

โดย สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย



คำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุ
และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติก
ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค
ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

คำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติก
ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค
ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

โดย

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

คำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ISBN 978-616-91417-7-8

พิมพ์ครั้งที่ 1 กันยายน 2559

จำนวนพิมพ์ 1,000 เล่ม

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

คำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษา
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์.-- กรุงเทพฯ : สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย, 2559.

72 หน้า.

1. ข้ออักเสบรูมาตอยด์. I. ชื่อเรื่อง.

616.7227

ISBN 978-616-91417-7-8

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

จัดทำโดย สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่
เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524 โทรสาร 0-2716-6525
พิมพ์ที่ บริษัท ซิตีพรีนธ์ จำกัด
เลขที่ 15/125 ถนนนวลจันทร์
แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10230

คำนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยมากที่สุดโรคหนึ่ง และเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของความพิการ และข้อผิดรูป ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying antirheumatic drugs: DMARDs) กลุ่มใหม่ ได้แก่ ยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic disease modifying anti-rheumatic drugs: bDMARDs) และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: tsDMARDs) จึงถูกพัฒนาขึ้นมา ตลอดระยะเวลา 10 ปีมานี้ มียาใหม่ ๆ ออกมามากมาย โดยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน และได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นมาก ลดความพิการและข้อผิดรูปลง แต่ยากกลุ่มใหม่นี้มีราคาสูงมาก และมีผลข้างเคียงบางอย่างที่อันตราย และพึงระวัง การเลือกใช้ยากกลุ่มนี้จึงต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ เพื่อให้มีความปลอดภัยและได้ประโยชน์สูงสุด สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงได้จัดทำคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคฉบับใหม่นี้ขึ้น เพื่อให้ครอบคลุมยาใหม่ ๆ ที่พัฒนาขึ้นมา ในระยะหลังนี้ ทั้งนี้เพื่อเป็นประโยชน์แก่อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มในการพิจารณาเลือกใช้อายากลุ่มนี้ได้อย่างเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยพ้นจากความทุกข์ ความเจ็บป่วยจากภาวะข้ออักเสบ ลดความพิการ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ

นายกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

สารบัญ

	หน้า
รายนามคณะกรรมการจัดทำคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า ด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	5
รายนามผู้เข้าร่วมสัมมนาการให้คำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า ด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	7
ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of Interest)	8
หลักการและเหตุผล	13
วัตถุประสงค์การจัดทำคำแนะนำ	14
วิธีการพัฒนาคำแนะนำ	15
การทำประชาพิจารณ์	18
สรุปประเด็นสำคัญในคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติก ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	20
คำแนะนำที่ 1.	23
คำแนะนำที่ 2.	25
คำแนะนำที่ 3.	26
คำแนะนำที่ 4.	27
คำแนะนำที่ 5.	29
คำแนะนำที่ 6.	32
คำแนะนำที่ 7.	33
คำแนะนำที่ 8.	36
คำแนะนำที่ 9.	37
คำแนะนำที่ 10.	40
คำแนะนำที่ 11.	42
คำแนะนำที่ 12.	42
คำแนะนำที่ 13.	45

	หน้า
บทสรุป	52
กิตติกรรมประกาศ	52
ภาคผนวกที่ 1. ยา abatacept	53
ภาคผนวกที่ 2. ตารางแสดงการแปลผลค่าภาวะการอักเสบ (DAS28-ESR, SDAI, CDAI) และเกณฑ์การกำหนดภาวะโรคสงบของ Boolean ตามวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย	55
ภาคผนวกที่ 3. ขนาดรักษาหรือขนาดยาเป้าหมายยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมাত্রฐานก่อนพิจารณาใช้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค	56
ภาคผนวกที่ 4. ตารางยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีจำหน่ายในประเทศไทย	57

รายนามคณะกรรมการจัดทำคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า ด้านโรคมาดิกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

1. คณะกรรมการกลาง (Steering committee)

1. พญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	ประธาน
2. นพ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู	กรรมการ
3. พญ. กนกรัตน์ นันทิรุจ	กรรมการ
4. พญ. ไพจิตต์ อัครธนบดี	กรรมการ
5. พญ. รัตนวดี ณ นคร	กรรมการ
6. นพ. กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	กรรมการ
7. พญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ	กรรมการ
8. พญ. พันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล	กรรมการ
9. พญ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์	กรรมการ
10. นพ. พรชัย เตชานูวงศ์	กรรมการ
11. พญ. นันทนา กสิตานนท์	กรรมการและเลขานุการ

2. คณะทำงาน (Working group committee)

1. พญ. วันรัชดา คัชมาตย์
2. นพ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
3. นพ. วีรพงศ์ ผู้มีธรรม
4. พญ. ดวงกมล เอี้ยวเรืองสุรติ
5. พญ. ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ
6. นพ. อนรรธ ชี้อสุวรรณ
7. พญ. ปารวี ชีวะอิสระกุล
8. พญ. อรรถจณี มหรรฆานุเคราะห์
9. พญ. ปริฉัตร เอื้ออารีวงศา

3. คณะทำงานย่อย (Sub-working group committee)

1. นพ. ศิรภพ สุวรรณโรจน์
2. นพ. สิทธิชัย อุกฤษฏชน
3. พญ. พันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล
4. พญ. สิริพร มานวรงค์ชัย
5. พญ. นันทนา กสิตานนท์
6. พญ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์
7. นพ. ชยวี เมืองจันทร์

รายนามผู้เข้าร่วมสัมมนาการทำคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้าน
รูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

1. พญ. กนกรัตน์ นันทิรุจ
2. นพ. โชคชัย กิตติญาณปัญญา
3. พญ. ดวงกมล เอี้ยวเรืองสุรติ
4. พญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์
5. พญ. นันทนา กสิตานนท์
6. พญ. บุญจริง ศิริไพฑูรย์
7. พญ. ปริฉัตร เอื้ออารีวงศา
8. พญ. ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ
9. พญ. ปารวี ชีวะอิสระกุล
10. นพ. พงศ์ธร ฌรงค์ฤกษ์นาวิน
11. นพ. พรชัย เดชานูนงษ์
12. พญ. ไพจิตต์ อัครนบดี
13. พญ. ภัทริยา มาลัยศรี
14. พญ. รัตน์วดี ณ นคร
15. นพ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู
16. พญ. วันรัชดา คัชมาตย์
17. นพ. วีระพงศ์ ผู้มีธรรม
18. นพ. สิทธิชัย อุกฤษฏชน
19. พญ. สิริพร มานวงษ์ชัย
20. นพ. อนวรรธ ชี้อสุวรรณ
21. พญ. อรรชนี มหรรฆานุเคราะห์
22. พญ. อังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of Interest)

ชื่อ	สถานที่ทำงาน	ผลประโยชน์ทับซ้อน
นพ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ. เมือง จ. เชียงใหม่	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทแจนเซน-ชีแลก จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด 2. ได้รับค่าเป็นวิทยากรและที่ปรึกษา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทแจนเซน-ชีแลก จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ์	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด 2. ได้รับค่าสนับสนุนการประชุม วิชาการจากบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. กนกรัตน์ นันทิรุจ	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล เขตราชเทวี กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทแจนเซน-ชีแลก จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
นพ. อนนรรต ธีสูวรรณ	โรงพยาบาลวิภาวดี เขตจตุจักร กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าเป็นวิทยากรให้กับ บริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
พญ. ปริณัทร เอื้ออารีวงศา	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท เบอริงเกอร์ อิน เกลไฮม์ จำกัด

ชื่อ	สถานที่ทำงาน	ผลประโยชน์ทับซ้อน
พญ. ดวงกมล เอี้ยวเรืองสุรดี	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. นันทนา กสิตานนท์	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ. เมือง จ. เชียงใหม่	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด 2. ได้รับค่าเป็นที่ปรึกษาให้กับบริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด
พญ. ไพจิตร อัครนบดี	กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เขตราชเทวี กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. ทศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	งานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
นพ. พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน	กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เขตราชเทวี กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด 2. ได้รับค่าสนับสนุนการประชุม วิชาการบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด

