให้เกิดโรคไตวายจาก amyloid nephropathy

ปัจจุบันนิยมแบ่งกลุ่มผู้ป่วย PsA โดยอาศัยลักษณะอาการแสดงทางข้อตามเกณฑ์การแบ่งโรคของ Moll และ Wright⁴ เป็น 5 กลุ่มย่อย ได้แก่

1. Mono- หรือ oligo-arthritis ร่วมกับ enthesitis ซึ่งคล้ายโรค reactive arthritis พบได้ร้อยละ 30-50
2. Predominantly distal interphalangeal arthritis พบได้ร้อยละ 25
3. Symmetric polyarthritis ซึ่งคล้ายโรค rheumatoid arthritis พบได้ร้อยละ 30-50
4. Predominantly axial disease (spondylitis, sacroiliitis, and/or arthritis of hip and shoulder joints ± peripheral joint disease) ซึ่งคล้ายโรค ankylosing spondylitis พบได้ร้อยละ 5
5. Arthritis mutilans เป็นชนิดที่มีความจำเพาะต่อโรคและรุนแรงที่สุดโดยจะมีการทำลายข้อจนทำให้เกิดความพิการ พบได้ร้อยละ 5

ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการทางคลินิกของกลุ่มต่างๆ ที่กล่าวมามากกว่า 1 กลุ่มก็ได้ แต่การดำเนินโรคข้ามกลุ่มกันนั้นพบได้น้อย

การวินิจฉัยโรคและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยโรคอาศัยอาการทางคลินิกซึ่งมีการอักเสบเรื้อรังที่ข้อ ข้อต่อกระดูกสันหลัง ข้อต่อกระดูกเชิงกราน และ entheses ร่วมกับโรคสะเก็ดเงินที่ผิวหนัง และ/หรือเล็บ อาจพบผลบวกของ HLA B27 โดยเฉพาะกลุ่มที่มี spondylitis เด่น การเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีกระดูกและข้อจะพบในรายที่เรื้อรังและรุนแรง โดยจะพบลักษณะพิเศษที่ค่อนข้างจำเพาะต่อโรคคือ bone erosion จากการอักเสบและ bone production ร่วมกัน เกิดเป็น syndesmophytes, sacroiliitis, pencil-in-cup appearance, early joint fusion และ fluffy periostitis บริเวณ enthesis

การประเมินผลการรักษา

การประเมินผลการรักษาจะทำการประเมินเช่นเดียวกับที่ทำในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรคข้ออักเสบเรื้อรังอื่นๆ คือ

1. การประเมินติดตามผลตอบสนองทางคลินิกของอาการทั่วไปและข้ออักเสบ⁵ โดยใช้ Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)⁶, American college of rheumatology (ACR) response criteria
2. การประเมินการทำลายข้อจากภาพรังสีข้อโดยใช้ total Sharp score, modified total Sharp score หรือ Larsen's method แต่ส่วนใหญ่จะนิยมใช้ modified total Sharp score มากกว่า
3. การประเมินผลลัพธ์ของโรค (outcome) โดยใช้ Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS / AIMS2), หรือ Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

PsA จะมีการดำเนินโรคที่มีระยะกำเริบและระยะสงบสลับกัน แม้โดยทั่วไปจะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า RA แต่ก็ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพได้ใกล้เคียงกัน โดยจะมีปัจจัยที่แสดงถึงการพยากรณ์โรคเลวในผู้ป่วยที่เกิดโรคเมื่ออายุน้อยกว่า 20 ปี มีข้ออักเสบหลายข้อโดยเฉพาะที่ข้อขนาดใหญ่โดยเฉพาะพบการทำลายข้อเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว มีโรคผิวหนังสะเก็ดเงินที่ลุกลาม มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเดียวกัน มีผลบวกของ HLA-DR3 และ HLA-DR4 อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ดังนั้นผู้ป่วยโรคนี้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้จึงสมควรได้รับการวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกเพื่อที่จะได้ให้การรักษาที่เหมาะสมได้ทันเวลาที่

แนวทางการรักษา

การรักษามาตรฐาน คือการรักษาอาการทางผิวหนังและควบคุมข้ออักเสบ สำหรับการรักษาอาการทางข้อของโรค PsA แบ่งเป็น 2 ขั้นตอนคือ

ขั้นแรกคือ การให้ความรู้เรื่องโรคและ ให้ยาระงับการอักเสบของข้อ เส้นเอ็น (tendon) และปลายเอ็นที่ยึดติดกับกระดูก (entheses) โดยการใช้ยา NSAIDs ซึ่งอาจพิจารณาว่าร่วมกับการฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นครั้งคราวเข้าข้อที่อักเสบ และ/หรือตำแหน่งที่มีการอักเสบ ร่วมกับการรักษาทางกายภาพบำบัด

ขั้นที่สองคือ การใช้ยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) ให้เร็วที่สุด โดย sulphasalazine (SASP) ขนาด 2-3 กรัมต่อวัน เป็นยาที่ได้รับการพิสูจน์แล้วถึงประสิทธิภาพในการควบคุม peripheral joint disease เท่านั้น⁷ ในขณะที่ methotrexate (MTX) ในขนาดที่ใช้รักษาโรค RA แม้จะมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการทางผิวหนังได้ดี แต่ประสิทธิภาพของการรักษาอาการทางข้อยังอยู่ในขั้นตอนของการวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่พิจารณาเปลี่ยนเป็น DMARDs ชนิดอื่นหรืออาจเพิ่ม DMARD ใหม่เช่น cyclosporine⁸, leflunomide⁹⁻¹¹, gold salt¹², chloroquine¹³, azathioprine¹⁴ และ mycophenolate mofetil¹⁵ แต่ปัจจุบันยังไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ได้อย่างชัดเจน เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยจำนวนน้อยและเป็นแบบเปิดไม่มีกลุ่มควบคุม จาก British Society for Rheumatology (BSR) guideline¹⁶ ได้ให้ระดับของหลักฐานการศึกษาครั้งนี้ SASP และ leflunomide เป็น A ในขณะที่ MTX และ cyclosporine เป็น B (level of evidence ของ Royal College of Physicians, Concise Guidance to Clinical Practice โดย Grade A: Meta-analysis of randomized controlled trials or randomized controlled trial; Grade B: Controlled trial or quasi-experimental study or descriptive study; และ Grade C: Expert committee report)

เนื่องจากผู้ป่วย psoriatic spondylitis จะมีอาการคล้ายโรค ankylosing spondylitis (AS) และผู้ป่วย psoriatic polyarthritis ก็จะมีอาการคล้ายโรค rheumatoid arthritis (RA) โดยบางรายมีข้ออักเสบเรื้อรังซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานดังกล่าว จนในที่สุดมีการทำลายข้อถึงขั้นเกิดภาวะทุพพลภาพ ในขณะที่เดียวกันก็ได้มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการใช้ยา anti-TNF- α therapies ในโรคนี้และพบว่าผู้ป่วยโรค PsA ที่ดื้อต่อ DMARDs จะมีการตอบสนองที่ดีขึ้นจาก anti-TNF- α therapies และมีความคุ้มค่าของการรักษาสูงกว่ารวมทั้งคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย¹⁷

ปัจจุบันยาในกลุ่ม anti-TNF- α therapies ได้รับการยอมรับให้เป็นวิธีการรักษามาตรฐานขั้นสุดท้ายสำหรับโรค PsA ในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้วทั่วโลก

แนวทางปฏิบัติการใช้ Anti- TNF- α Therapies ใน โรคข้ออักเสบสะเกิดเงินชนิด Peripheral Polyarticular (Guideline for Anti- TNF- α Therapies in Peripheral Polyarticular Psoriatic Arthritis) สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ความจำเป็น

เนื่องจาก PsA เป็นโรคที่มีความรุนแรง สามารถทำลายข้อจนทำให้เกิดความพิการได้¹⁸⁻²⁰ จากการศึกษาในระยะยาวพบว่ามาตรฐานการรักษาแบบเดิมซึ่งมุ่งบรรเทาอาการอักเสบด้วยยาแก้ปวดและยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และจะพิจารณาในในกลุ่ม second-line drugs เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงนั้น ไม่มีประสิทธิภาพที่จะยับยั้งการดำเนินโรค PsA ได้ จาก Cochrane systemic review⁷ พบว่ามียาในกลุ่ม DMARDs คือ sulphasalazine (SASP), parenteral methotrexate (MTX) ในขนาดสูง รวมทั้ง leflunomide เท่านั้นที่มีหลักฐานเป็น RCT ที่น่าเชื่อถือว่ามีประสิทธิภาพสามารถควบคุมและยับยั้งการดำเนินโรคได้ อย่างไรก็ตามขนาดสูงของยา methotrexate ที่ใช้รักษานั้นทำให้เกิดผลข้างเคียงเกินที่จะยอมรับได้ ในขณะที่ SASP และ leflunomide ก็มีประสิทธิภาพไม่เพียงพอต่อการควบคุมโรค เนื่องจากการศึกษาพบว่า TNF- α เป็น proinflammatory cytokine ชนิดหนึ่งซึ่งทำให้เกิดการอักเสบที่ผิวหนังและเยื่อข้อ จึงได้นำมาเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคนี้ จากผลการศึกษาและการทดลองพบว่าการใช้ TNF- α มีประสิทธิภาพในการควบคุมการอักเสบและป้องกันการทำลายข้อได้ โดยยา Etanercept (2002), infliximab (May 2005) และ adalimumab (October 2005) ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเป็น anti-TNF- α agents ในรักษาโรค PsA ในที่สุด

แม้ยาในกลุ่ม anti-TNF- α agents จะเป็นยาที่มีศักยภาพในการบรรเทาอาการและช่วยชะลอการดำเนินโรค PsA ได้ แต่เป็นยาใหม่ที่มีราคาแพงมากและยังอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องชั่งน้ำหนักระหว่างค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากราคายาและความสามารถในการประหยัดลดรายจ่ายต่างๆ ที่เกิดจากการดูแลรักษาผู้ป่วย PsA ที่ดีขึ้นรวมถึงความปลอดภัยในระยะยาว ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาถึงความคุ้มค่าของ anti-TNF- α therapies ในโรค PsA ค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่จะได้รับในระยะยาวจากการควบคุมโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพคือ จะสามารถลดความจำเป็นที่จะต้องผ่าตัดเปลี่ยนข้อ ลดความต้องการในการดูแลรักษา ลดความจำเป็นในการใช้ยาอื่นลง ลดความต้องการในการเข้ารับบริการช่วยเหลือจากสังคม ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นจนสามารถช่วยเหลือตนเองหรือปฏิบัติงานประกอบอาชีพได้ และยืดอายุขัยของผู้ป่วยให้นานขึ้น¹⁶

ดังนั้นเพื่อบรรลุถึงประโยชน์ของผู้ป่วย PsA ในสถานะที่มีจำนวนทรัพยากรจำกัด จึงจำเป็นต้องมีแนวทางปฏิบัติในการใช้ยาในกลุ่ม anti-TNF- α agents ซึ่งมีหลักฐานการศึกษาวิจัยรับรอง และมีการศึกษาถึง cost-effectiveness ของยากกลุ่มนี้ในโรค PsA

จุดประสงค์และองค์ประกอบของ guideline

เพื่อให้มีแนวทางปฏิบัติ (guideline) ในการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม anti-TNF- α agents ได้แก่ etanercept, infliximab และ adalimumab เพื่อรักษาผู้ป่วย adult PsA ซึ่งมีข้ออักเสบหลายข้อในส่วนระยะยวกร์ (peripheral polyarticular joint) โดยจะไม่รวมแนวทางการใช้ anti-TNF- α agents ในผู้ป่วย PsA ที่มี spondylitis อย่างเดียวซึ่งมีบรรจุอยู่ในแนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF- α agents ในผู้ป่วย AS อยู่แล้ว นอกจากนี้จะไม่รวมถึงการใช้ anti-TNF- α agents ในผู้ป่วย juvenile idiopathic arthritis (JIA) และในผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงินที่ไม่มีอาการทางข้อ (psoriatic skin disease) ด้วย

แนวทางปฏิบัตินี้จะแสดงถึงเกณฑ์ต่างๆที่ใช้พิจารณาได้แก่

1. ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา
2. ข้อห้ามในการใช้ยา
3. แผนการรักษาตามขั้นตอน
4. เกณฑ์การถอนยา
5. เกณฑ์ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพทางคลินิก
6. ระบบการเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง

กลุ่มเป้าหมาย

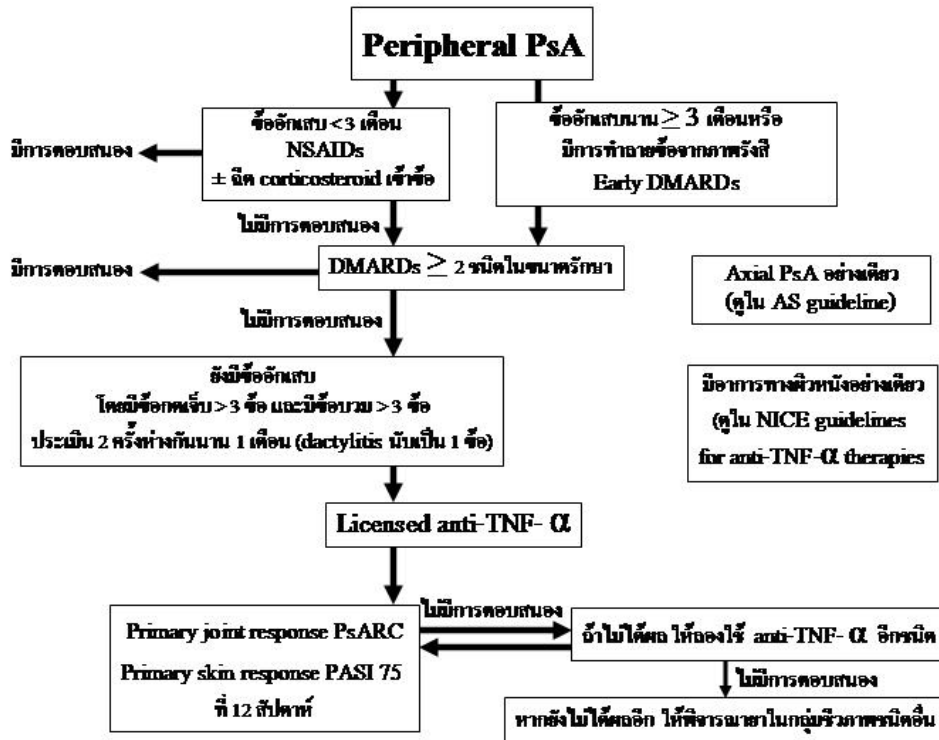
1. สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มในการใช้ยาและประเมินผล anti-TNF- α agents เพื่อรักษาโรค PsA
2. สำหรับแพทย์ทั่วไปและพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงของยานี้

แหล่งข้อมูล

แนวทางปฏิบัติฉบับนี้ได้สร้างขึ้นจากแหล่งข้อมูลที่รวบรวมได้จากแนวทางปฏิบัติของต่างประเทศที่ใช้ anti-TNF- α therapies สำหรับรักษาโรค PsA และหลักฐานการศึกษางานวิจัยที่เป็น randomized controlled trial

แนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF- α agents

ในผู้ป่วย adult peripheral polyarticular psoriatic arthritis มีแนวทางปฏิบัติการใช้ anti-TNF- α agents ดังแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการรักษาโรค Psoriatic arthritis (ดัดแปลงจาก Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44(3):390-7)

1. การประเมินก่อนใช้ยา

- 1.1 ถามประวัติโรคหัวใจ และประเมินความรุนแรงของโรคหัวใจล้มเหลว
- 1.2 ถามประวัติประจำเดือนและการคุมกำเนิด
- 1.3 หากมีการใช้ MTX ร่วมด้วย จะต้องลดปริมาณของแอลกอฮอล์ที่ดื่ม
- 1.4 ตรวจสอบตรวจรวันโรค (ดูในข้อห้ามใช้ ในเรื่องการประเมินผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วย Anti-TNF Therapies)
- 1.5 ตรวจสอบตรวจโรคติดเชื้อทุกชนิด โดยเฉพาะโรคเอดส์และโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี เป็นต้น
- 1.6 ถามประวัติถึงอาการของ demyelinating disease และ autoimmune diseases

อื่นๆ

1.7 ถ้ามประวัตโรคมะเร็ง

1.8 ถ้ามประวัติอดีตและปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ psoralen และ cyclosporin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA ให้คำนวณขนาด UVA สะสมด้วย

1.9 ประเมินอาการทางข้อโดยใช้ PsARC และ ACR

1.10 ประเมินอาการทางผิวหนังโดยใช้ PASI system

1.11 ควรประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้ Thai HAQ score และ SF-36 survey

1.12 ประเมินการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีข้อ

2. ข้อบ่งชี้การใช้ยา (inclusion criteria) จะต้องครบเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

2.1. ผู้ป่วย peripheral polyarticular psoriatic arthritis ซึ่งมี axial joint disease หรือไม่มีก็ได้

2.2. มีอายุระหว่าง 16-80 ปี

2.3. อยู่ในระยะโรคกำเริบคือมี peripheral joints กดเจ็บมากกว่า 3 ข้อและบวมมากกว่า 3 ข้อ โดยตรวจพบมากกว่า 2 ครั้ง โดยแต่ละครั้งห่างกันนานอย่างน้อย 1 เดือน (การตรวจนับข้อให้ถือเกณฑ์ตาม ACR joint count) สำหรับ dactylitis 1 นิ้วให้นับเป็นข้ออักเสบ 1 ข้อ (evidence A) หากไม่ครบเกณฑ์ จะต้องมึหลักฐานที่เหมาะสมถึงการใช้ยานี้เช่น มีข้ออักเสบน้อยกว่า 3 ข้อแต่พบการทำลายข้อนั้นจากภาพรังสี หรือมีการอักเสบของ entheses มากกว่า 3 ตำแหน่งจนมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นต้น (evidence D)

2.4. ได้รับการรักษาด้วยยา DMARDs อย่างน้อย 2 ชนิดได้แก่ sulphasalazine, SASP (evidence A), leflunomide (evidence A), methotrexate, MTX (evidence B), cyclosporine (evidence B), gold salt (evidence D), azathioprine (evidence D), และ mycophenolate mofetil (evidence D) ซึ่งอาจให้ทีละชนิดหรือให้พร้อมกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน โดยที่จะต้องได้ยาในขนาดมาตรฐาน (standard target dose) (ภาคผนวกที่ 8) นานอย่างน้อย 2 เดือน หากการรักษาไม่ถึง 6 เดือนเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนยาได้ ผู้ป่วยก็ควรจะได้รับยาในขนาดที่ออกฤทธิ์รักษา (therapeutic doses) นานอย่างน้อย 2 เดือน

3. ข้อห้ามใช้ยา (exclusion criteria)

(ดูในข้อห้ามใช้ ในเรื่องการประเมินผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วย Anti-TNF Therapies)

ข้อควรระวัง

ผู้ป่วยที่มีโรคผิวหนังอยู่ในระยะกำเริบซึ่งได้รับ PUVA ในขนาดสะสมมากกว่า 1000 จูลส์ โดยเฉพาะได้รับการรักษาด้วย cyclosporin นานอย่างน้อย 1 ปี จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma²¹⁻²³ หากให้การรักษาด้วย anti-TNF- α agents ก็จำเป็นต้องตรวจผิวหนังโดยแพทย์ผิวหนังปีละครั้ง

4. เกณฑ์ประเมินประสิทธิภาพทางคลินิก

4.1. การตอบสนองของข้อ โดยอาศัย PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) และ ACR response criteria

- PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (ภาคผนวกที่ 9)

4.1.1. Physician global assessment (0 – 5 Likert score or 10-cm visual analog scale) โดยตีขึ้นหรือเลวลงหมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 หน่วย)

4.1.2. Patient global assessment (0 – 5 Likert score or 10-cm visual analog scale) โดยตีขึ้นหรือเลวลงหมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 หน่วย)

4.1.3. Tender joint score (78 -joint graded assessment of tenderness) (ภาคผนวกที่ 10) โดยตีขึ้นหรือเลวลงหมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 30

4.1.4. Swollen joint score (76-joint graded assessment of swelling) (ภาคผนวกที่ 10) โดยตีขึ้นหรือเลวลงหมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 30

การตอบสนองที่ดีขึ้นต่อการรักษาจะหมายถึง ผู้ป่วยจะต้องมีอาการตีขึ้นในข้อต่อไปอย่างน้อย 2 ข้อจากทั้งหมด 4 ข้อ (อย่างน้อยจะต้องมีข้อหนึ่งเป็นคะแนนจากข้อที่อักเสบ) โดยที่ไม่มีข้อใดใน 4 ข้อเลวลงเลย

- ACR response criteria (ภาคผนวกที่ 11)

โดยรายงานผลตอบสนองต่อการรักษาเป็นร้อยละของ ACR20, ACR50 และ ACR70

4.2. การตอบสนองของผิวหนัง โดย Psoriatic Area and Severity Index 75 (PASI 75) (ภาคผนวกที่ 12)

4.3. คุณภาพชีวิต ควรประเมินโดยใช้ Thai HAQ (ภาคผนวกที่ 5)

4.4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจ complete blood count, urinalysis, liver function test, BUN, creatinine, ESR or CRP, ANA, และ anti-dsDNA

4.5. ผลการเปลี่ยนแปลงทางรังสี

4.5.1. ทำการประเมินการทำลายข้อจากภาพรังสีข้อปกติ (conventional radiographs) ของมือ ข้อมือ เท้า ทุกปี

4.5.2. อาจให้คะแนนโดยใช้ modified total Sharp score²⁴ (ภาคผนวกที่ 6)

5. ขนาดของยาและวิธีบริหาร

5.1 Etanercept (25 มก./ขวด) 25 มก. ฉีด subcutaneous สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ให้ตัวเดียวก็ได้ หรือให้ร่วมกับ methotrexate

5.2 Infliximab (100 มก./ขวด) 5 มก./กก./ครั้ง หยดเข้าหลอดเลือดดำในเวลาไม่น้อยกว่า 2 ชั่วโมง ที่สัปดาห์ 0, 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ ต้องให้ร่วมกับ methotrexate หากตอบสนองไม่เป็นที่น่าพอใจหลังจากการรักษา 6 เดือน อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มก./กก./ครั้ง ทุก 8 สัปดาห์

5.3 Adalimumab (40 มก./หลอด) ฉีด subcutaneous ทุก 2 สัปดาห์ ให้ตัวเดียวก็ได้ หรือให้ร่วมกับ methotrexate

จากการศึกษาพบว่า infliximab และ adalimumab ได้ผลในการควบคุมอาการทางผิวหนังได้ดีกว่ายา etanercept ในขณะที่ผลการควบคุมอาการทางข้อพบว่ายาทั้ง 3 ชนิดให้ผลดีไม่ต่างกัน (evidence A)²⁵

6. การถอนตัวจากการรักษา

- 6.1. โรคมะเร็ง
- 6.2. เกิดผลข้างเคียงหรือพิษจากยาอย่างรุนแรง
- 6.3. ตั้งครรภ์ (ถอนตัวชั่วคราว)
- 6.4. การติดเชื้ออย่างรุนแรง (ถอนตัวชั่วคราว)
- 6.5. การผ่าตัด (ถอนตัวชั่วคราว)
- 6.6. ไม่ได้ผลการรักษา อาการของผู้ป่วยไม่บรรลุ PsARC response ภายใน 3

เดือน

7. ระบบเฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง

ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกรายการต่างๆ (ตารางที่ 1) ก่อนเริ่มให้ยา หลังให้ยานาน 3 เดือน 6 เดือนและหลังจากนั้นทุก 6 เดือน นอกจากนี้ทำการตรวจสอบและเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงภาพรังสีข้อและกระดูกภายใน 12 เดือนหลังจากรักษา

แพทย์ผู้รักษาควรทำการประเมินความคุ้มค่าในการรักษาทุก 3 เดือนเพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมกับสถานะของโรค และอาจพิจารณาหยุดยาถ้าเป็นไปได้

ตารางที่ 1. ข้อมูลที่ใช้เฝ้าติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียง ซึ่งบันทึกก่อนเริ่มให้ยา, หลังให้นานาน 3 เดือน, 6 เดือนและหลังจากนั้นทุก 6 เดือน

Clinical assessment for <ul style="list-style-type: none">● Tuberculosis● Congestive heart failure● Infections● Demyelination
Screening for <ul style="list-style-type: none">● Alcohol (units/week)● Use of contraception● Accumulative PUVA dose (joules)● Previous cyclosporine and/or psoralen use
PsARC response <ul style="list-style-type: none">● Tender joint count● Swollen joint count● Patient global health (0–5)● Physician global health (0–5)
Patient pain assessment (optional for calculating ACR20) <ul style="list-style-type: none">● VAS (0–10 cm)
Skin assessment <ul style="list-style-type: none">● PASI
Patient disability <ul style="list-style-type: none">● ThaiHAQ● SF-36
Radiographic assessment <ul style="list-style-type: none">● Modified Sharp score
Laboratory tests <ul style="list-style-type: none">● Complete blood count● Urinalysis● Liver function test● BUN, creatinine● ESR or CRP● ANA and anti-dsDNA

เอกสารอ้างอิง

1. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247-50
2. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995;9(2):319-29
3. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990;17(6):809-12.
4. Moll JM. The clinical spectrum of psoriatic arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1979(143):66-75
5. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):24-35
6. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2013-20
7. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000212
8. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(5):589-93
9. Cuchacovich M, Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):942-3
10. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1939-50
11. Nash P, Thaci D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006;212(3):238-49
12. Bruckle W, Dixel T, Grasedyck K, Schattenkirchner M. Treatment of psoriatic arthritis with auranofin and gold sodium thiomalate. *Clin Rheumatol* 1994;13(2):209-16
13. Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(11):1724-6
14. Levy KK, Paulus HE, Barnett EV. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15:116-7
15. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5 Pt 1):835-7
16. Kyle S, Chandler R, Griffiths CE, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):390-7
17. Bansback NJ, Ara R, Barkham N, Brennan A, Fraser D, Conway P, Reynolds A, Emery P. Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2006; 1-10
18. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45(2):151-8
19. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(8):1842-6
20. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1868-72
21. Katz KA, Marcil I, Stern RS. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen + ultraviolet a light-treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002;118(6):1038-43
22. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1582-5
23. Paul C, Hornig F. Risk of malignancy associated with cyclosporin use in psoriasis. *Dermatology* 1999;198(3):320-1
24. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(1):26-34
25. Enrique RS, Neil JM. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systemic review. *J of Rheumatology* 2006; 33:7: 1-9