ชื่อ	สถานที่ทำงาน	ผลประโยชน์ทับซ้อน
พญ. วันรัชดา คัชมาตย์	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด 2. ได้รับค่าเป็นวิทยากรให้กับ บริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทแจนเซน-ซีแลก จำกัด, บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด และ บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด
นพ. โชคชัย กิตติญาณปัญญา	งานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลเลิดสิน เขตบางรัก กรุงเทพฯ	2. ได้รับค่าเป็นวิทยากรให้กับ บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท เอปี่ไซน์ จำกัด และ บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ จำกัด 2. ได้รับค่าเป็นวิทยากรและที่ปรึกษา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด
พญ. รัตนาดี ณ นคร	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ. เมือง จ. ขอนแก่น	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด 2. ได้รับค่าสนับสนุนประชุมวิชาการ ต่างประเทศ บริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

ชื่อ	สถานที่ทำงาน	ผลประโยชน์ทับซ้อน
พญ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด 2. ได้รับค่าเป็นที่ปรึกษาให้กับบริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัทไฟ เซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด และ บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
นพ. พรชัย เดชานุกงษ์	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยา บาล มหาวิทยาลัยนวมินท- ราชินี เขตดุสิต กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
พญ. ปารวี ชีวะอิสระกุล	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เขตราชเทวี กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ จำกัด, บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศ ไทย) จำกัด และบริษัท แอสตรา เซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด 2. ได้รับค่าเป็นที่ปรึกษาให้กับบริษัท จอห์นสัน แอนด์ จอห์นสัน จำกัด บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
พญ. สิริพร มานวงษ์ชัย	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยา- บาล มหาวิทยาลัยนวมินท- ราชินี เขตดุสิต กรุงเทพฯ	1. ได้รับค่าทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยา ให้กับบริษัท เอปิเซน จำกัด
นพ. วีระพงศ์ ผู้มีธรรม	งานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า อ. เมือง จ. จันทบุรี	ไม่มี

ชื่อ	สถานที่ทำงาน	ผลประโยชน์ทับซ้อน
พญ. ภัทริยา มาลัยศรี	งานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล มหाराชนครศรีธรรมราช อ. เมือง จ. นครศรีธรรมราช	ไม่มี
พญ. อรรชนี มหรรมา- นุเคราะห์	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ. เมือง จ. ขอนแก่น	ไม่มี
นพ. สิทธิชัย อุกฤษฏชน	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ	ไม่มี
พญ. อังครัตน์ ศุภชัยศิริกุล	โรงพยาบาลมงกุฎวัฒนะ เขตหลักสี่ กรุงเทพฯ	ไม่มี

หลักการและเหตุผล

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบชนิดเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ โรคนี้มีลักษณะเด่นคือ มีเยื่อข้ออักเสบเรื้อรัง (chronic synovitis) เป็นผลให้มีการทำลายกระดูกอ่อน (cartilage) กระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) รวมทั้งมีการทำลายเนื้อเยื่อรอบ ๆ ข้อ เช่น ถุงน้ำ (bursa) และเส้นเอ็น (tendon) เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแสดงในระบบอื่นนอกข้อร่วมด้วยเช่น อาการไข้ อ่อนเพลีย ภาวะซีด การเกิดปุ่มรูมาตอยด์ อาการปากแห้งตาแห้ง อาการทางระบบปอดและหัวใจ อาการทางระบบประสาท และภาวะหลอดเลือดอักเสบ เป็นต้น ในรายที่ได้รับการวินิจฉัยหรือการรักษาที่ไม่ถูกต้อง หรือล่าช้า จะทำให้ข้อถูกทำลาย เกิดข้อผิดรูป และก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและความพิการตามมา รวมทั้งการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในอดีตจนถึงปัจจุบัน ประกอบด้วยการให้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) ร่วมกับการใช้ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐาน (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: cDMARDs) เป็นหลัก แต่จากการที่มีความรู้ความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคมมากขึ้น ทำให้มีการพัฒนายาในกลุ่มยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic disease modifying anti-rheumatic drugs: bDMARDs) และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: tsDMARDs) มาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยมีการศึกษาที่แสดงถึงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในหลายลักษณะเช่น การใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐานในรายที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐาน

ในปี พ.ศ. 2549 สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย ได้พัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งในขณะนั้นมียาในกลุ่มยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีจำหน่ายในประเทศไทย 4 ชนิด ได้แก่ ยาด้าน tumor necrosis factor (TNF)- α มี 2 ชนิดได้แก่ ยา etanercept และ ยา infliximab ยาด้าน interleukin-6 receptor ได้แก่ ยา tocilizumab และยาด้าน CD20 ได้แก่ ยา rituximab เพื่อเป็นแนวทางให้การใช้อายกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นไปอย่างเหมาะสม และเป็นไปในทิศทางเดียวกันโดยมีระบบ ติดตามเพื่อประเมินประสิทธิผลการรักษาและการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ในปัจจุบัน ได้มียาในกลุ่มยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic and targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs) ที่ใช้ในการ

รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศไทยเพิ่มขึ้น ยาเหล่านี้ได้แก่ ยา golimumab ซึ่งเป็นยาต้าน TNF- α และยา tofacitinib ซึ่งเป็นยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ประกอบกับช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาได้มีข้อมูลทางการแพทย์เกี่ยวกับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคที่ได้ใช้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอยู่เดิมเพิ่มมากขึ้น จากการประชุมในวันที่ 4 กรกฎาคม พ.ศ. 2558 สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย จึงเห็นสมควรปรับปรุงคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพื่อให้ ครอบคลุมยาที่มีใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน

วัตถุประสงค์การจัดทำคำแนะนำ

การจัดทำคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ครั้งนี้ มีจุดประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่

1. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเป็นไปในแนวทางเดียวกัน และได้ประโยชน์สูงสุด
2. ข้อเสนอแนะนี้จัดทำขึ้นสำหรับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
3. ข้อเสนอแนะนี้ไม่ได้ใช้เพื่อการเบิกจ่าย

ข้อเสนอแนะนี้ครอบคลุมเฉพาะยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2558 ซึ่งเป็นวันก่อนที่จะมีมติจากสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ให้ปรับปรุงคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยการปรับปรุงคำแนะนำนี้ไม่รวทยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biosimilar DMARDs)

คำแนะนำฉบับนี้ มิได้เป็นข้อบังคับในการปฏิบัติ แต่เป็นเพียงแนวทางการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ตามหลักฐานทางการแพทย์ ผู้ปฏิบัติอาจปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแนะนำนี้ได้ตามความเหมาะสมทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย

วิธีการพัฒนาคำแนะนำ

สมาคมรูมาตอลอจีแห่งประเทศไทย ได้จัดตั้งคณะกรรมการในการจัดทำ “คำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์” จำนวน 3 ชุด อันประกอบไปด้วย คณะกรรมการกลาง (steering committee) ซึ่งเป็นตัวแทนจากโรงเรียนแพทย์จำนวน 11 ท่าน มีหน้าที่ให้คำแนะนำในการจัดทำ คณะทำงาน (working group committee) จำนวน 9 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคนานใหม่ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย และ คณะทำงานกลุ่มย่อย (sub-working group committee) จำนวน 7 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีอยู่เดิม เพื่อนำมาประกอบในการพิจารณาจัดทำ “คำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์”

คณะกรรมการทั้ง 3 กลุ่ม มีการประชุมร่วมกันครั้งแรกในวันที่ 9 สิงหาคม 2558 เพื่อตกลงนโยบายและแนวทางในการจัดทำคำแนะนำดังกล่าว พร้อมทั้งกำหนดหัวข้อคำถามทางคลินิกที่จะใช้ในการจัดทำคำแนะนำในครั้งนี้ ซึ่งจากที่ประชุมได้มีการกำหนดคำถามทางคลินิกทั้งหมด 21 คำถาม ในช่วงระหว่างวันที่ 9 สิงหาคม 2558 ถึงวันที่ 15 กันยายน 2558 คณะทำงานกลุ่มย่อย 2 ท่าน ได้ทำการค้นหาคำแนะนำ (recommendations) หรือแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guidelines) เกี่ยวกับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากฐานข้อมูล Pubmed ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2543 จนถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2558 โดยการสืบค้นจะทำอย่างเป็นอิสระต่อกัน ในกรณีที่ไม่สามารถหาคำตอบของคำถามทางคลินิกที่ได้ตั้งไว้จากคำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติที่มีอยู่เดิม คณะทำงานฯ และคณะทำงานย่อยจะสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมจากฐานข้อมูล Pubmed โดยตรง

คำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติที่ทำการสืบค้นได้ จะถูกนำมาประเมินโดยคณะทำงานกลุ่มย่อยอย่างเป็นอิสระต่อกัน ด้วยเครื่องมือในการประเมินการประเมินคุณภาพแนวทางปฏิบัติสำหรับงานวิจัยและการประเมินผล (Appraisal of Guideline for Research & Evaluation II: AGREE II)⁽¹⁾ (ตารางที่ 1) คำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติที่จะถูกนำเข้ามาพิจารณาต้องมีคะแนนการประเมินมากกว่าร้อยละ 50 อย่างน้อย 3 หัวข้อจาก 6 หัวข้อการประเมิน โดยหัวข้อที่ 6 ความเป็นอิสระของบรรณาธิการที่อาจเกี่ยวกับแหล่งทุนสนับสนุนหรือผลประโยชน์ทับซ้อนจากการทำคำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติ จะต้องได้รับคะแนนการประเมินมากกว่าร้อยละ 80 ว่าไม่มีเรื่องของแหล่งทุนจากบริษัทเวชภัณฑ์หรือการมีผลประโยชน์ทับซ้อนในการสร้างคำแนะนำหรือแนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าว

ตารางที่ 1. หัวข้อการประเมินโดยเครื่องมือ AGREE II⁽¹⁾

1. ขอบเขตและวัตถุประสงค์
2. การมีส่วนร่วมของผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย
3. ความเข้มงวดของขั้นตอนการจัดทำ
4. ความชัดเจนในการนำเสนอ
5. การนำไปใช้
6. ความเป็นอิสระของบรรณาธิการ

ในเดือนกันยายน 2558 พันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งภาคพื้นเอเชียแปซิฟิก (Asia Pacific League of Association for Rheumatology: APLAR) ได้ตีพิมพ์คำแนะนำในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽²⁾ ซึ่งในบทความดังกล่าวมีการกล่าวถึงยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค คณะทำงานจึงมีมติให้นำเอกสารทางการแพทย์ชั้นนำมาร่วมพิจารณาด้วย เนื่องจากเป็นเอกสารขึ้นเดียวที่เกี่ยวข้องกับคำแนะนำในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สำหรับประชากรภาคพื้นเอเชียแปซิฟิกโดยตรง

วันที่ 26 และ 27 กันยายน 2558 สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ได้จัดการสัมมนาการหาคำแนะนำฯ ดังกล่าว ร่วมกันระหว่าง คณะกรรมการกลาง คณะทำงาน และคณะทำงานกลุ่มย่อย รวมทั้งได้เชิญอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มทั่วประเทศที่ปฏิบัติงานไม่น้อยกว่า 5 ปี เข้าร่วมสัมมนา มีแพทย์ทั้งสิ้นจำนวน 22 ท่าน เข้าร่วมการสัมมนาในวันดังกล่าว ในการทำสัมมนาครั้งนี้ ผู้เข้าร่วมสัมมนาทุกท่านต้องแสดงการมีส่วนได้ส่วนเสียกับการจัดทำคำแนะนำฯ ดังกล่าวด้วย โดยในวันที่ 26 กันยายน 2558 จัดให้มีการนำเสนอหลักฐานทางการแพทย์ของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ทั้งยาใหม่และยาเก่าที่มีอยู่เดิม) ที่จะนำมาใช้ในการสร้างคำแนะนำฯ ให้แก่ที่ประชุม พร้อมทั้งแสดงระดับคุณภาพหลักฐาน (level of evidence: LOE) และระดับคำแนะนำ (strength of recommendation: SOR) (ตารางที่ 2) ตามเกณฑ์ของ Harbour และ Miller⁽³⁾ ที่ประชุมได้แนะนำให้รวมคำแนะนำทางคลินิกจากคำถาม 21 ข้อ ที่ตั้งไว้ให้เหลือเพียง 13 คำแนะนำ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2. เกณฑ์การให้ระดับคุณภาพหลักฐาน (level of evidence) และระดับคำแนะนำ (strength of recommendation) ตามเกณฑ์ของ Harbour และ Miller⁽³⁾

ระดับคุณภาพหลักฐาน	ระดับคำแนะนำ
I. Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or individual RCT	A. Strong recommendation: Direct level I evidence
II. Meta-analyses, systematic reviews of observational studies (cohort/case control studies), or individual observational studies or RCT subgroup/post-hoc analyses	B. Moderate recommendation: Direct level II evidence or extrapolated level I evidence
III. Non-analytical studies, e.g., case reports, case series	C. Weak recommendation: Direct level III evidence or extrapolated level II evidence
IV. Expert opinion or recommendations are not linked to evidence	D. Consensus recommendation: Expert opinion based on very limited evidence

วันที่ 27 กันยายน 2558 คณะทำงานและคณะทำงานกลุ่มย่อย ได้นำเสนอ “คำแนะนำ (statement)” ทั้ง 13 ข้อแก่ที่ประชุม เพื่อให้ที่ประชุมมีมติรับคำแนะนำดังกล่าว ในการลงมติจะใช้วิธีการนับคะแนนด้วยวิธีการลงคะแนนลับผ่านเครื่องลงคะแนนอิเล็กทรอนิกส์ (electronic voting system) โดยมีหลักเกณฑ์ดังนี้

1. ในกรณีที่มีข้อสงสัยเกี่ยวกับคำบรรยาย (wording) ในคำแนะนำ จะเปิดโอกาสให้มีการอภิปรายและหาข้อสรุป หากไม่สามารถหาข้อสรุปได้ จะให้มีการลงมติ โดยใช้เกณฑ์ต่อไปนี้
 - ถ้าคะแนนเสียงเห็นด้วยกับคำบรรยายใดมากกว่าร้อยละ 60 ให้ถือว่าคำบรรยายนั้นผ่านมติที่ประชุม
 - ถ้าคะแนนเสียงเห็นด้วยกับคำบรรยายใดน้อยกว่าร้อยละ 50 ให้ถือว่าคำบรรยายนั้นไม่ผ่านมติที่ประชุม
 - ถ้าคะแนนเสียงเห็นด้วยกับคำบรรยายใดอยู่ระหว่างร้อยละ 50-60 จะให้มีการอภิปรายเกี่ยวกับคำบรรยายใหม่ และให้ลงมติใหม่ โดยใช้หลักเกณฑ์ดังนี้ หากคะแนนเสียงเห็นด้วยกับคำบรรยายนั้นเกินกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำบรรยายนั้นผ่านมติที่ประชุม แต่ถ้าหากว่าคำบรรยายนั้นได้คะแนนไม่ถึงร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำบรรยายนั้นไม่ผ่านมติที่ประชุม

2. การลงมติเกี่ยวกับคำแนะนำ มีหลักเกณฑ์ดังนี้

- ถ้าคะแนนเสียงเห็นด้วยเกินกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงเห็นด้วยน้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงเห็นด้วยอยู่ระหว่างร้อยละ 70-74.9 ให้เปิดการอภิปราย โดยไม่มีการ

เปลี่ยนแปลงคำบรรยายของคำแนะนำ และให้ลงมติใหม่ โดยใช้หลักเกณฑ์ดังนี้ หากคะแนนเสียงเห็นด้วยกับคำแนะนำนั้นเกินกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติที่ประชุม แต่ถ้าหากว่าคำแนะนำนั้นได้คะแนนไม่ถึงร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำไม่ผ่านมติที่ประชุม

เนื่องจากขณะที่ทำการร่างคำแนะนำอยู่ ยา abatacept ซึ่งเป็นยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของที-ลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) ได้มีการจำหน่ายในประเทศไทย ทางคณะกรรมการฯ จึงได้มีมติให้ทำการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยา abatacept เพิ่มขึ้นในคำแนะนำในภาคผนวกที่ 1.