**การทบทวนบทความความการใช้ Anti-TNF therapies ใน
โรค Reactive Arthritis และ Undifferentiated Spondyloarthropathy
(Article Review of Anti-TNF Therapies in
Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthropathy)**

ความจำเป็นของการทบทวนข้อมูลการใช้ anti-TNF therapies

เนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานและจากข้อมูลพยากรณ์กำเนิดของโรคในกลุ่ม reactive arthritis (ReA) และ undifferentiated spondyloarthropathy (UspA) พบว่า TNF อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการและอาการแสดงของโรค ดังนั้น anti-TNF therapies จึงอาจจะมีบทบาทในการรักษาโรคเหล่านี้

จุดประสงค์

เพื่อทบทวนข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันเพื่อเป็นแนวทางในการให้ยาในกลุ่มนี้รักษาโรคในกลุ่ม reactive arthritis และ undifferentiated spondyloarthropathy

กลุ่มเป้าหมาย

1. สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มในการใช้ยาและประเมินผล anti-TNF- α agents เพื่อรักษาโรค reactive arthritis และ undifferentiated spondyloarthropathy
2. สำหรับแพทย์ทั่วไปและพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงของยา

แหล่งข้อมูล

1. วารสารทางการแพทย์
2. บทความทางวิชาการ
3. ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

ผลการทบทวนบทความการใช้ Anti-TNF Therapies

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono /add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Case report ¹	2 patients with acute phase of ReA	Infliximab 3 MKD (1 st case: 0,2,6 wk; 2 nd case: single dose)	+ DMARDs + prednisolone+ antibiotics	8 mo.	- 1 st case: partial response for 6 months before recurrent back pain and synovitis. - 2 nd case: slow response and remission in 7 th month.
Open-label ²	16 cases (ReA and uSpA)	Etanercept 25 SC. twice weekly	+ DMARDs + NSAIDs + prednisolone	6 mo.	- 9/10 cases: clinical (10-point VAS, joint counts, HAQ) improvement, -5/6 cases: histological improvement
Open-label ³	10 cases of severe uSpA	Etanercept 25 SC twice weekly	+ NSAIDs	12 wks.	≥ 50% regression of disease activities (BASDI, BASFI, pain scale, FFbH disability, SF-36 quality of life) in 60% of cases
Open-label ⁴	6 cases	Infliximab 3 or 5 MKD at 0, 2 nd , 6 th wk	+ NSAIDs	12wk	- Group 5 MKD : ≥ 50% improvement - Group 3 MKD : ≥ 15% improvement (BASDI, BASFI, BASMI, SF-36 quality of life)
RCT then Open-label ⁵	18 cases of AS, 7 cases of uSpA	Etanercept 25 SC twice weekly	No data	6 mo	Significant regression of axial inflammation (MRI evidences)

เอกสารอ้างอิง

1. Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, et al. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Scand J Rheumatol* 2003;32(2):122-4
2. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al. Decrease pain and synovial inflammation after etanercept therapy inpatients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;53(4):613-7
3. Brabdt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor- α fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:531-8
4. Rudwaleit M, Baraliakos X, listing J, et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1305-10

การทบทวนบทความความการใช้ Anti-TNF Therapies ใน
กลุ่มโรค Systemic Vasculitis และ Connective Tissue Diseases
(Article Review of Anti-TNF Therapies in
Systemic Vasculitis and Connective Tissue Diseases)

ความจำเป็นของการทบทวนข้อมูลการใช้ anti-TNF therapies

เนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน และจากข้อมูลพยาธิกำเนิดของโรคกลุ่ม systemic vasculitis และ connective tissue diseases พบว่า TNF อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับอาการและอาการแสดงของโรค ดังนั้น anti-TNF therapies จึงอาจจะมีบทบาทในการรักษาโรคเหล่านี้

จุดประสงค์

เพื่อทบทวนข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน เพื่อเป็นแนวทางในการให้ยาในกลุ่มนี้ในการรักษาโรคในกลุ่ม systemic vasculitis และ connective tissue diseases

กลุ่มเป้าหมาย

- สำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มในการใช้ยาและประเมินผล anti-TNF- α agents เพื่อรักษาโรค systemic vasculitis และ connective tissue diseases
- สำหรับแพทย์ทั่วไปและพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตามผลข้างเคียงของยา

แหล่งข้อมูล

- วารสารทางการแพทย์
- บทความทางวิชาการ
- ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

ผลการทบทวนบทความการใช้ Anti-TNF Therapies สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย

กลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบ (Systemic Vasculitis)

1. Wegener's granulomatosis

มีรายงานการใช้ยา anti TNF พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่ต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน ผลการรักษาชนิดมีกลุ่มควบคุมพบว่าได้ผลไม่ต่างจากการใช้ยาหลอก

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono /add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Open label ¹	20 refractory cases	Etanercept	+ conventional	6 mo.	80% response rate
Double-blinded randomized controlled trial ²	181 refractory cases	Etanercept	+ conventional	6 mo.	No significant in induction or maintenance
Open label ³	7 refractory cases	Infliximab 5 MKD	+ steroid	6 mo.	CR = 4 PR = 3
Open label ⁴ 32 cases (19 WG 13 MPA)	Induction I new/relapse	Infliximab 5 MKD + conventional		10 wk.	18 th mo 14/16 response
	II refractory			18 mo.	18 th mo 14/16 response

WG = Wegener granulomatosis, MPA = microscopic polyangiitis, CR = complete remission, PR = partial remission, MKD = mg/Kg /day

2. Microscopic polyangiitis

มีรายงานการใช้ยา anti TNF ในโรคนี้พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่ต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน⁴

3. Churg Strauss syndrome

ยังไม่มีข้อมูลในปัจจุบัน

4. Polyarteritis nodosa

ยังไม่มีข้อมูลในปัจจุบัน

5. Kawasaki disease

มีรายงานการใช้ยา anti TNF (เฉพาะ infliximab) พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่ต้องการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Case report ⁵	1 refractory case	Infliximab 5 MKD	Monotherapy	6 wk.	Response
Case report ⁶	17 refractory cases	Infliximab 5- 10 MKD	Monotherapy single infusion	6-26 mo. (X=17)	10/17 response

6. Giant cell arteritis

มีรายงานการใช้ยา anti TNF (เฉพาะ Infliximab) พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่ต้องการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Case report ⁷	4 refractory cases	Infliximab 3 MKD	+ steroid	6 wk.	¾ Response
Case report ⁸	1 refractory case	Infliximab 3 MKD	+ steroid + methotrexate	22 wk.	Response
Case report ⁹	2 new cases	Infliximab 3 MKD	Monotherapy	6 wk.	Response after 1 st dose but relapse in 3 rd mo

7. Takayasu's arteritis

มีรายงานการใช้ยา anti TNF พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่ต้องการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Open label ¹⁰	15 refractory cases	Infliximab 3- 5 MKD (8 cases) Etanercept (7 cases)	+ steroid	6 wk.	10/15 CR without steroid 3/10 changing from ETN to INF

8. Behcet's disease

มีรายงานการใช้ยา anti TNF พบว่าได้ผลดีเฉพาะ oral ulcer และผื่นชนิด nodular ในผู้ป่วยที่ต่อต้านการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Case report ¹¹	2 refractory cases	Infliximab 3-5 MKD	Single dose monotherapy	24 mo.	Response
Case report ¹²	1 refractory case	Infliximab 5 MKD	Monotherapy	1 yr.	Response
RCT ¹³	38 cases	Etanercept	Monotherapy (severe case ETN+AZA)	4 wk.	Response in case of oral ulcer and nodular skin lesion only
Case report ¹⁴	1 refractory uveitis case	Infliximab 5 MKD	Single dose + MTX	12 mo.	response

กลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective Tissue Diseases)

1. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

มีรายงานการใช้ยา anti TNF ในผู้ป่วย SLE พบว่า disease activity ลดลง และสามารถควบคุมไม่ให้โรคกำเริบได้ นอกจากนี้ยังลด proteinuria ได้ด้วย

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ผลการศึกษา
Open-label study ¹	6 refractory cases	Infliximab 300 mg at 0, 2, 6, 10 week	+ stable immunosuppressive drugs	Followed up 52 weeks: <ul style="list-style-type: none"> ● Significant decrease in disease activity at 10th week ● Sustained decrease in proteinuria up to 52 weeks ● None had an increase in disease activity (SIS, SLE DAI) during period study until relapsed in 8 weeks after the last infusion ● No other organ flares

2. Sjögren's syndrome

มีรายงานการใช้ยา anti TNF พบว่าไม่ได้ผลในการควบคุมโรคนี้

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Pilot study ²	14 refractory cases	Etanercept vs placebo	Monotherapy	12 wks.	No significant differences*
RCT ³ (abstract)	103 cases	Infliximab 3 MKD	Monotherapy	22 wks.	No response
Pilot study ⁴	15 cases	Etanercept	Monotherapy	12 wks.	No response

* No significant differences in subjective measures of oral or ocular symptoms, IgG level, Schirmer's test, van Bijsterveld score or salivary flow; only ESR significantly decreased at 12th week

3. Dermatomyositis และ Polymyositis

มีรายงานการใช้ยา anti TNF พบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่ติดต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Case report ⁵	1 refractory case	Infliximab 10 MKD	+ MTX + steroid	9 wk.	Response
Case report ⁶	1 refractory case	Etanercept	+ steroid	NA	Response

NA = data not available

4. Scleroderma

มีรายงานการใช้ยา anti TNF พบว่าได้ผลในผู้ป่วยบางรายที่ติดต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน

รูปแบบการศึกษา	ผู้ป่วย	ยาที่ใช้	Mono/add on therapy	ระยะเวลา	ผลการศึกษา
Case report ⁷	1 case (PAH & lung fibrosis)	Infliximab 5 MKD	+ MTX	1 yr.	Improve QoL, stable PFT, progression after cessation and death
Open-labeled ⁸	10 dcSSc cases	Etanercept	NA	6 mo.	4/9 improved skin score 44%, 3/9 improved digital ulcer

dcSSC = diffuse cutaneous systemic sclerosis, NA = data not available

ผลข้างเคียงของ Anti-TNF therapies

1. Vasculitis

- ในผู้ป่วย RA 8 ราย (seropositive 7 ราย): 7 รายจาก Infliximab และ 1 รายจาก Etanercept
 - LCV
 - Mononeuritis multiplex
 - Scleritis
 - Stroke

2. Pancytopenia

- ในผู้ป่วย scleroderma พบทั้งจาก infliximab และ etanercept

3. Polymyositis

- ในผู้ป่วย RA จาก Infliximab

4. Solid cancer

- ในผู้ป่วย WG จาก Etanercept
 - Mucinous adenocarcinoma of colon 2 ราย
 - Metastasis cholangiocarcinoma 1 ราย
 - Renal cell carcinoma 1 ราย
 - Breast cancer 1 ราย
 - Liposarcoma (recurrent after 10 yr) 1 ราย

เอกสารอ้างอิง

Systemic Vasculitis

1. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann EB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1149-54
2. The Wegener's granulomatosis etanercept trial (WGET) research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 2005; 352: 351-61
3. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF α antibody Infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1126-32
4. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF α blockade with Infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717-21
5. Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-10
6. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 662-7
7. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with Infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2933-5
8. Airo P, Antonioli CM, Vianelli M, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment with Infliximab in case of giant cell arteritis resistant to steroid and immunosuppressive drugs. *Rheumatology* 2002; 41: 347-9
9. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, et al. Experience with Infliximab (anti-TNF α monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1116

10. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrotic factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296-304
11. Travis SPL, Czajkowski M, McGovern DPB, et al. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor α antibody. *Gut* 2001; 49: 725-8
12. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, et al. Remission of Behcet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskeletal disorders* 2003; 4: 1-4
13. Melikoglu M, Fresko I, Mat, C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105
14. Sarwar H, Jr McGrath H, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with Infliximab. *J Rheumatol* 2005; 32: 181-3
15. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, et al. Inhibition of TNF pathway: use of Infliximab and etanercept as remission inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 414-22

Connective Tissue Disease

1. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor α blockade in systemic lupus erythematosus, an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-9
2. Sanker V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-5
3. Mariette X, Ravaud P, steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome. Results of the randomized, controlled trial of ramicade in primary Sjogren's syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270-6
4. Zandbelt MM, De Wilde PCM, van Damme PA, Hoyng C, van de Putte LBA, van den Hoogen FHJ. Etanercept in the treatment of primary Sjogren's syndrome; a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31:96-101. (Abstract)
5. Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. *Rheumatology* 2004;43:531-2
6. sprott H, Glatzel M, Michel BA. Treatment of myositis with etanercept, a recombinant human soluble fusion protein of TNF-alpha type II receptor and IgG1. *Rheumatology* 2004;43:524-6
7. Bargagli E, Galeazzi M, Bellisai F, Volterrani L, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung fibrosis and pulmonary hypertension(Abstract). *Respiration* 2005. <http://content.karger.com>
8. Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl.):S392(Abstract)