การทำประชาพิจารณ์

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ได้จัดให้มีการทำประชาพิจารณ์ “คำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์” แก่อายุรแพทย์ทั่วไป และอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม 2 ครั้ง ครั้งแรก ในการประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ในวันที่ 11 มีนาคม 2559 และครั้งที่ 2 ในการประชุมวิชาการประจำปีราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในวันที่ 27 เมษายน 2559 จากนั้นได้ทำการส่งไปให้ยังผู้ใช้ คำแนะนำฉบับนี้ทุกคน ซึ่งได้แก่ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มทุกท่าน เพื่อสอบถามความคิดเห็น รวมทั้งหน่วยงานที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ได้แก่ กรมบัญชีกลาง สำนักงานหลักประกันสาธารณสุขแห่งชาติ สำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ สำนักพัฒนาระบบตรวจสอบการรักษาพยาบาล และศูนย์พัฒนากลุ่มโรคร่วมไทย ท้ายที่สุดคณะกรรมการฯ และคณะกรรมการกลุ่มย่อยได้แก้ไขและปรับปรุงคำแนะนำตามข้อเสนอแนะที่ได้รับจากการทำประชาพิจารณ์จนได้เป็น คำแนะนำฉบับปัจจุบัน อนึ่งทางสมาคมมีแผนจะปรับปรุงคำแนะนำนี้ทุก 5 ปีหรือเมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้อง

หลักสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ในช่วงระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาแนวทางในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างมาก ทั้งนี้เป็นผลมาจากการพัฒนาเครื่องมือในการประเมินภาวะการอักเสบและความรุนแรงโรค การให้การวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ในระยะแรกตามเกณฑ์การจำแนกโรค (classification criteria) ใหม่ การเริ่มยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดมาตรฐานตั้งแต่ระยะแรกของโรค การใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหลายขนานร่วมกัน รวมทั้งการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคอยด์ (glucocorticoids) ในขนาดต่ำร่วม ในรายที่โรคมีอาการรุนแรงมากและไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค และการรักษาโรคโดยมีเป้าหมายเป็นหลัก (treat to target strategy) นอกจากนี้ จากการพัฒนาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค มาใช้ในการรักษา เป็นผลให้สามารถชักนำโรคเข้าสู่ระยะสงบ (disease remission) หรือโรคมีภาวะการอักเสบในระดับต่ำ (low disease activity) ได้มากขึ้น ลดการทำลายข้อ และทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้น

ในการจัดทำ “คำแนะนำในการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์” ฉบับนี้ คณะทำงานฯ ได้พิจารณาและกำหนดหลักสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 3 ประการ ได้แก่

1. การรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษา
2. เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ เพื่อควบคุมอาการปวดข้อ ป้องกันข้อถูกทำลาย และส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถใช้ข้อทำงานได้อย่างปกติ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดในระยะยาว
3. การรักษาให้ถึงเป้าหมาย ซึ่งก็คือ โรคสงบ หรือถ้าไม่สามารถทำให้โรคสงบได้ ให้มีโรคกำเริบน้อย โดยการประเมินภาวะการอักเสบ (disease activity) และปรับการรักษาเป็นระยะตามความเหมาะสม เพื่อให้ได้ผลลัพธ์การรักษาที่ดีที่สุด

ตารางที่ 3. สรุปประเด็นสำคัญในคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐานระดับ/ คำแนะนำระดับ	ความเห็น พ้องต้องกัน (ร้อยละ)
1. การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถใช้เกณฑ์การจำแนกโรค (classification criteria) ของ วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology) ปี ค.ศ. 1987 หรือเกณฑ์การจำแนกโรคของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป (American College of Rheumatology/European League of Association for Rheumatology) ปี ค.ศ. 2010	II/B	100
2. เป้าหมายของการรักษา คือ ควรทำให้โรคสงบหรืออย่างน้อยมีภาวะการอักเสบ (disease activity) ระดับต่ำเท่าที่จะทำได้โดยควบคุมอาการปวดและอักเสบและลดหรือป้องกันข้อถูกทำลาย ความพิการ และการสูญเสียการใช้งาน ทั้งนี้เพื่อให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น	II/B	100
3. การประเมินผลการรักษาในเวชปฏิบัติ ควรเลือกใช้ดัชนีชี้วัดภาวะการอักเสบที่มีองค์ประกอบที่เชื่อถือได้ โดยต้องมีการประเมินข้ออักเสบร่วมด้วย เช่น DAS28, CDAI, SDAI เป็นต้น ทั้งนี้ถ้าเป็นไปได้ควรใช้ดัชนีชี้วัดภาวะการอักเสบเดิมเป็นระยะ ๆ ตลอดการรักษา	II/B	95.7
4. การใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองตอบสนองไม่เพียงพอหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา ด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานได้	I/A, I/B	95.7
5. ควรเริ่มใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเมื่อยังไม่สามารถควบคุมภาวะการอักเสบให้ถึงเป้าหมาย เมื่อได้ให้การรักษาด้วยยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานนานอย่างน้อย 6 เดือน หรือภาวะการอักเสบของโรคไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือน โดยที่ขนาดยา	IV/D	91.3

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐานระดับ/ คำแนะนำระดับ	ความเห็น พ้องต้องกัน (ร้อยละ)
<p>ด้านรุมานติที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐานได้ระดับขนาด การรักษาหรือขนาดเป้าหมาย (therapeutic or target dosage) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน</p>		
<p>6. ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ปรับเปลี่ยนการ ดำเนินโรคทุกชนิดสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคข้อ อักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่าง เพียงพอหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านรุมานติที่ ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐาน</p>	IV/D	82.6
<p>7. หากผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือนหรือไม่บรรลุเป้าหมาย การรักษาภายใน 6 เดือนหลังการได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์ มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เนื่องจากยาไม่ ได้ผล แม้ได้ปรับเพิ่มขนาดยาแล้ว ควรพิจารณาปรับขนาดหรือ เปลี่ยนเป็นยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นที่อาจเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน หรือยาที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่ต่างกันออกไป</p>	IV/D, II/B	91.3
<p>8. เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบอย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6-12 เดือน อาจพิจารณาลดขนาดยา เพิ่มระยะห่างของการบริหารยา หรือหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค หากโรคกำเริบหลังลดยาหรือหยุดยา ก็อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาหรือให้ยากลับเข้าไปใหม่</p>	II/B	95.7
<p>9. แนะนำให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ การตรวจนับเม็ด เลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) การทำงานของไต การทำงานของตับ ตรวจหา HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, และ anti-HCV, เชื้อไวรัสเอดส์ (human immunodeficiency virus: HIV) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคทั้งระยะ กำเริบและระยะแฝง (active and latent tuberculosis) ก่อน เริ่มใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ปรับเปลี่ยน การดำเนินโรค</p>	IV/D, II/B	95.7
<p>10. ไม่ควรใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง หรือเป็นมะเร็ง และควรเลื่อนการให้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์ มุ่งเป้าด้านรุมานติที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคไปชั่วคราวในผู้ป่วย ที่วางแผนจะได้รับการวัคซีนชนิดเข็มมีชีวิต</p>	IV/D, II/B	91.3

คำแนะนำ	คุณภาพหลักฐานระดับ/ คำแนะนำระดับ	ความเห็น พ้องต้องกัน (ร้อยละ)
11. ก่อนเริ่มยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์หมู่แกมมาเปปต้านูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโรคระยะแฝง ไวรัสตับอักเสบบี หรือซี หรือการติดเชื้อเอชไอวี ควรปรึกษาร่วมกันกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม	IV/D	100
12. ระหว่างการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์หมู่แกมมาเปปต้านูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ การติดเชื้อ เม็ดเลือดต่ำ ตับอักเสบ หัวใจล้มเหลว โรคที่เกิดจากการเสื่อมสลายของปลอกมัยอีลิน (demyelinating disease)	II/B	100
13. สถานการณ์พิเศษ		
13.1 การให้วัคซีน: พิจารณาให้วัคซีนที่เหมาะสมในผู้ป่วยก่อนหรือระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์หมู่แกมมาเปปต้านูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค	III/C	91.3
13.2 โรคมะเร็ง: ควรหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์หมู่แกมมาเปปต้านูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ตรวจพบมะเร็งระหว่างการรักษา	IV/D	95.7
13.3 ระหว่างการผ่าตัด: พิจารณาหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์หมู่แกมมาเปปต้านูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชั่วคราวก่อนการผ่าตัด ระยะเวลาในการหยุดยาขึ้นกับสถานะของผู้ป่วย ชนิดการผ่าตัด และเภสัชจลนศาสตร์ของยา และพิจารณาให้ยากลับเข้าไปหลังผ่าตัดหากไม่มีการติดเชื้อและการสมานแผลผ่าตัดเป็นที่น่าพอใจ	IV/D	100
13.4 การตั้งครรภ์และการให้นมบุตร: ควรแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์หมู่แกมมาเปปต้านูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหากเกิดการตั้งครรภ์หรือต้องการให้นมบุตร แพทย์และผู้ป่วยควรพิจารณาร่วมกันถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับ	II/B	100

DAS28 = Disease Activity Score 28; CDAI = Clinical Disease Activity Index, SDAI = Simplified Disease Activity Index.

คำแนะนำที่ 1.

การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถใช้เกณฑ์การจำแนกโรค (classification criteria) ของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology) ปี ค.ศ. 1987 หรือเกณฑ์การจำแนกโรคของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป (American College of Rheumatology/European League of Association for Rheumatology) ปี ค.ศ. 2010 (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B) (ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100)

การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน คือ เกณฑ์การจำแนกโรคของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 1987⁽⁴⁾ และวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010⁽⁵⁾ โดยเกณฑ์การจำแนกโรคของ วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 1987 นั้นกำหนดให้ผู้ที่มิเกณฑ์อย่างน้อย 4 ใน 7 ข้อ จะพบว่ามีความไวและความจำเพาะในการให้การวินิจฉัยร้อยละ 93.5 และ 89.3 ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคน้อยกว่า 1 ปี จะมีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 85.0 และ 90.0 ตามลำดับ สำหรับเกณฑ์การจำแนกโรคของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010 ได้กำหนดน้ำหนักในเกณฑ์ตามลักษณะทางคลินิกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และระยะเวลาที่เป็นข้ออักเสบ โดยกำหนดให้ผู้ที่มิคะแนนเท่ากับหรือมากกว่า 6 คะแนนสามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ จุดประสงค์หลักของเกณฑ์การจำแนกโรคของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010 ก็เพื่อต้องการให้การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ตั้งแต่วัยเริ่มแรก (ไม่เกิน 6 สัปดาห์) เพื่อรีบให้การรักษาก่อนที่จะเกิดข้อถูกทำลายตามมา เป็นที่น่าสังเกตว่าในการสร้างเกณฑ์การจำแนกโรคในปี ค.ศ. 2010 ไม่ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบอื่น ๆ แต่ได้ทำการทดสอบในหมู่ประชากร (cohort) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการมาน้อยกว่า 1 ปี จาก 3 สถาบัน คือ Leiden, Leeds และ Toronto โดยผลการทดสอบให้ความไวอยู่ที่ร้อยละ 96.8, 90.5 และ 87.2 ตามลำดับ

ภายหลังจากการนำเสนอเกณฑ์การจำแนกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามเกณฑ์ วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010

ได้มีการทดสอบเกณฑ์การจำแนกโรคในกลุ่มประชากรอื่น ๆ อีกมากมายเช่น ประเทศเนเธอร์แลนด์^(6,7) อังกฤษ⁽⁸⁾ ญี่ปุ่น⁽⁹⁾ ฝรั่งเศส⁽¹⁰⁾ สวีเดน⁽¹¹⁾ ออสเตรีย⁽¹²⁾ และฟินแลนด์⁽¹³⁾ โดยการศึกษาเหล่านี้พบความไวและความจำเพาะในการให้การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ด้วยเกณฑ์วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010 อยู่ระหว่างร้อยละ 58-85 และ 44-89 ตามลำดับ ในขณะที่เกณฑ์วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1987 ให้ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อยู่ระหว่างร้อยละ 54-76 และ 47-93 โดยความแตกต่างในความไวและความจำเพาะในงานวิจัยต่าง ๆ นี้ เป็นผลมาจากการเลือกกลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกันในเชื้อชาติ ระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาจากการที่กำหนดให้ผู้ป่วยที่เริ่มมีข้ออักเสบ และได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยน การดำเนินโรคและแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ต่างกัน เป็นต้น อย่างไรก็ตามผลการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมาพอสรุปได้ว่า เกณฑ์วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010 มีความไวสูงกว่า แต่เกณฑ์วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1987 มีความจำเพาะที่ดีกว่า

ดังนั้นคณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่า เกณฑ์การจำแนกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งสองนี้สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ โดยเกณฑ์วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2010 จะให้ความไวที่สูงกว่า จึงเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยระยะแรกของโรค ในขณะที่เกณฑ์ของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 1987 จะมีความจำเพาะสูงกว่า จึงเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของโรคมานานแล้ว

คำแนะนำที่ 2.

เป้าหมายของการรักษา คือ ควรทำให้โรคสงบหรืออย่างน้อยมีภาวะการอักเสบ (disease activity) ระดับต่ำเท่าที่จะทำได้ โดยควบคุมอาการปวดข้อและข้ออักเสบ ลดหรือป้องกันข้อถูกทำลาย ความพิการ และการสูญเสียการใช้งาน ทั้งนี้เพื่อให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100)

เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรัง ซึ่งหากไม่สามารถควบคุมการอักเสบได้แล้ว จะเป็นผลให้ข้อถูกทำลาย ข้อผิดรูป เกิดความพิการ ทูพพลภาพ และมีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การควบคุมโรคข้ออักเสบโดยมีเป้าหมายเป็นหลัก ด้วยการปรับขนาดยาตามความรุนแรงของภาวะการอักเสบ จะทำให้สามารถควบคุมโรคให้มีภาวะการอักเสบในระดับต่ำหรือโรคสงบได้ดีกว่าการปรับยาโดยไม่มีเป้าหมายเป็นหลัก รวมทั้งแสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการมีเป้าหมายเป็นหลักมีการลุกลามและข้อถูกทำลายทางภาพรังสีน้อยกว่า⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การให้ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหลายขนานร่วมกัน หรือการใช้ยาชีววัตถุด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคร่วมด้วย ตั้งแต่ระยะแรกของโรคจะทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบ หรือมีภาวะการอักเสบรุนแรงระดับต่ำได้มากกว่า เกิดการลุกลามและข้อถูกทำลายทางภาพรังสีน้อยกว่า⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ มีความสามารถในการใช้ข้อทำงานดีขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย^(16,18-20) อย่างไรก็ตามพบว่าถึงแม้ว่าจะควบคุมโรคข้ออักเสบให้เข้าสู่ระยะสงบตามตามเกณฑ์ Disease Activity Score (DAS) 28 ได้ก็ตาม ยังพบว่าข้อยังถูกทำลายทางภาพรังสีต่อไปได้ และพบว่าอัตราการลุกลามและข้อถูกทำลายทางภาพรังสีจะมากขึ้นในรายที่ยังพบข้ออักเสบบวมอยู่⁽²¹⁾ ทั้งนี้ส่วนหนึ่งอาจเป็นจากการที่การตรวจร่างกายทางคลินิกแล้วไม่พบข้ออักเสบอาจมีความไวไม่เพียงพอ เนื่องจากเมื่อตรวจด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) แล้วจะพบว่าข้อที่ตรวจไม่พบลักษณะการอักเสบจากการตรวจทางคลินิกจะยังคงตรวจพบการอักเสบจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 20⁽²²⁾

จากข้อมูลดังกล่าว คณะทำงานฯ จึงมีข้อเสนอแนะว่า การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ควรมีเป้าหมายที่ทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ หรืออย่างน้อยมีภาวะการอักเสบในระดับต่ำเท่าที่จะทำได้ เพื่อป้องกันข้อถูกทำลาย ป้องกันความพิการ ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ข้อได้อย่างเต็มที่และเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น รายละเอียดเกณฑ์กำหนดภาวะโรคสงบหรือมีภาวะการอักเสบระดับต่ำได้แสดงไว้ในภาคผนวกที่ 2.

คำแนะนำที่ 3.