การประเมินผู้ป่วยรุมามาก่อนให้ Anti-TNF Therapies

ข้อควรระวัง

จะต้องทำการค้นหาและหลีกเลี่ยงการใช้ยา anti-TNF ในภาวะหรือโรคดังต่อไปนี้¹

1. การตั้งครรภ์

1.1 ถ้าประวัติความสม่ำเสมอของประจำเดือน หากพบว่าประวัติประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอหรือผู้ป่วยไม่แน่ใจ ก็ให้ทำการทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มใช้ยา anti-TNF

1.2 ประเมินวิธีการและประสิทธิภาพของวิธีการคุมกำเนิดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ และแนะนำวิธีการคุมกำเนิดที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในระหว่างใช้ยา anti-TNF

2. การให้นมบุตร

3. การติดเชื้อในร่างกาย ไม่ควรใช้ยาในกรณีต่อไปนี้

3.1 กำลังมีการติดเชื้อที่รุนแรงในร่างกาย

3.2 เคยมีข้ออักเสบติดเชื้อที่รักษาหายแล้วไม่เกิน 12 เดือนที่ผ่านมา

3.3 เคยมีการติดเชื้อในข้อเทียมที่ได้รับการรักษาและผ่าตัดข้อเทียมออกแล้วไม่เกิน 12 เดือนที่ผ่านมา หรือผู้ป่วยยังคงมีข้อเทียมที่เคยติดเชื้อและยังไม่ได้ผ่าตัดข้อเทียมออก

3.4 มีโอกาสที่จะติดเชื้อได้ง่ายได้แก่ ผู้ที่มีบาดแผลเรื้อรัง มีประวัติการติดเชื้อในปอดซ้ำๆ หรือคาสายสวนท่อปัสสาวะ

3.5 ประวัติวัณโรคที่ยังไม่ได้รับการรักษาจนหาย

3.6 โรคไวรัสตับอักเสบนานปี หรือ ชนิดซี เนื่องจากมีรายงานการใช้ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดตับอักเสบนานปีในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนานปี^{2,3,4} และอาจเพิ่มปริมาณของเชื้อในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนานปี⁵ หากมีความจำเป็นต้องให้ยากลุ่มนี้ก็ควรเฝ้าติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิดขณะที่ได้รับยาไปจนถึง 3 เดือนภายหลังหยุดยา หากพบการทำงานของตับผิดปกติก็ให้หยุดยาในกลุ่มนี้และพิจารณาให้การรักษาภาวะตับอักเสบนานปีจากไวรัสทันที⁶

3.7 โรคเอดส์หรือมีผลบวกของ anti-HIV แม้ว่าจะมีรายงานการใช้ยากลุ่มนี้ไม่ได้ทำให้โรคเอดส์กำเริบหรือทรุดลงก็ตาม⁷⁻¹⁰

4. มีภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive cardiac failure) ระดับ New York Heart Association (NYHA) grade 3 หรือ 4

5. มีประวัติ demyelinating disease หรือมีประวัติครอบครัวเป็นโรคนี้

6. มีโรค pulmonary fibrosis เนื่องจากมีรายงานพบว่าการใช้ยากลุ่มนี้เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคปอดในผู้ป่วยที่มี pulmonary fibrosis⁽⁵⁻¹⁶⁾ แม้ว่าจะมีบางรายงานที่คิดว่าอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นนี้อาจเป็นผลจากโรค pulmonary fibrosis โดยตรง⁽¹⁷⁾ แต่เมื่อยังไม่มีหลักฐานยืนยันชัดเจน ก็ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ไปก่อน

7. โรคมะเร็ง ยกเว้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาหายแล้วซึ่งไม่กลับเป็นซ้ำอีกนานกว่า 10 ปี หรือ ผู้ป่วย basal cell carcinoma ที่ได้รับการรักษาหายแล้ว

7.1. ระวังการให้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็ง

7.2. ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดเป็นโรคมะเร็ง (pre-malignancy) ได้แก่

Barrett's esophagus, cervical dysplasia และ large bowel polyps

การประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรค

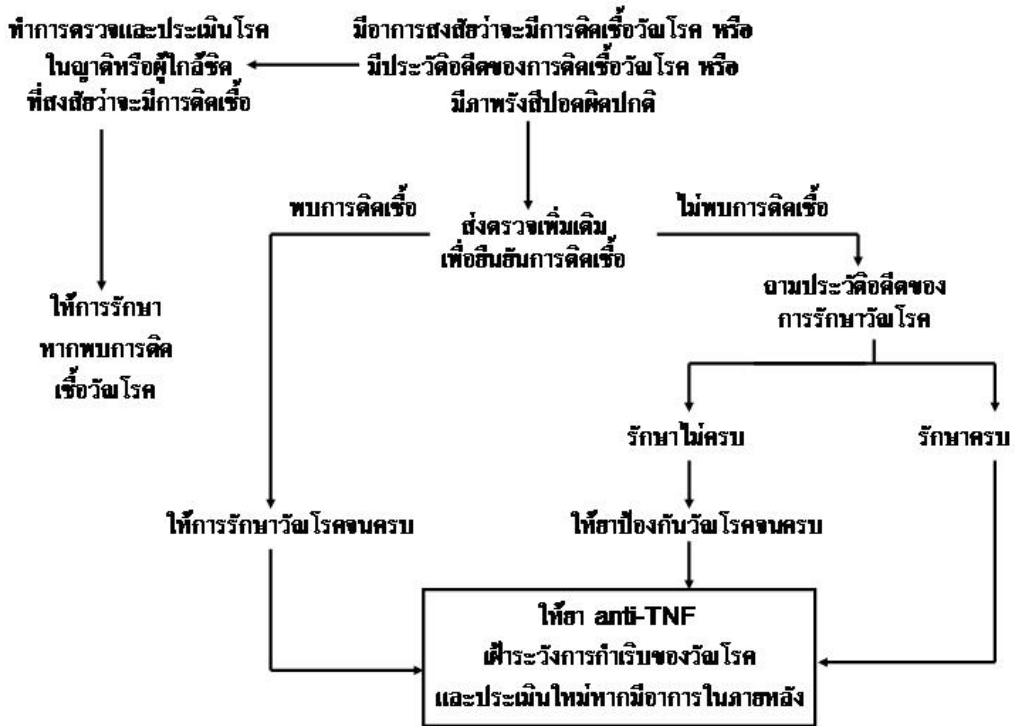
ทำการประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อวัณโรคแก่ผู้ป่วยทุกรายก่อนให้ยา โดยการซักประวัติถึงอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อวัณโรค ประวัติอดีตของการติดเชื้อวัณโรค และประวัติสัมผัสหรืออยู่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรค ทำการตรวจร่างกาย แล้วส่งตรวจภาพรังสีปอดทุกราย¹³

1. ถ้าผู้ป่วยมีประวัติเคยติดเชื้อวัณโรค หรือมีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อวัณโรค หรือมีภาพถ่ายทางรังสีที่ผิดปกติซึ่งเข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรคระยะกำเริบ ได้แก่ infiltration, cavitation, pleural effusion, mediastinal lymphadenopathy¹⁸ (แผนภูมิที่ 1) ให้ส่งตรวจหาหลักฐานเพิ่มเติมว่ากำลังติดเชื้อวัณโรค (active tuberculosis) อยู่หรือไม่ ได้แก่ การตรวจเสมหะย้อมหาเชื้อและเพาะเชื้อ, การทำ bronchoscopy, washing และ biopsy, การเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อของเยื่อหุ้มปอด และการส่งตรวจสารน้ำหรือชิ้นเนื้อจากอวัยวะนอกปอดในตำแหน่งที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อวัณโรค

1.1. หากพบว่ากำลังมีการติดเชื้อวัณโรคในปอดหรืออวัยวะนอกปอด ควรได้รับการรักษาวัณโรคจนครบระยะเวลาของการรักษาก่อนที่จะเริ่มให้ยา anti-TNF แม้จะมีรายงานความปลอดภัยของการให้ยา anti-TNF ในผู้ป่วยโรคเอดส์ 1 รายหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยา anti-TB นานเพียง 2 เดือนก็ตาม⁽¹⁹⁾

1.2. ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อวัณโรคปอดหรืออวัยวะนอกปอดซึ่งได้รับการรักษาจนครบแล้ว และไม่พบหลักฐานว่ามีการติดเชื้ออยู่ ก็สามารถให้ยา anti-TNF ได้ แต่จะต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะใน 3 เดือนแรก ถ้ามีอาการผิดปกติเกิดขึ้นจะต้องรีบทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบว่ามีอาการกำเริบของวัณโรคหรือไม่ หากมีการกำเริบของวัณโรคจะต้องหยุดยา anti-TNF และให้การรักษาด้วยยา anti-TB ทันที

1.3. ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อวัณโรคปอดหรืออวัยวะนอกปอดแต่ได้รับการรักษาไม่ครบ จะต้องทำการตรวจว่ากำลังมีการติดเชื้ออยู่หรือไม่ หากมีการติดเชื้อก็ให้ทำการรักษาด้วยยา anti-TB จนครบ แต่ถ้าการตรวจเพิ่มเติมไม่พบภาวะติดเชื้อ ก็ควรให้ยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรค (chemoprophylaxis) (ภาคผนวกที่ 13) จนครบก่อน จึงค่อยเริ่มยา anti-TNF

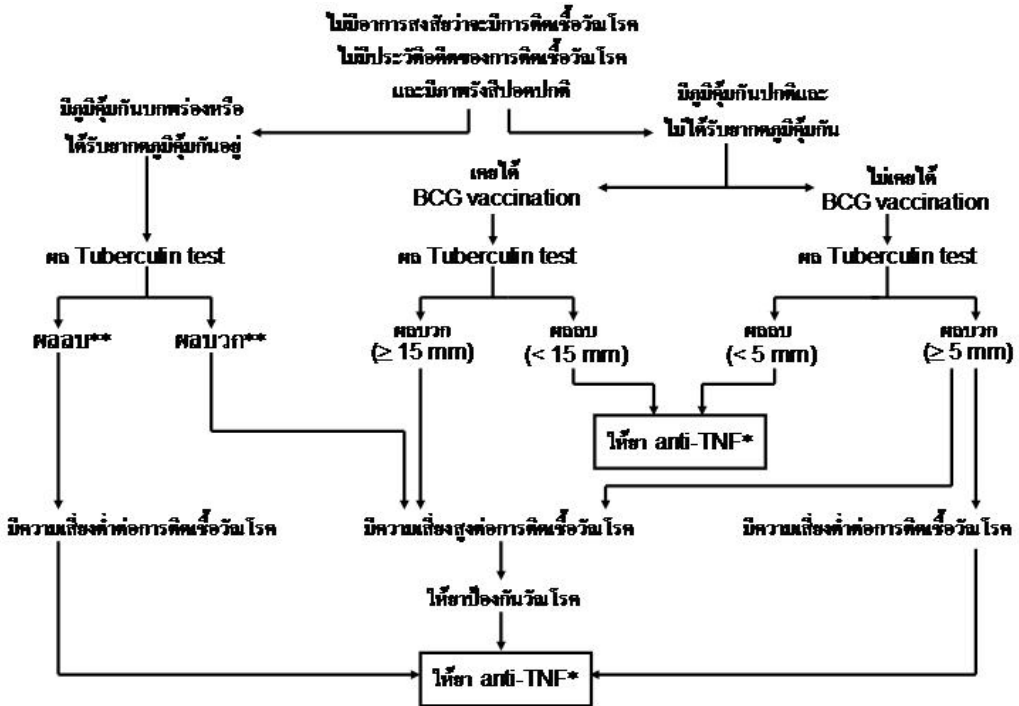


แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการตรวจก่อนให้ยา anti-TNF ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อวัณโรค

2. ผู้ป่วยซึ่งไม่มีอาการหรืออาการแสดงของวัณโรคปอดและมีภาพรังสีปอดปกติ (แผนภูมิที่ 2)

2.1 สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีภูมิคุ้มกันปกติโดยไม่เคยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือเคยได้รับยากดภูมิคุ้มกันแต่ได้หยุดไปแล้วเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 เดือน หรือเคยได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นแต่หยุดไปแล้วเป็นเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน¹⁹ ควรได้รับการตรวจ tuberculin skin test (TST) การแปลผลใช้หลักเกณฑ์การแปลผลเช่นเดียวกับคนปกติ (ภาคผนวกที่ 14) หากผลการตรวจเป็นปกติก็สามารถให้ยา anti-TNF ได้ แต่ถ้าผลเป็นบวกและไม่มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาป้องกันวัณโรค ก็ควรให้ยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรค (chemoprophylaxis) ก่อน (ภาคผนวกที่ 13)

2.2 สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากการแปลผลการทดสอบ TST ในปัจจุบันได้ยึดเกณฑ์ที่ทำในคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent)^{20,21} แต่ในคนที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised) เช่น ผู้ป่วยเอดส์และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาจมีการตอบสนองต่อการทดสอบลดลง^{22, 23, 24} ดังนั้นการแปลผล TST ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันหรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อบอกถึง latent TB ให้ยึดเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity (ภาคผนวกที่ 15) หากผล TST เป็นบวกก็ควรให้ยาป้องกันวัณโรคก่อน



แผนภูมิที่ 2 แสดงขั้นตอนการตรวจก่อนให้ยา anti-TNF ในผู้ป่วยที่ไม่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อวัณโรค

* ระหว่างการรักษาด้วยยา anti-TNF จะต้องเฝ้าระวังวัณโรคและประเมินอาการเป็นระยะๆ หากวัณโรคกำเริบขึ้น จะต้องหยุดยา anti-TNF และให้การรักษาวัณโรคทันที

** การแปลผลให้ยึดเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity (ภาคผนวกที่ 15)

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสใกล้ชิดหรือบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค (household contact) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อวัณโรค เช่น ผู้ทำงานในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา เป็นต้น ก็สมควรได้รับการตรวจและประเมินการติดเชื้อวัณโรคตามหัวข้อ 1²⁵ หากตรวจไม่พบการติดเชื้อวัณโรคในขณะนั้น ก็ให้ทำการทดสอบ TST และแปลผลการทดสอบโดยอิงเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity (ภาคผนวกที่ 15) หากผล TST เป็นลบก็ให้ยา anti-TNF ได้ แต่ถ้าผลเป็นบวกก็ควรให้ยาป้องกันวัณโรคก่อน

สำหรับผู้ป่วยโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันหรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกันและมีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรค ก็ควรได้รับการตรวจและประเมินการติดเชื้อวัณโรคตามหัวข้อ 1 หากตรวจไม่พบการติดเชื้อวัณโรคในขณะนั้น ก็ให้ทำการทดสอบ TST แต่เนื่องจากการตอบสนองต่อการทดสอบ TST จะลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁶ ดังนั้นการแปลผลการทดสอบให้อิงเกณฑ์ของ ATS-CDC criteria for tuberculin reactivity (ภาคผนวกที่ 15)

นอกจากนี้จะต้องทำการประเมินโรคในญาติหรือผู้ใกล้ชิดซึ่งอาจกำลังติดเชื้อวัณโรค เพื่อทำการรักษาไปพร้อมๆกับผู้ป่วยด้วย

การประเมินผู้ป่วยขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม anti-TNF- α

1. ประเมินการติดเชื้อวัณโรคระหว่างรักษาเป็นระยะๆ อย่างสม่ำเสมอ โดยการซักประวัติ และตรวจร่างกายทุก 3 เดือน ถ้ามีความผิดปกติที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อวัณโรคเกิดขึ้น ให้พิจารณาตรวจภาพรังสีปอดและตรวจเสมหะ หรือส่งตรวจเพิ่มเติมอื่นๆตามความเหมาะสม ถ้าระหว่างรักษาด้วยยา anti-TNF เกิดตรวจพบการติดเชื้อวัณโรค จะมีแนวทางในการรักษาผู้ป่วยดังนี้

- ให้การรักษาวัณโรคด้วยยาสูตรมาตรฐาน และ/หรือ ปฏิรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
- พิจารณาหยุดยา anti-TNF ขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคจนกว่าจะครบระยะเวลาการรักษา

2. เผื่อระวังรวมทั้งตรวจสอบภาวะติดเชื้อต่างๆ หากพบให้รีบทำการรักษา ถ้าเป็นการติดเชื้อที่รุนแรงให้พิจารณาหยุดยา anti-TNF ไว้ก่อน

3. หากผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรค demyelinating disease ให้พิจารณาหยุดยาและปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางระบบประสาท

4. พิจารณาหยุดยาหากผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวภายหลังการได้ยา anti TNF หรือ มี functional class เลวลงในกรณีที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวก่อน

5. พิจารณาหยุดยาหากตรวจพบโรคมะเร็ง

6. พิจารณาหยุดยาและให้การรักษาที่เหมาะสม หากมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

7. สำหรับผู้ป่วยที่ต้องรับการผ่าตัด เนื่องจากมีรายงานความปลอดภัยของการให้ยากลุ่ม anti-TNF (etanercept และ infliximab) และยากลุ่ม DMARDs (methotrexate, leflunomide) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเท้าและข้อเท้า โดยที่ไม่ได้หยุดยาดังกล่าวในช่วงก่อนหรือหลังผ่าตัด²⁷ รวมทั้งมีรายงานถึงความปลอดภัยของการใช้ยา infliximab ในผู้ป่วย Crohn's disease หรือ inflammatory bowel disease ซึ่งได้รับการผ่าตัดช่องท้องด้วย ดังนั้นจึงแนะนำว่าในผู้ป่วยที่จะต้องได้รับการผ่าตัด หากมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาก็สามารถให้ยา anti-TNF ต่อได้ หรืออาจพิจารณาหยุดยา etanercept และ infliximab ก่อนผ่าตัด 1 สัปดาห์และกลับไปให้ยาใหม่ 1-2 สัปดาห์หลังผ่าตัด^{28, 29, 30} สำหรับ adalimumab ยังไม่มีข้อมูล แต่ก็แนะนำให้ปฏิบัติเช่นเดียวกัน^{31,32}

8. ไม่ควรฉีดวัคซีนที่เป็นชนิดเชื้อมีชีวิต (lived attenuated vaccine) แก่ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา anti-TNF แต่ถ้าจำเป็นต้องให้ควรให้ก่อนเริ่มให้ยา anti-TNF อย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือภายหลังหยุดยา infliximab อย่างน้อย 6 เดือน และยา etanercept อย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ ส่วนยา adalimumab นั้นยังไม่มีข้อมูล สำหรับวัคซีนที่เป็นชนิดเชื้อไม่มีชีวิต (non-lived attenuated vaccine) นั้นไม่มีข้อห้ามในการฉีด แต่ผลการตอบสนองต่อวัคซีนอาจไม่เท่ากับคนปกติ ดังนั้นจึงควรฉีดวัคซีนชนิดเชื้อไม่มีชีวิตก่อนให้ยา anti-TNF³³

9. หากต้องการตั้งครุฑ ควรหยุดยาในกลุ่มนี้ โดยแนะนำว่าควรหยุดยา infliximab เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนหรือหยุด adalimumab เป็นเวลาอย่างน้อย 5 เดือน³⁹ ส่วน etanercept ก็

แนะนำให้หยุดยาแต่ไม่มีข้อมูลในเรื่องของระยะเวลา แต่เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลแน่นอนว่า ยา infliximab, etanercept หรือ adalimumab ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์³⁴⁻³⁸ ดังนั้นหากมีความจำเป็นจะต้องใช้ยา anti-TNF ในระหว่างการตั้งครรภ์ ก็ควรมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาโดยติดตามอาการของมารดาและทารกอย่างใกล้ชิด (evidence grade B, recommendation grade B)

10. ในมารดาที่กำลังให้นมบุตร มีรายงานว่า etanercept หลั่งออกมาในน้ำนมได้ แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่ามีอันตรายต่อเด็กทารกหรือไม่⁴⁰ ดังนั้นมารดาที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ควรงดให้นมบุตร หากต้องการให้นมบุตรควรหยุดยา anti TNF ก่อน (infliximab อย่างน้อย 6 เดือน, adalimumab อย่างน้อย 5 เดือน ส่วน etanercept ไม่มีข้อมูลในเรื่องของระยะเวลา) จึงจะให้น้ำนมบุตรต่อได้¹

เอกสารอ้างอิง

1. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1363-5
2. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 14;12(6):974-6
3. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1078-82
4. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;21(9):1366-71
5. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatology*. 2006;45(6):689
6. Aboulafia D, Bundow D, Wilske K, Ochs U. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(10):1093-8
7. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 2003;30(2):407-11
8. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M . A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1- associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:57-64
9. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ*. 2004;329:1266
10. Braun J, Brandt J, Listing J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359:1187-93
11. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*. 2002;122:1858-60
12. Yousem S, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. *Mod Pathol*. 2004;18:651-55
13. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor a-neutralizing antibody. *Mod Rheumatol* 2006;16:251-5
14. Courtney PA, Alderdice J, Whitehead E. Comment on methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2003;49:617-8
15. Symmons DPM, Silman AJ. The world of biologics. *Lupus* (2006) 15, 122-6
16. Ormerod L, Milburn H, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005;60:800-5

19. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-alpha treatments. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1205-6
20. Wang L, Turner M, Elwood R, Schulzer M, FitzGerald J. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57:804-9
21. Rose DN. Benefits of Screening for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection *Arch Intern Med* 2000;160:1513-21
22. Yanai H, Uthairavit W, Mastro T, Limpakarnjanarat K, Sawanpanyalert P, Morrow RJ. Utility of tuberculin and anergy skin testing in predicting tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-infected persons in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(5):427-34
23. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1360-1
24. Hiransuthikul N, Hanvanich M, Dore G, Mokkhwawes T, Li Y, Perriens J. Factors associated with tuberculin skin test reactivity among HIV-infected people in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(4):804-9
25. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(2):375-83
26. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161; S221-S247
27. Bibbo C, Goldberg J. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5):331-5
28. Rosandich P, Kelley Jr, Conn D. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(3):192-8
29. Subramanian V, Pollok R, Kang J, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006;93(7):793-9
30. Colombel J, Loftus EJ, Tremaine W, Pemberton J, Wolff B, Young-Fadok T. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):878-83
31. Busti A, Hooper J, Amaya C, Kazi S. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11):1566-91
32. Kelly J, Conn D. Perioperative management of the rheumatic disease patient. *Arthritis Foundation. Bull Rheum Dis* 2002;51
33. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):283-8
34. Shrim A, Koren G. Tumour necrosis factor alpha and use of infliximab; Safety during pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2005;50:667-8
35. Vesga L, Terdiman J, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005;54:890
36. Katz J, Antoni C, Keenan G, Smith D, Jacobs S, Lichtenstein G. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2385-92
37. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30(2):241-6
38. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006;355(7):704-12
39. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270:79-85
40. Ostensen M, Obristeigenmann G. Etanercept in Breast Milk. In: <http://www.jrheum.com/subscribers/04/05/letters.html>, ed. Vol. 2006

ภาคผนวกที่ 1

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด

Classification criteria (1984 Modified New York Criteria) consist of two categories: clinical and radiologic.

Clinical criteria – There are three clinical criteria for a diagnosis of AS:

- Low back pain and stiffness of greater than three months duration, improving with exercise but not relieved by rest
- Limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes
- Limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex

Radiologic criteria – There are two radiologic criteria:

- Sacroiliitis, grade 2 bilaterally; **or**
- Sacroiliitis, grade 3 or 4 unilaterally

(Definite AS – Definite AS is considered to be present if one of the radiologic criteria is associated with at least one clinical criterion.)

ภาคผนวกที่ 2

แบบการประเมินการกำเริบของโรค (activity)

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

NAME: _____ DATE: ___/___/___

Please make a hashmark through the line for each question. THE QUESTIONS PERTAIN TO THE PAST WEEK. There is no wrong answer.

1) How would you describe the overall level of fatigue/tiredness you have experienced?

None | _____ | Very severe

2) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

None | _____ | Very severe

3) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

None | _____ | Very severe

4) How would you describe the overall level of discomfort you have had from any areas tender to

touch or pressure?

None | _____ | Very severe

5) How would you describe the overall level of morning stiffness you have had from the time you

wake up?

None | _____ | Very severe

6) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

| _____ |

0

1/2

1 hour

1 1/2

2 or more hours

FOR OFFICE STAFF ONLY:

The BASDAI consists of 10cm visual analog scales used to answer 6 questions pertaining to the 5 major symptoms of AS:

- 1) Fatigue
- 2) Spinal pain
- 3) Joint pain / swelling
- 4) Areas of localized tenderness
- 5) Morning stiffness.

To give each symptom equal weighting, the mean of the two scores relating to morning stiffness is taken.