การประเมินผลการรักษาในเวชปฏิบัติ ควรเลือกใช้ดัชนีชี้วัดภาวะการอักเสบที่มีองค์ประกอบที่เชื่อถือได้ โดยต้องมีการประเมินข้ออักเสบร่วมด้วย เช่น DAS28 (Disease Activity Score 28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI) เป็นต้น ทั้งนี้ถ้าเป็นไปได้ควรใช้ดัชนีชี้วัดภาวะการอักเสบเดิมเป็นระยะ ๆ ตลอดการรักษา (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 95.7)

ในปัจจุบันได้มีเกณฑ์การวัดภาวะการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นเกณฑ์มาตรฐานและเป็นที่ยอมรับมากมาย⁽²³⁾ โดยมีเกณฑ์ที่เป็นการประเมินโดยผู้ป่วยเป็นหลัก เช่น Patient Activity Scale (PAS), Patient Activity Scale II (PAS II), Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures (RAPID-3) การประเมินโดยผู้ป่วยและแพทย์หรือผู้ตรวจโดยมีการตรวจนับข้อร่วมด้วย เช่น Clinical Disease Activity Index (CDAI) และการประเมินโดยผู้ป่วย แพทย์หรือผู้ตรวจโดยมีการตรวจนับข้อร่วม และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย เช่น Simplified Disease Activity Index (SDAI) และ Disease Activity Score with 28-joint counts (DAS28) โดยการใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ อัตราการตกตะกอนเม็ดเลือดแดง (erythrocyte sedimentation rate: ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) ร่วม เป็นต้น เกณฑ์ต่าง ๆ ดังกล่าวได้มีการกำหนดค่าที่สามารถบ่งบอกภาวะโรคสงบ โรคมีภาวะการอักเสบระดับต่ำ ระดับปานกลาง หรือระดับสูงหรือรุนแรง รวมทั้งมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก จึงเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป เกณฑ์เหล่านี้ถูกแนะนำให้ใช้ในการติดตามการดูแลรักษาผู้ป่วยทางคลินิก ทั้งในเวชปฏิบัติและการทำการวิจัย^(23,24)

อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การวัดภาวะการอักเสบดังกล่าวข้างต้นยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น การประเมินด้วย DAS28-ESR หรือ DAS28-CRP ก็ตาม อาจให้การประเมินภาวะการอักเสบมีค่าสูงกว่าความเป็นจริง เช่น ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีข้ออักเสบเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีข้ออักเสบ แต่มีค่า ESR หรือ CRP สูงจากสาเหตุอื่น ก็จะทำให้ผลการคำนวณค่า DAS28-ESR หรือ DAS28-CRP มีค่าเกินความเป็นจริงหรือในทำนองกลับกัน ผู้ป่วยมีจำนวนข้ออักเสบอยู่ในระดับหนึ่ง แต่มีค่า ESR หรือ CRP ที่ต่ำกว่าปกติ ก็อาจทำให้การประเมินภาวะการอักเสบต่ำกว่าความเป็นจริง เป็นต้น นอกจากนี้เกณฑ์ต่าง ๆ ดังกล่าวไม่ว่าจะเป็น DAS28, SDAI, CDAI ใช้การนับข้อเพียง 28 ข้อ ไม่นับรวมข้อสเตอร์โนคลาวิเคิล (sternoclavicle) ข้ออะโครมิโอคลาวิเคิล (acromioclavicle) ข้อเท้า และข้อโคนนิ้วเท้า (metatarsophal-

langeal) ข้อปลายนิ้วมือ (distal interphalangeal joint of hands) ข้อต้นนิ้วเท้า (proximal interphalangeal joint of toes) และข้อปลายนิ้วเท้า (distal interphalangeal joint of toes) ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อเหล่านี้อักเสบร่วมด้วยจึงอาจทำให้การประเมินค่าภาวะการอักเสบด้วย DAS28 ต่ำกว่าความเป็นจริง^(25,26) ดังนั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อบริเวณอื่นอักเสบ เช่น ข้อบริเวณเท้าอักเสบร่วม จึงแนะนำให้ใช้เกณฑ์การกำหนดภาวะโรคสงบตามเกณฑ์ของวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกาและพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ชนิด Boolean แทน⁽²⁷⁾

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการวัดระดับภาวะการอักเสบได้โดยตรงและดีที่สุด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา เกณฑ์กำหนดภาวะการอักเสบต่าง ๆ ที่เป็นที่ยอมรับข้างต้น ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์กับภาวะข้อถูกทำลายทางภาพรังสี ความสามารถในการใช้งานข้อ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงในระดับคุณภาพชีวิต คณะทำงานฯ จึงแนะนำให้ใช้การประเมินภาวะการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยใช้เกณฑ์มาตรฐานดังกล่าวข้างต้น โดยต้องมีการประเมินข้ออักเสบร่วมด้วย และหากเป็นไปได้ควรใช้เกณฑ์เดิมทำการประเมินตลอดระยะเวลาในการรักษา

คำแนะนำที่ 4.

การใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ตอบสนองไม่เพียงพอ (คุณภาพหลักฐานระดับ I, ระดับคำแนะนำ A) หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานได้ (คุณภาพหลักฐานระดับ I, ระดับคำแนะนำ B) (ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 95.7)

มีการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมแบบปิดสองด้าน (double-blinded, placebo-controlled study) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีข้ออักเสบและมีภาวะการอักเสบมาก และตอบสนองไม่ดีพอต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน หรือมีผลข้างเคียงต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน ทำให้ไม่สามารถใช้ยาในขนาดที่สูงระดับการรักษาเต็มที่ได้ พบว่าการให้ยากุ่มยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคร่วมเข้าไปเพิ่มสามารถลดจำนวนข้ออักเสบทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ ลดการลุกลามและข้อถูกทำลายทางภาพรังสี รวมทั้งการทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน เป็นผลให้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้า

ด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเหล่านี้ได้รับการยอมรับให้ใช้ในรายที่ผู้ป่วยเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน เป็นที่น่าสังเกตว่างานวิจัยส่วนใหญ่นิยมใช้ยา methotrexate เป็นยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานเป็นยาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเข้าไป การศึกษาเหล่านี้ได้แก่ ยา infliximab^(17,28-33) ยา etanercept⁽³⁴⁻³⁸⁾ ยา golimumab⁽³⁹⁻⁴¹⁾ ยา rituximab⁽⁴²⁻⁴⁷⁾ ยา tocilizumab⁽⁴⁸⁻⁵²⁾ และยา tofacitinib⁽⁵³⁻⁵⁷⁾

จากการวิเคราะห์อภิมาน (metaanalysis) และการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่า การเพิ่มยากลุ่มยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเข้าไปในรายที่ยังมีภาวะการอักเสบอยู่มากทั้งที่ได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคอยู่ จะเพิ่มประสิทธิผลต่อการรักษาได้ดีขึ้นเหนือกว่าการได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมาตรฐานเดิมต่อไปอย่างชัดเจน ทั้งการลดอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบได้มากกว่า รวมทั้งทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นด้วย⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ ไม่ว่าผู้ป่วยจะเคยได้รับยา methotrexate มาก่อนหรือไม่ก็ตาม และพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมาไม่นานและได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะมีการลุกลามและทำลายข้อทางภาพรังสีที่น้อยกว่ากลุ่มที่เป็นโรคนานแล้ว⁽⁶¹⁾ ถึงแม้ว่ายาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกขนานให้ประสิทธิผลที่ไม่ต่างกันมากนัก แต่ในส่วนของยาด้าน TNF- α นั้นจะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา methotrexate มาก่อนและได้รับยาด้าน TNF- α จะมีอัตราการลุกลามและทำลายข้อทางภาพรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่เคยได้รับมาก่อน⁽⁶⁰⁾ รวมทั้งพบว่าการได้รับยาด้าน TNF- α ร่วมกับยา methotrexate จะมีอัตราการตอบสนองดีกว่าการได้รับยาด้าน TNF- α อย่างเดียว ไม่ว่ายาด้าน TNF- α จะถูกแนะนำให้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้ก็ตาม⁽⁶²⁾

ได้มีการทำการวิเคราะห์อภิมานและการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบสำหรับยา tofacitinib ซึ่งเป็นยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค พบว่าการเพิ่มยาเข้าไปในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานและยังมีภาวะการอักเสบอยู่จะมีประสิทธิผลในการลดอาการและการอักเสบ ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ได้มากกว่าการให้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานเดิมต่อไปด้วยเช่นกัน^(63,64)

การศึกษาส่วนใหญ่เกี่ยวกับการใช้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะทำในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ยา methotrexate เป็นตัวเปรียบเทียบ และงานวิจัยส่วนใหญ่จะเป็นไปในลักษณะการเพิ่มยาขึ้นไป (add-on therapy) แต่ก็มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์

มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถใช้ได้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน (โดยเฉพาะยา methotrexate หรือ methotrexate naïve) มาก่อน หรือไม่สามารถใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานได้เนื่องจากผลข้างเคียง ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีรายงานสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้แก่ ยา etanercept⁽³⁸⁾ ยา tocilizumab⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ และยา tofacitinib^(68,69)

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น คณะทำงานฯ จึงมีข้อเสนอแนะให้ใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ตอบสนองไม่เพียงพอ หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานได้

คำแนะนำที่ 5.