The resulting 0 to 50 score is divided by 5 to give a final 0 – 10 BASDAI score

ภาคผนวกที่ 3

Physician Global Assessment on Likert Scale

Physician Global Assessment on Likert Scale

0 = none

1 = mild

2 = moderate

3 = severe

4 = very severe

ภาคผนวกที่ 4

American College of Rheumatology (ACR) 1987 revised criteria

for the classification of RA

Criterion	Definition
1. Morning stiffness	Morning stiffness in and around the joints, lasting at least 1 hr. before maximal improvement.
2. Arthritis of three or more joint areas	At least three joint areas simultaneously have had soft tissue swelling or fluid (not bony overgrowth alone) observed by a physician.
3. Arthritis of hand joints	The 14 possible areas are right or left PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle and MTP joints. At least one area swollen (as defined above) in a wrist, MCP or PIP joint.
4. Symmetric arthritis	Simultaneous involvement of the same joint areas (as defined in 2) on both sides of the body (bilateral involvement of PIPs, MCPs, or MTPs is acceptable without absolute symmetry)
5. Rheumatoid nodules	Subcutaneous nodules, over bony prominences, or extensor surfaces, or in juxtaarticular regions, observed by a physician
6. Serum rheumatoid factor	Demonstration of abnormal amounts of serum rheumatoid factor by any method for which the result has been positive in <5% of normal control subjects
7. Radiographic changes	Radiographic changes typical of rheumatoid arthritis on posteroanterior hand and wrist radiographs, which must include erosions or unequivocal bony decalcification localizes in or most marked to the involved joints (osteoarthritis changes alone do not qualify)

ภาคผนวกที่ 5

แบบสอบถาม Thai HAQ

แบบสอบถามประเมินสุขภาพโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

คุณหมอตีต้องการทราบว่า ความเจ็บป่วยจากโรคข้อ ทำให้คนไข้มีกิจวัตรประจำวันเปลี่ยนแปลงไป
จากเดิมอย่างไร

กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมข้อที่ตรงกับกิจกรรมของท่านมากที่สุด ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา

กิจกรรม	ทำได้ อย่างสบาย	ทำได้แต่ ค่อนข้าง ลำบาก	ทำได้ ลำบาก มาก	ทำ ไม่ได้
การแต่งตัว				
1. แต่งตัวใส่เสื้อผ้า รวมถึงติดกระดุมได้เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. สระผมเองได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การลุกขึ้น-นั่งลง				
1. ลุกขึ้นยืนจากเก้าอี้ที่ไม่มีหัวแขน	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ล้มตัวลงนอน หรือ ลุกขึ้นจากเตียงได้ หรือ นั่งไหว้พระ (นั่งคุกเข่า หรือ พับเพียบ)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การกินอาหาร และการทำครัว				
1. หั่นอาหารด้วยมีด	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ยกแก้วน้ำ ที่มีน้ำเต็ม (ขึ้นดื่มเอง)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. เปิดกระป๋องอาหาร หรือน้ำอัดลม ที่มี หัวสำหรับดึงเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
การเดิน				
1. เดินนอกบ้านบนพื้นราบ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. เดินขึ้นบันได 5 ชั้น	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า เครื่องมือ หรือ เครื่องช่วย ที่ใช้เป็นประจำ				
<input type="radio"/> ไม่ทำ	<input type="radio"/> เครื่องมือช่วยในการแต่งตัว เช่น ตะขอเกี่ยวกระดุม			
<input type="radio"/> วอล์คเกอร์	<input type="radio"/> ช้อนรองเท้าดำมายาว			
<input type="radio"/> ไมยันรักแร้	<input type="radio"/> เครื่องมือที่ทำพิเศษ เช่น มีดตัดผม			
<input type="radio"/> รถเข็น	<input type="radio"/> เก้าอี้ที่ทำพิเศษ			
	<input type="radio"/> อื่น ๆ)ระบุ(.....)			
กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า กิจกรรมที่ท่านต้องอาศัย ความช่วยเหลือจาก บุคคลอื่น				
<input type="radio"/> การแต่งตัว	<input type="radio"/> การกิน และ การทำครัว			
<input type="radio"/> การลุกขึ้น	<input type="radio"/> การเดิน			

กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมข้อที่ตรงกับกิจกรรมของท่านมากที่สุด ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา

กิจกรรม	ทำได้ อย่างสบาย	ทำได้แต่ ค่อนข้าง ลำบาก	ทำได้ ลำบาก มาก	ทำ ไม่ได้
<u>การทำความสะดวกร่างกาย</u>				
1. ฟอกสบู่ได้ทั่วตัว รวมทั้งเช็ดตัวให้แห้งได้เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ยกขนน้าราดตัวได้ หรืออาบน้ำฝักบัวได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. นั่งลง-ลุกขึ้น จากโกส้วมเอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>การเอื้อมหยิบของ</u>				
1. เอื้อมมือหยิบของหนัก 2 กิโล จากตู้ที่อยู่เหนือศีรษะได้เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ก้มลงหยิบของบนพื้นได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>การจับ-กำ</u>				
1. เปิดประตูรถยนต์เอง	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. เปิดฝาขวด ขวดแยม ,ไมโล (ได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. หมุนเปิด-ปิดก๊อกน้ำได้ หรือ บิดฝาเวลาซักผ้า	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>กิจกรรมอื่น ๆ</u>				
1. ไปซื้อของที่ตลาด	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. เข้า-ออกรถยนต์ หรือ ขึ้น-ลงรถเมล์	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. กวาดบ้าน ถูบ้าน	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<p>กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า <u>เครื่องมือ</u> หรือ <u>เครื่องช่วย</u> ที่ใช้เป็นประจำ</p> <p> <input type="radio"/> แก้อั้เจาะช่องสำหรับนั่งถ่าย <input type="radio"/> แปรงอาบน้ามีด้ามยาว <input type="radio"/> ที่เปิดฝาขวด <input type="radio"/> ไม้ด้ามยาว ไว้เขียนของที่เอื้อมไม่ถึง <input type="radio"/> ราวจับข้างโกส้วม <input type="radio"/> อื่น ๆ (ระบุ)..... </p>				
<p>กาเครื่องหมาย X ลงในวงกลมหน้า กิจกรรมที่ท่านต้องอาศัย ความช่วยเหลือจาก<u>บุคคลอื่น</u></p> <p> <input type="radio"/> การทำความสะอาดร่างกาย <input type="radio"/> การจับ-กำ <input type="radio"/> การเอื้อมหยิบของ <input type="radio"/> กิจกรรมอื่น ๆ </p>				

วิธีคิดคะแนน Thai HAQ

กิจกรรมของ ThaiHAQ แบ่งเป็น 8 กลุ่ม ได้แก่

1. การแต่งตัว
2. การลุกขึ้น-นั่งลง
3. การกินอาหาร และการทำครัว
4. การเดิน
5. การทำความสะอาดร่างกาย
6. การเอื้อมหยิบของ
7. การจับ-กำ
8. กิจกรรมอื่น ๆ

แต่ละกลุ่มมี 3-2 หัวข้อ รวมเป็นทั้งหมด 20 กิจกรรม

ความสามารถในการทำกิจกรรม ให้คะแนนดังนี้

ทำได้อย่างสบาย	ให้คะแนน 0
ทำได้แต่ค่อนข้างลำบาก	ให้คะแนน 1
ทำได้ลำบากมาก	ให้คะแนน 2
ทำไม่ได้	ให้คะแนน 3

ถ้าต้องอาศัย เครื่องมือ หรือ เครื่องช่วย หรือ ความช่วยเหลือจากบุคคลอื่น ให้คะแนน 2

นำคะแนนสูงสุดของแต่ละกลุ่มกิจกรรม มาบวกกัน แล้วหารด้วย 8 จะเป็นคะแนน Thai HAQ ซึ่งจะอยู่ในช่วง 3-0

ภาคผนวกที่ 6

Total Modified Sharp Score (TMSS)

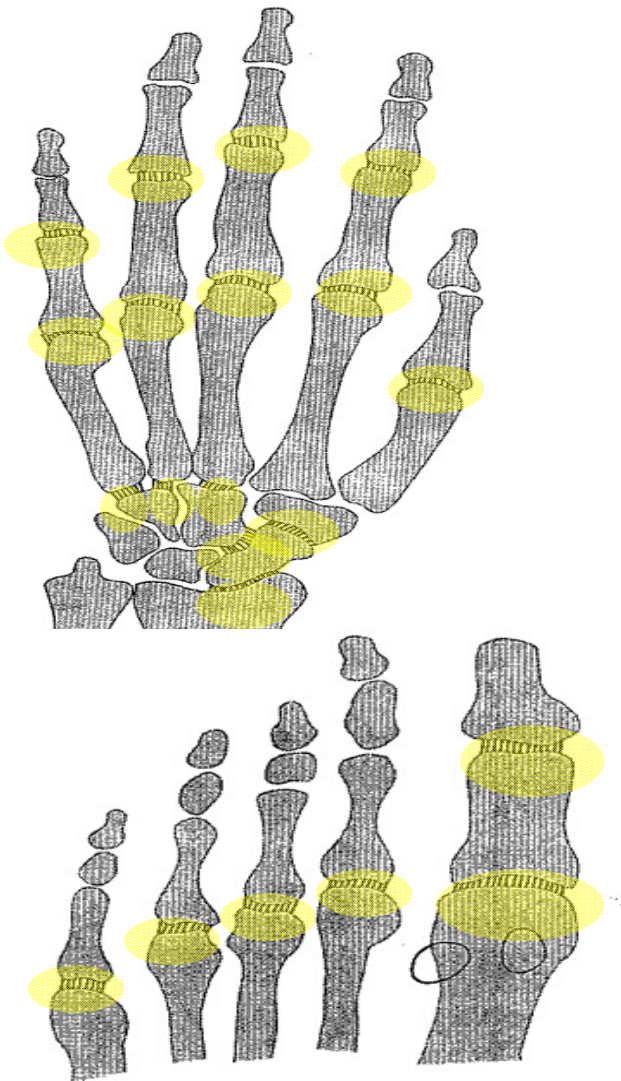
(van der Heijde, D. et al. Rheumatology 1999 38:941-947)

Joint space narrowing scores

(total 42 joints: 15 sites in each hand; 6 sites in each foot)

- 1 = Focal
- 2 = Generalized, > 50% space left
- 3 = Generalized, < 50% space left
- 4 = Ankylosis

Sum of JSN joint scores has a range of 0 to 168.

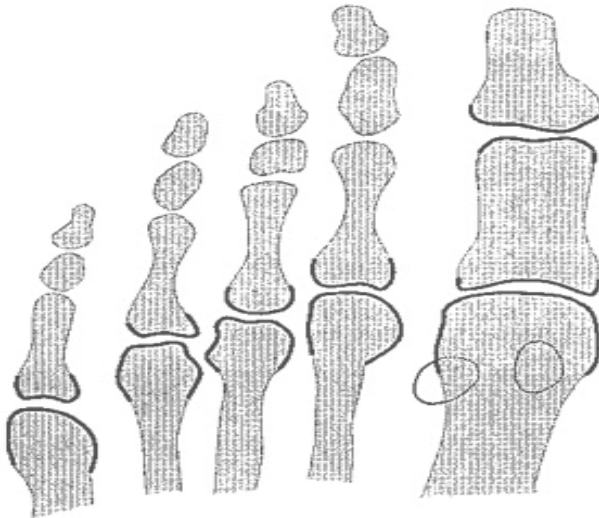
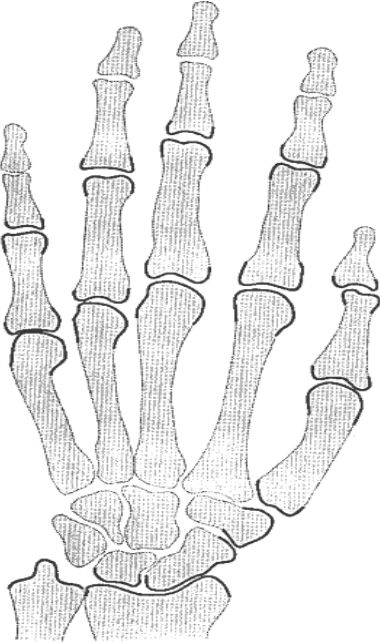


Joint erosion scores

(total 46 joints: 16 sites in each hand; 6 sites in each foot)

- 1 = Discrete erosion
- 2 = Erosion not crossing midline
- 3 = Erosion crossing midline
- 5 = Complete collapse (carpal bones)

Sum of joint erosion scores has a range of 0 to 230.



Total Modified Sharp Score (TMSS) = Erosion scores + JSN scores (range 0 – 398)

A score of 0 would indicate no change.

ภาคผนวกที่ 7

แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้ anti-TNF

Baseline ครั้งแรกก่อนให้ยา

date ____/____/____ (DD/MM/YY)

ชื่อ-นามสกุล _____

H.N. _____ โรงพยาบาล _____ สิทธิการรักษาใช้ยา anti-TNF _____

อายุ _____ ปี เพศ ชาย หญิง

RA disease duration _____ months/years

Indication for anti-TNF in RA

- ผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์ ACR 1987 revised criteria for the classification of RA
- ต้องมีการกำเริบของโรค โดยครบทั้ง 3 ข้อ ซึ่งได้แก่
 1. ตรวจพบข้ออักเสบ ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 1 เดือน
 - จำนวนข้อบวม ≥ 6 ข้อ และข้อกดเจ็บ ≥ 6 ข้อ หรือ
 - จำนวนข้อบวม ≥ 4 ข้อ และข้อกดเจ็บ ≥ 4 ข้อ กรณีเป็นข้อที่ไม่ใช่ข้อมือ ข้อนิ้วมือหรือข้อนิ้วเท้า
 2. มีการสูญเสียความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตร คะแนน Thai HAQ ≥ 1.0
 3. มี morning stiffness ≥ 45 นาที หรือ ESR ≥ 28 mm/h หรือ CRP ≥ 1 mg / dL อย่างใดอย่างหนึ่ง
- ไม่ตอบสนองต่อ DMARDs มาตรฐานขนาด standard target dose หรือเกิดผลข้างเคียงจาก DMARDs แต่เป็นขนาด therapeutic dose อย่างน้อย 3 ชนิด โดยมียา DMARDs ตัวหนึ่งต้องมี Methotrexate เสมอ และต้องมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - ได้ DMARDs ติดต่อกัน ≥ 6 เดือน ต้องได้รับยา DMARDs ในขนาด standard target dose ≥ 2 เดือน
 - ได้ DMARDs ติดต่อกัน < 6 เดือน เพราะไม่สามารถทนยาได้ หรือเกิดพิษจากยา แต่ต้องได้ DMARDs ในขนาด therapeutic doses ≥ 2 เดือน หรือ
 - มีข้อห้ามในการใช้ DMARDs โดยมีความบกพร่องของการทำงานของตับ หรือไต อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก แต่สาเหตุของความบกพร่องนั้นต้องไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ)เช่น จาก HBV, HCV)

คำจำกัดความ

ขนาด Standard target dose ของยา DMARDs มาตรฐาน ก่อนพิจารณาว่าไม่ตอบสนองเป็นที่น่าพอใจ

- 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 20 mg)
- Cyclosporin A 5 mg/kg/day
- Leflunomide 20 mg/day

ขนาด Therapeutic dose

- Hydroxychloroquine 200-400mg/day
- Chloroquine 125-250 mg/day
- Sulphasalazine 2 g/day in divided doses
- IM gold 40 mg/week
- Penicillamine 500-750 mg/day
- Azathioprine 50 mg/day

RA severity and prognosis

1. Rheumatoid factor negative positive _____ date ___/___/___
(DD/MM/YY)

2. Functional class

1. Class I	Completely able to perform usual activities of daily living (self-care, vocational and avocational)
2. Class II	Able to perform usual self-care and vocational activities but limited in avocational activities.
3. Class III	Able to perform usual self-care activities but limited in vocational and avocational activities.
4. Class IV	Limited in ability to perform usual self-care , vocational and avocational activities.

3. Anatomical stage

	Must be present	May be present	Must be absent
1.Stage I		Osteoporosis	Bone and cartilage destruction
2.Stage II	Osteoporosis	Limitation of motion, Bone and cartilage Destruction, Adjacent muscle atrophy, Nodules, tenosynovitis	Joint deformity
3.Stage III	Bone and cartilage Destruction Joint deformity	Adjacent muscle atrophy, Nodules, tenosynovitis	
4.Stage IV	Fibrous or bony destruction		

Co-morbidity

Smoking status no yes dose _____ pack/day

Previous DMARDs

DMARDs	Maximum dose	Side effect	Duration(months)
1. MTX			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			

Current medication

Prednisolone no yes dose _____ mg/day

IA steroid(last 3 months) no yes joint _____ dose _____ mg
of TA / _____

NSAIDs no yes dose _____ mg/day

DMARDs

1. _____ dose _____
2. _____ dose _____
3. _____ dose _____
4. _____ dose _____

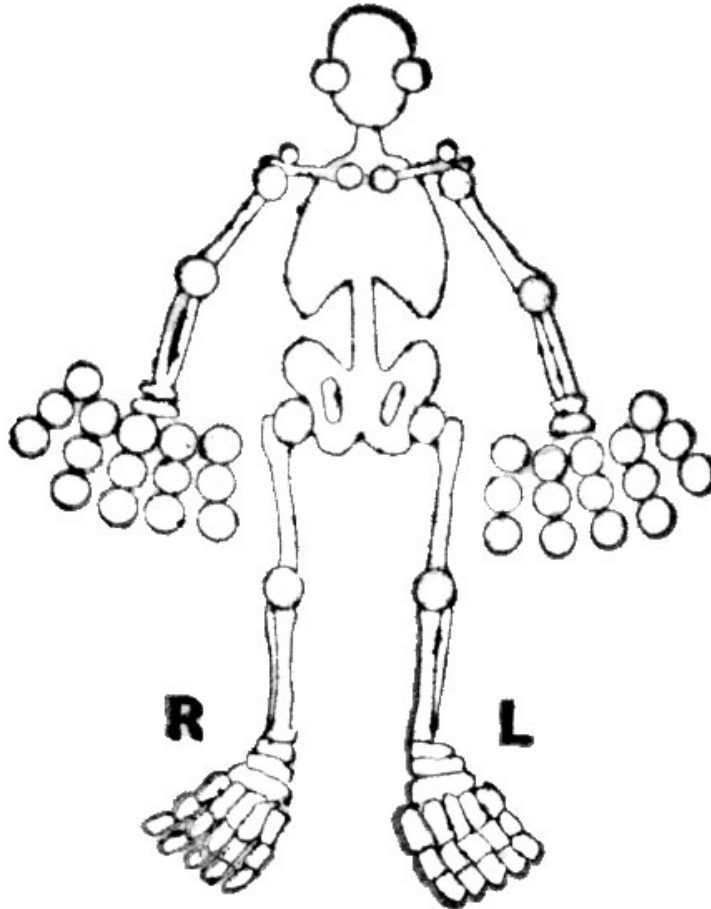
Chest film date ____/____/____(DD/MM/YY) results

PPD test _____ mm. date ____/____/____ (DD/MM/YY)

Baseline outcome data

Date ___/___/___(DD/MM/YY)

- Tender joint count (68 joint assessment) -T
- Swollen joint count (66 joint assessment-exclude hip) -S



- Morning stiffness _____ minutes
- Thai HAQ score _____
- ESR _____ mm/hr and/or CRP _____ mg/dl
- Hand and/or foot film date ___/___/___(DD/MM/YY)

Three-monthly evaluation

Date ___ / ___ / ___ (DD/MM/YY)

Record of episodes of intercurrent illness

- Surgery _____
- Serious infection _____
- Malignancy _____
- Hospitalisation _____

Current medication

Prednisolone no yes dose _____ mg/day

IA steroid(last 3 months) no yes joint _____ dose _____ mg
of TA/ _____

NSAIDs no yes dose _____ mg/day

Anti-TNF _____ dose _____

Cumulative dosage of biologic therapy _____

DMARDs

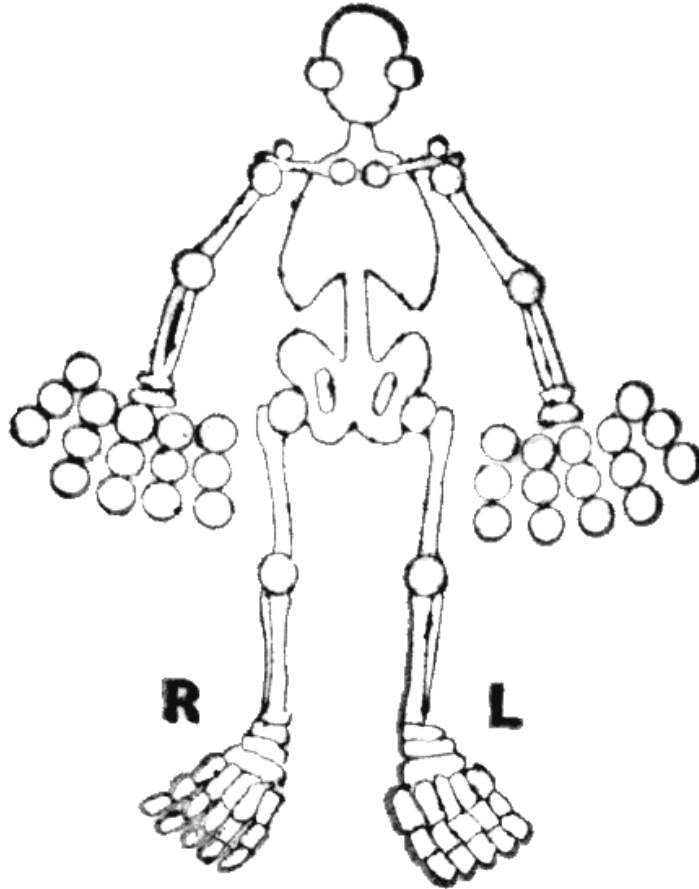
1. _____ dose _____

2. _____ dose _____

Drug toxicity

Outcome data

- Tender joint count (68 joint assessment) -T
- Swollen joint count (66 joint assessment-exclude hip) - S



- Morning stiffness _____ minutes
- Thai HAQ score _____
- ESR _____ mm/hr and/or CRP _____ mg/dl
- Hand and/or foot film date ___/___/___ (DD/MM/YY) every 6 months if persistent synovitis

ภาคผนวกที่ 8

ขนาดของยา DMARDs

ยาในขนาดมาตรฐาน (standard target dose) ได้แก่

- Sulphasalazine ขนาด 2 กรัมต่อวัน
- Methotrexate ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์
- Cyclosporin ขนาด 3-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
- Leflunomide ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน

ยาในขนาดที่ออกฤทธิ์รักษา (therapeutic doses) ได้แก่

- Sulphasalazine ขนาด 1-2 กรัมต่อวัน
- Methotrexate ขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์
- Cyclosporin ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
- Leflunomide ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน

ภาคผนวกที่ 9

PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria)

- Physician global assessment (0 – 5 Likert score or 10-cm visual analog scale) โดย ดีขึ้นหรือเลวลงหมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 หน่วย)
- Patient global assessment (0 – 5 Likert score or 10-cm visual analog scale) โดย ดีขึ้นหรือเลวลงหมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 หน่วย)
- Tender joint score (78 -joint graded assessment of tenderness) โดย ดีขึ้นหรือเลวลง หมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 30
- Swollen joint score (76-joint graded assessment of swelling) โดย ดีขึ้นหรือเลวลง หมายถึงคะแนนที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 30

การตอบสนองที่ดีขึ้นต่อการรักษาจะหมายถึง ผู้ป่วยจะต้องมีอาการดีขึ้นในข้อต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อจากทั้งหมด 4 ข้อ) อย่างน้อยจะต้องมีข้อหนึ่งเป็นคะแนนจากข้อที่อีกเสบ (โดยที่ไม่มีข้อใดใน 4 ข้อเลวลงเลย

ภาคผนวกที่ 10

ตำแหน่งของข้อที่ต้องนับจำนวนข้อที่กดเจ็บทั้งหมด 78 ข้อ

และข้อที่บวมทั้งหมด 76 ข้อ

ข้อ	ขวา		ซ้าย	
	กดเจ็บ (Tender)	บวม (Swollen)	กดเจ็บ (Tender)	บวม (Swollen)
Temperomandibular				
Sternoclavicular				
Acromioclavicular				
Shoulder				
Elbow				
Wrist				
CMC				
MCP1				
MCP2				
MCP3				
MCP4				
MCP5				
PIP1				
PIP2				
PIP3				
PIP4				
PIP5				
DIP2				
DIP3				
DIP4				
DIP5				
Hip		XXXX		XXXXX
Knee				
Ankle				
Tarsi				
MTP1				
MTP2				
MTP3				

MTP4				
MTP5				
Toes(PIP)1				
PIP2				
PIP3				
PIP4				
PIP5				
Toes (DIP)2				
DIP3				
DIP4				
DIP5				

ภาคผนวกที่ 11

The American College of Rheumatology Criteria (ACR) Criteria

American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis

American College of Rheumatology Preliminary Definition of Improvement in RA (ACR 20)	
Required:	<ul style="list-style-type: none"> ≥20% improvement in tender joint count ≥20% improvement in swollen joint count <p>In addition to ≥20% improvement in three of the following five categories:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient pain assessment Patient global assessment Physician global assessment Patient self-assessed disability Acute-phase reactant (erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein)

The American College of Rheumatology (ACR) response is defined as an improvement of at least 20 percent (ACR 20), an improvement of at least 50 percent (ACR 50), and an improvement of at least 70 percent (ACR 70) in the number of tender and swollen joints plus similar improvement in at least three of five measures specified by the ACR.

Disease activity measure	Method of assessment
Tender joint count	ACR tender joint count, an assessment of 28 or more joints. The joint count should be done by scoring several different aspects of tenderness, as assessed by pressure and joint manipulation on physical examination. The information on various types of tenderness should then be collapsed into a single tender-versus-nontender dichotomy.
Swollen joint count	ACR swollen joint count, an assessment of 28 or more joints. Joints are classified as either swollen or not swollen.

Patient's assessment of pain	A horizontal visual analog scale (usually 10 cm.) or Linkert scale assessment of the patient's current level of pain.
Patient's global assessment of disease activity	The patient's overall assessment of how the arthritis is doing. One acceptable method for determining this is the question from the AIMS instrument: "Considering all the ways your arthritis affects you, mark 'X' on the scale for how well you are doing." An anchored, horizontal, visual analog scale (usually 10 cm.) should be provided. A Linkert scale response is also acceptable.
Physician's global assessment of disease activity	A horizontal visual analog scale (usually 10 cm.) or Linkert scale measure of the physician's assessment of the patient's current disease activity.
Patient's assessment of physical function	Any patient self assessment instrument which has been validate, has reliability, has been proven in RA trial to be sensitive to change, and which measures physical function in RA patients is acceptable. Instruments which have been demonstrated to be sensitive in RA trials include the AIMS, the HAQ, the Quality (or Index) of Well Being, the MHIQ, and the MACTAR.
Acute-phase reactant value	A Westergren erythrocyte sedimentation rate or a C-reactive protein level.

ACR = American College of Rheumatology

ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate

CRP = C-reactive protein

AIMS = Arthritis Impact Measurement Scales

RA = Rheumatoid Arthritis

HAQ = Health Assessment Questionnaire

MHIQ = McMaster Health Index Questionnaire

ภาคผนวกที่ 12

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Tick ONE box for each region for A,B,C,D

		Head(h)	Upper limb(u)	Lower limb(l)	Trunk(t)
A. Extent of involvement (%) <i>Tick one box for each body region.</i>	None (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<10 (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10-30 (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30-50 (3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	50-70 (4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	70-90 (5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	90-100 (6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Erythema (E) score <i>Tick one box for each body region.</i>	None (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Slight (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Moderate (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Severe (3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Very severe (4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Infiltration (I) score <i>Tick one box for each body region.</i>	None (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Slight (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Moderate (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Severe (3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Very severe (4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Desquamation (D)score <i>Tick one box for each body region.</i>	None (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Slight (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Moderate (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Severe (3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Very Severe (4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCORE	= 0.1 (Eh + Ih + Dh)Extent(h) + 0.2 (Eu + lu + Du)Extent(u) + 0.4 (El + ll + Dl)Extent(l) + 0.3 (Et + lt + Dt)Extent(t)				

ภาคผนวกที่ 13

สูตรยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรค

(Chemoprophylaxis or treatment of latent tuberculosis)

สูตรยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรคที่แนะนำมี 2 สูตรได้แก่

1. Isoniazid (INH) 300 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 9 เดือน เนื่องจากมีรายงานว่าการใช้ INH นาน 6 เดือนมีประสิทธิภาพในการป้องกันวัณโรคได้เพียงร้อยละ 60¹ และมีผู้ป่วย 2 ราย^{2,3} ซึ่งรับประทาน INH เป็นเวลา 6 เดือนก่อนรักษาด้วยยา anti-TNF ก็ยังเกิดการติดเชื้อวัณโรคได้ในเวลาต่อมา ดังนั้นการได้รับยาป้องกันวัณโรคเป็นเวลาเพียง 6 เดือนอาจไม่เพียงพอ⁴

2. Rifampicin 600 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ INH เป็นเวลา 4 เดือน หรือ ethambutol ร่วมกับ INH เป็นเวลา 6 เดือน ซึ่งมีรายงานว่าให้ประสิทธิภาพในการป้องกันวัณโรคได้ร้อยละ 50^{5,6}

สำหรับสูตรการป้องกันโดยใช้ rifampicin ร่วมกับ pyrazinamide เป็นระยะเวลา 2 เดือนนั้น มีรายงานว่าทำให้เกิดตับอักเสบได้บ่อยและรุนแรง^{8,11} ปัจจุบัน ATS-CDC ไม่แนะนำให้ใช้สูตรนี้แล้ว¹²

แม้ว่าระยะเวลาของการให้ยาป้องกันในผู้ป่วย latent TB จะแนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันวัณโรคจนครบก่อนเริ่มยา anti-TNF หรือได้ยานานอย่างน้อย 4 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา anti-TNF ให้เร็วกว่านั้น ก็อาจพิจารณาเริ่มยา anti-TNF หลังจากได้ยาป้องกันวัณโรคไปแล้ว 1-2 เดือน^{6,13} ทั้งนี้การให้ยาป้องกันวัณโรคควรอยู่ภายใต้การดูแลและการตัดสินใจของแพทย์ผู้ชำนาญ

เนื่องจากยังไม่มียาสูตรการให้ยาแบบใดที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดวัณโรคได้ร้อยละ 100 ดังนั้นจึงต้องติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ถ้ามีอาการใดที่สงสัยการติดเชื้อจะต้องทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบว่ามี การติดเชื้อหรือไม่ทันที

1. Smieja M, Marchetti C, Cook D. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. 2004; Issue 2
2. van der Klooster J, Bosman R, Oudemans-van Straaten H, van der Spoel J, Wester J, Zandstra D. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. Intensive Care Med. 2003;29:2327-9
3. Hernandez-Cruz B, Ponce-de-Leon-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon-Garduno A, Diaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study Clin Exp Rheumatol. 1999;17:81-7
4. Mutlu GM, Mutlu E, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. Am J Med. 2006;119:639-49
5. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre Madras, and British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis. 1992;145:36-41
6. Arend SM, Breedveld FC, van Dissel JT. TNF-a blockade and tuberculosis: better look before you leap. Netherlands J Medicine 2003; 61; 111-8
7. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161; S221-47
8. Centers for Disease Control. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection -- New York and Georgia 2000MMWR. 2001;50:289-91

9. Centers for Disease Control. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in the American Thoracic Society/CDC recommendations-- United States. 2001MMWR. 2001;50:733-5
10. Gordin F, Chaisson R, Matts J, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. JAMA. 2000;283(11):1145-50
11. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. Ann Intern Med. 2002;137:640-7
12. CDC. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society / CDC recommendations against the use of rifampicin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. MMWR. 52, 735-9
13. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet 2003; 3; 148-55

ภาคผนวกที่ 14

เกณฑ์การแปลผลการตรวจ tuberculin skin test ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ¹

การแปลผล Tuberculin test	ผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง ต่อการติดเชื้อวัณโรค*	ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ต่อการติดเชื้อวัณโรค
ผลปกติ	ขนาดรอยนูนแดง ≤ 15 มิลลิเมตร	การแปลผลให้อิงเกณฑ์การ แปลผลในภาคผนวกที่ 15
ผลบวก	ขนาดรอยนูนแดง > 15 มิลลิเมตร	โดยไม่คำนึงว่าจะเคยได้รับ วัคซีน BCG มาก่อนหรือไม่

*โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องทำ tuberculin test ในผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค เนื่องจากให้ผลบวกสูงมาก แต่ในประเทศไทยซึ่งอยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคสูงควรทำ tuberculin test แก่ผู้ป่วยก่อนที่จะให้ยาในกลุ่ม anti-TNF ทุกราย

ขนาดของรอยนูนแดงจากการทดสอบในผู้ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีน BCG มาก่อนนั้น ไม่ได้หมายถึงประสิทธิภาพของวัคซีนซึ่งสามารถป้องกันการติดเชื้อวัณโรคได้ และไม่สามารถนำมาใช้แยกว่าเป็นผลจากการฉีดวัคซีนหรือแสดงว่ามีการติดเชื้อวัณโรคในขณะนั้น² นอกจากนี้ปฏิกิริยาของรอยนูนแดงนี้จะลดน้อยลงไปเรื่อยๆตามกาลเวลา โดยในช่วง 15 ปีหลังการฉีดวัคซีน BCG จะให้ผลไม่แตกต่างจากผู้ที่ไม่เคยฉีดวัคซีน BCG มาก่อน³ อย่างไรก็ตามรอยนูนแดงซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า 15 มิลลิเมตรขึ้นไปมักจะสนับสนุนว่าน่าจะเป็นจากการติดเชื้อวัณโรคมากกว่าเป็นผลจากการฉีดวัคซีนในอดีต⁴

1. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):804-9
2. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75
3. Menzies R, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:621-5
4. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: tuberculosis prevention trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980;72(suppl):1-74

ภาคผนวกที่ 15

เกณฑ์การแปลผล tuberculin skin test

ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องและผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค

(ATS-CDC Criteria For Tuberculin Reactivity, By Risk Group)*

ผลการทดสอบเป็นบวก เมื่อมีรอยนูนแดง > 5 มิลลิเมตร	ผลการทดสอบเป็นบวก เมื่อมีรอยนูนแดง > 10 มิลลิเมตร
ผู้ที่มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค หรือมีประวัติติดของวัณโรคกำเริบไม่เกิน 1 ปี	ผู้ป่วยที่อพยพมาจากประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อวัณโรคสูงไม่เกิน 5 ปี
ผู้ป่วยที่มีรอยโรคเก่าของวัณโรคในภาพรังสีปอด	ผู้ที่ทำงานในห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาบุคคลากรทางการแพทย์หรือพนักงานในศูนย์รักษาวัณโรค ลูกจ้างหรืออาสาสมัครที่ทำงานในศูนย์ผู้อพยพหรือผู้เร่ร่อน
ผู้ป่วยที่มีผลบวกของ anti-HIV	ผู้ป่วยที่ฉีดสารเสพติดเข้าหลอดเลือด
ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ และ	ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกำเริบของวัณโรค ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน, silicosis, ไตวายหรือไตพิการซึ่งต้องฟอกเลือด ผู้ป่วยโรคเลือด (เช่น leukemias, lymphomas), ผู้ป่วยมะเร็งที่ศีรษะ คอหรือปอด ผู้ป่วยที่มีประวัติทำ gastrectomy หรือ jejunioileal bypass และผู้ที่มีภาวะทุโภชนาการ
ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ได้รับเพรดนิโซโลนมากกว่า 15 มก.ต่อวันหรือเทียบเท่า นานอย่างน้อย 1 เดือน	หรือมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักในอุดมคติ

สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อวัณโรค หากผลทดสอบเป็นลบ ให้ทำการทดสอบซ้ำในอีก 3 เดือนต่อมา การแปลผลจะเป็นบวกเมื่อกลับพบรอยนูนแดงขึ้นมาใหม่หรือรอยนูนแดงครั้งหลังมีขนาดใหญ่กว่าครั้งแรก¹

*ดัดแปลงจาก Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high risk populations: Recommendation of the advisory Council for the elimination of tuberculosis. MMWR 1995

Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: tuberculosis prevention trial, Madras. Indian J Med Res 1980;72(suppl):1-74

The 8th International Congress on SLE

May 23-27, 2007

Shanghai, China

Lupus2007 Organizing Secretariat

Chinese Medical Association

42 Dongsi Xidajie, Beijing 100710

Contact Persons: Mr. Fred Feng, Ms. Chen Chen

Tel: +86 10 8515 8145

Fax: +86 10 6512 3754

Emai: lupus2007@cma.org.cn; chenchen@cma.org.cn

***13th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology***

September 23-27, 2008

Pacifico Yokohama, Japan

APLAR2008 Secretariat

c/o Japan Convention Services, Inc.

Kasumigaseki Daido Seimei Bldg. 18F

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

TEL: +81-3-3508-1214

FAX: +81-3-3508-1302

E-mail: aplar2008@convention.jp

การอบรมวิชาการระยะสั้น

Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ครั้งที่ 7

21-23 พฤศจิกายน 2550

ณ ห้องประชุม ชั้น 6 อาคารเพชรรัตน์

วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

ขอเชิญเข้าฟัง Symposium ที่น่าสนใจ

31 มีนาคม 2550

07.00-08.00 น. Breakfast Symposium

“Update in Cholesterol Management”

12.00-13.00 น. Luncheon Symposium

“Management of NSAIDs Induced Ulcer”

ณ ห้องประชุม ชั้น 12 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี

19.00-20.00 น. Dinner Symposium

“Immune Disease and Uveitis : How to Make a Holistic Treatment”

1 เมษายน 2550

08.00-09.00 น. Breakfast Symposium

“Salagen : The Right Therapy for Treatment Sjögren’s Syndrome”

12.30-13.30 น. Luncheon Symposium

“Reviving Bone a a Living Tissue : New Innovative Treatment in Osteoporosis”

18.00-19.00 น. Dinner Symposium

“An Emerging Role of Pharmacoeconomics in Anti-TNF Therapy Selection Process in Rheumatoid Arthritis”

2 เมษายน 2550

07.15-08.15 น. Breakfast Symposium

“เรื่องเล่าเกี่ยวกับ Artrodar”

11.30-12.30 น. Luncheon Symposium

“Humanize Target Therapy for Inflammatory Arthritis”

ณ โรงแรมสปริงฟีลด์ วิลเลจ กอล์ฟ แอนด์ สปา อำเภอชะอำ จังหวัดเพชรบุรี

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2549-2551

นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนางค์	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกรับเลือก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	เลขานุการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริปี ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

- รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
- ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
- รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธ์
- นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิชาญสุนทร
- พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิทยานุชิต
- ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	อนุกรรมการ
นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาย	อนุกรรมการ
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราควิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนางค์	อนุกรรมการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปี ไอศิริ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จุง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

- แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี
 - นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู
 - แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 - นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 - แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 - แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
 - แพทย์หญิงมนาริปี ไอศิริ
 - นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
 - นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
 - นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
 - แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 - แพทย์หญิงพันธุ์จุง หาญวิวัฒนกุล
 - แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์
 - นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์
 - แพทย์หญิงปวีณา เขียวชาญวิศวกิจ
 - แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
 - แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์
 - นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
- คณะอนุกรรมการคลังข้อสอบ**
- นายแพทย์วรวีทย์ เล่าห์เรณู
 - นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนางค์
 - แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครชนนบดี
 - แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 - นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
 - แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
 - แพทย์หญิงมนาริปี ไอศิริ
 - แพทย์หญิงพันธุ์จุง หาญวิวัฒนกุล
 - แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
 - แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์
 - นายแพทย์พรทวี เลิศศรีสถิต