ควรเริ่มใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเมื่อยังไม่สามารถควบคุมภาวะการอักเสบให้ถึงเป้าหมาย เมื่อได้ให้การรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานนานอย่างน้อย 6 เดือน หรือภาวะการอักเสบของโรคไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือน โดยที่ขนาดยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานได้ระดับขนาดการรักษาหรือขนาดเป้าหมาย (therapeutic or target dosage) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน (คุณภาพหลักฐาน ระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D)

(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91.3)

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน ไม่ว่าจะใช้เป็นยาเดี่ยว หรือยาร่วมกันหลายขนานก็ตาม และทำการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะ ๆ ตามความถี่ที่เหมาะสมทุกเดือน พร้อมทั้งมีการปรับยาเพื่อให้ได้เกณฑ์ตามเป้าหมายคือ โรคเข้าสู่ระยะสงบหรือมีภาวะการอักเสบระดับต่ำ สามารถควบคุมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ดี ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น รวมทั้งพบว่าการลุกลามและทำลายข้อทางภาพรังสีน้อยกว่าการรักษาโรคโดยไม่ได้ปรับยาตามเป้าหมาย^(14,70) ซึ่งการประเมินการตอบสนองต่อผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาเป็นไปตามเป้าหมายได้ถูกแนะนำโดยกลุ่ม Treat Rheumatoid Arthritis to Target International Task Force ในปี ค.ศ. 2014 ว่าสำหรับผู้ป่วยที่ยังมีภาวะการอักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงควรปรับการรักษาทุกเดือน และห่างออกไปเมื่อโรคมียาภาวะการอักเสบในระดับต่ำหรือเข้าสู่ภาวะสงบ⁽⁷¹⁾ นอกจากนี้ การวิจัยส่วน

ใหญ่เกี่ยวกับการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามข้อแนะนำที่ 4 มักจะทำในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน องค์การวิชาชีพหลายแห่งจึงแนะนำให้ใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานเป็นยากลุ่มแรกที่ใช้ในการควบคุมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และพิจารณาใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อการใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานไม่สามารถควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะสงบหรือมีความรุนแรงโรคระดับต่ำ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

สำหรับภาวะการตอบสนองที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานนั้นยังไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน งานวิจัยส่วนใหญ่จะระบุเพียงแต่การใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงโรคมาตรฐาน อาจเป็นเพียงขนานเดียวหรือหลายขนานรวมเป็นที่ได้ขนาดในการรักษา (therapeutic dose) คงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 4-8 สัปดาห์ สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย แคนาดา กำหนดว่า หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยยังคงมีภาวะการอักเสบระดับปานกลางหรือรุนแรง ภายหลังจากได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงโรคมาตรฐานอย่างน้อย 2 ขนาน (โดยหนึ่งในนั้นควรเป็นยา methotrexate ยกเว้นมีข้อห้ามในการใช้) โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือยาหลายขนานร่วมกัน ในขนาดที่เป็นเป้าหมายการรักษา เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน⁽⁷²⁾ ส่วนคำแนะนำในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ของพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรปในปี ค.ศ. 2014 กำหนดว่า หมายถึง เมื่อให้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน และได้มีการปรับขนาดยาตามภาวะการอักเสบของโรคทุก 1-3 เดือนแล้ว โดยที่ไม่มีอาการดีขึ้นภายในระยะเวลา 3 เดือน หรือไม่ได้เป้าหมายการรักษา คือโรคเข้าสู่ระยะสงบหรือโรคมียาภาวะการอักเสบระดับต่ำภายในระยะเวลา 6 เดือน⁽⁷³⁾ ส่วนวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้พิจารณาใช้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน โดยเฉพาะยา methotrexate ชนิดให้เป็นยาเดี่ยว หรือการได้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานหลายขนานร่วมกัน หรือการได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงโรคมาตรฐานหลายขนาดอย่างเต็มที่ หรือภายหลังการเพิ่มยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานขนานที่สองเข้าไปแล้ว เป็นเวลา 3 เดือน⁽⁷⁴⁾

การที่ผู้ป่วยควรได้รับยากลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำร่วมกับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงโรคมาตรฐานก่อนการได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหรือไม่นั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน ในการศึกษาหลักของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติก

ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามคำแนะนำที่ 4 จะพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าสู่การศึกษาได้รับยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ในขนาดต่ำร่วมด้วย (โดยทั่วไปมักใช้ในขนาดที่เทียบเท่ากับยาเพรดนิโซโลน [prednisolone] ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน หรือน้อยกว่า) จากการทบทวนวารสารอย่างเป็นทางการและการศึกษาวิเคราะห์หือภิมานพบว่ายาไกลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำในระยะสั้นสามารถลดอาการปวดและการอักเสบได้ดีกว่ายาหลอกและยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่ขนาดของประสิทธิผล (effect size) ไม่ได้สูงมากนัก⁽⁷⁵⁾ พบว่าการใช้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ร่วมกับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมาตรฐานเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปีจะพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการลุกลามและทำลายข้อทางภาพรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงโรครามาตรฐานอย่างเดียว⁽⁷⁶⁾ แต่ผลข้างเคียงในระยะยาวจากการได้รับยาไกลูโคคอร์ติคอยด์เป็นสิ่งที่ควรได้รับการพิจารณา

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น คณะทำงานฯ จึงแนะนำว่าควรเริ่มใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเมื่อภาวะการอักเสบยังไม่สามารถควบคุมให้ถึงเป้าหมายได้ด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครามาตรฐานนาน 6 เดือน หรือภาวะการอักเสบของโรคไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือน โดยที่ขนาดยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครามาตรฐานได้ระดับขนาดการรักษาหรือขนาดเป้าหมายแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน ส่วนการพิจารณาว่าผู้ป่วยควรได้รับยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดต่ำก่อนพิจารณาให้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคหรือไม่นั้น ให้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา รายละเอียดระดับขนาดการรักษาหรือขนาดเป้าหมายยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครามาตรฐาน ได้แสดงไว้ในภาคผนวกที่ 3.

คำแนะนำที่ 6.

ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกชนิดสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างเพียงพอหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 82.6)

การศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จากการศึกษาหลักที่ได้กล่าวถึงในคำแนะนำที่ 5 นั้นพบว่ายาทุกชนิดให้ประสิทธิผลในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาไม่เพียงพอหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนโรคมาตรฐานในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณในการเปรียบเทียบทางอ้อมถึงประสิทธิผลของยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานที่ใช้ยา methotrexate เป็นหลักพบว่ายาต้าน TNF- α ทุกขนานให้ประสิทธิผลที่ไม่แตกต่างกัน⁽⁷⁷⁾ ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณชนิดเครือข่าย (network meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยา methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน ได้ข้อสรุปว่ายาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เมื่อใช้ร่วมกับยา methotrexate (ซึ่งเป็นยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนโรคมาตรฐานที่ได้ถูกใช้เปรียบเทียบในงานวิจัยมากที่สุด) ให้ประสิทธิผลที่ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้พบว่ายา tocilizumab ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับยา methotrexate หรือไม่ก็ตามให้ประสิทธิผลที่เท่ากัน และการใช้ยาต้าน TNF- α ร่วมกับยา methotrexate จะให้ประสิทธิผลที่ดีกว่าใช้ยาต้าน TNF- α เป็นยาเดี่ยว⁽⁷⁸⁾ อีกการศึกษาที่ทำการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการทำวิเคราะห์ห่อภิมาณชนิดเปรียบเทียบเป็นคู่ทางอ้อม (indirect pairwise meta-analysis) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมามาก่อน พบว่ายาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเหล่านี้ให้ประสิทธิผลที่ใกล้เคียงกัน⁽⁷⁹⁾ ตามคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคโดยพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่ง

ทวีปยุโรปในปี ค.ศ. 2013 ก็ได้แนะนำให้เพิ่มยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ตอบสนองต่อยา methotrexate และ/หรือยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานไม่เพียงพอ ไม่ว่าจะได้รับยากลับคอคอร์ติคอยด์ร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม⁽⁷³⁾ นอกจากนี้ในผู้ที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งนำมาก่อน โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) หรือในรายที่ผู้ป่วยเป็นวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) ที่มีข้อห้ามหรือไม่สามารถได้รับยาป้องกันการติดเชื้อวัณโรคกำเริบ หรืออาศัยอยู่ในถิ่นฐานที่มีการติดเชื้อวัณโรคสูง (endemic area) ทางพันธุกรรมโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป ได้แนะนำให้ใช้ยา rituximab เป็นยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคขนานแรกๆ ที่ควรได้รับการพิจารณาเช่นกัน⁽⁷³⁾

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น ทางคณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่า ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกชนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในปัจจุบันให้ประสิทธิภาพในการลดการอักเสบได้เท่าเทียมกัน และยาทุกขนานสามารถพิจารณาใช้เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนอง หรือตอบสนองไม่เพียงพอ หรือไม่สมารถทนต่อผลข้างเคียงของยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน

คำแนะนำที่ 7.

หากผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือนหรือไม่บรรลุเป้าหมายการรักษาภายใน 6 เดือนหลังการได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เนื่องจากยาไม่ได้ผล (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D) แม้ได้ปรับเพิ่มขนาดยาแล้ว (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D) ควรพิจารณาปรับขนาดหรือเปลี่ยนเป็นยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นที่อาจเป็นยาในกลุ่มเดียวกันหรือยาที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่ต่างกันออกไป (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B)

(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91.3)

จากการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบันมีเป้าหมายหลักที่สำคัญคือควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะสงบหรือมีความรุนแรงโรคในระดับต่ำให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ ดังนั้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคก็มีเป้าหมายการทำให้โรคสงบหรือโรคเข้าสู่ภาวะการอักเสบระดับต่ำภายในระยะเวลาที่เร็วที่สุด

เช่นกัน ทั้งนี้ อาศัยหลักเกณฑ์ในคำแนะนำที่ 5 คือ เมื่อผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแล้วอาการไม่ดีขึ้นภายในระยะเวลา 3 เดือน หรือภาวะการอักเสบของโรคยังไม่ถึงเป้าหมายคือมีภาวะการอักเสบในระดับต่ำหรือโรคเข้าสู่ระยะสงบภายในระยะเวลา 6 เดือน ก็ควรได้รับการปรับเปลี่ยนยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่ใช้ในการรักษา

มีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน TNF- α ขนานที่ 1 ที่ไม่ตอบสนองชนิดปฐมภูมิ (primary ineffective) ที่หมายถึงไม่มีการตอบสนองเลยภายหลังการได้รับยา หรือไม่ตอบสนองชนิดทุติยภูมิ (secondary ineffective) ที่หมายถึงมีการตอบสนองที่ดีเป็นระยะเวลาหนึ่ง แต่ต่อมาไม่สามารถคงประสิทธิผลได้ดีเท่าที่ควร จากนั้นเปลี่ยนไปให้ยาต้าน TNF- α ขนานที่ 2 พบว่า ถ้าเป็นกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาชนิดทุติยภูมิ อัตราการตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ขนานที่ 2 นั้นจะสูงกว่าอัตราการตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ขนานเดิมและผู้ป่วยสามารถให้ยาต้าน TNF- α ขนานที่ 2 ได้เป็นระยะเวลานานกว่า แต่ถ้าหากเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ขนานที่ 1 ชนิดปฐมภูมิแล้ว อัตราการตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ขนานที่ 2 จะต่ำกว่ายาต้าน TNF- α ขนานที่ 1 นอกจากนี้ยังพบว่าหากเหตุผลของการเปลี่ยนยาต้าน TNF- α นั้นเนื่องจากการแพ้ยาหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงต่อยาได้ จะพบว่าอัตราการตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ขนานที่ 2 จะใกล้เคียงกับขนานที่ 1 ตั้งแต่เริ่มให้การรักษา⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้าน TNF- α ชนิดโมโนโคลนัลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ชนิดที่ 1 มีแนวโน้มที่จะเกิดแอนติบอดีต่อยาต้าน TNF- α ชนิดที่ 2 ที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีด้วยเช่นกัน⁽⁸⁴⁾ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ชนิดที่ 2 ที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีจะไม่ดีนักในรายที่การไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ชนิดที่ 1 ที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีไม่มีการเกิดแอนติบอดีต่อยาต้าน TNF- α ชนิดที่ 1 (ซึ่งอาจแสดงถึงการไม่ตอบสนองต่อยาชนิดปฐมภูมิ) จึงเป็นข้อน่าสังเกตว่าเมื่อจำเป็นต้องมีการเปลี่ยนยาเนื่องจากการตอบสนองไม่เพียงพอหากยาต้าน TNF- α ขนานแรกที่ได้เป็นยาต้าน TNF- α ชนิดที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีและผู้ป่วยไม่มีแอนติบอดีต่อยา ก็ไม่ควรพิจารณาเปลี่ยนยาเป็นยาต้าน TNF- α ชนิดที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีเช่นกัน⁽⁸⁴⁾ การเปลี่ยนยาจากยาต้าน TNF- α ชนิดที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีไปเป็นยาต้าน TNF- α ชนิดต้านตัวรับยา (receptor antagonist) จะมีอัตราการตอบสนองที่ดีกว่าจากการเปลี่ยนยาต้าน TNF- α ชนิดต้านตัวรับไปเป็นชนิดที่เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดี⁽⁸⁵⁾ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α มาแล้ว 2 ขนาน โดยขนานที่ 1 เป็นชนิดโมโนโคลนัลแอนติบอดี และขนานที่ 2 ชนิดที่เป็นต้านตัวรับยาแล้วการเปลี่ยนไปใช้ยาต้าน TNF- α ขนานที่ 3 จะพบอัตราการตอบสนองที่ต่ำมาก⁽⁸⁶⁾

ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α แล้วและมีความประสงค์ที่จะเปลี่ยนยาไปเป็นยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่ไม่ใช่ยาต้าน TNF- α (non-TNF- α bDMARDs) ได้มีการศึกษามากมายทั้งชนิดมีการสุ่มแบบควบคุม (randomized controlled trial) และการติดตาม (observation study) ที่แสดงให้เห็นว่าทั้งยา rituximab⁽⁸⁷⁻⁹³⁾ และยา tocilizumab^(89,92,94) สามารถพิจารณาใช้ได้ และผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น และจากการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา rituximab และ tocilizumab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α พบว่าประสิทธิผลของยาทั้ง 2 ชนิดนี้ไม่ต่างกัน^(77,95) เป็นที่น่าสนใจว่าได้มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีการควบคุมที่แสดงให้เห็นประสิทธิผลของยา golimumab ซึ่งเป็นยาต้าน TNF- α ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ด้วย⁽⁹⁶⁾ ในการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานดังกล่าวข้างต้นได้รวมผู้ป่วยที่ได้รับยา golimumab ซึ่งเป็นยาต้าน TNF- α เข้าไปด้วย ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่ายา golimumab สามารถใช้ได้กับผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α และให้ประสิทธิผลที่ไม่แตกต่างไปจากยา rituximab และยา tocilizumab พบงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่ายา tofacitinib ซึ่งเป็นยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคให้ประสิทธิผลที่ดีในการลดการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α เช่นกัน⁽⁵⁵⁾

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น คณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่าภายหลังผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแล้วภาวะการอักเสบไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือนหรือไม่สามารถทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบหรือภาวะการอักเสบระดับต่ำได้ภายใน 6 เดือนเนื่องจากยาไม่ได้ ผลควรพิจารณาปรับขนาดหรือเปลี่ยนเป็นยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นที่อาจเป็นยาในกลุ่มเดียวกันหรือยาที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่ต่างกันอย่างอื่น

สำหรับระยะเวลาที่ควรเริ่มให้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคภายหลังจากการให้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดแรกแล้วไม่ได้ผลยังไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจน ทางคณะทำงานฯ มีความเห็นว่าควรเว้นระยะห่างภายหลังจากการได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคขนานแรกอย่างน้อย 2-5 ระยะครึ่งชีวิตของยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่หยุดนั้น (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (ดัดแปลงจาก Bombardier และคณะ⁽⁹⁷⁾ และ Dowty และคณะ⁽⁹⁸⁾)

	ระยะเวลาครึ่งชีวิต (วัน)	2 เท่า ระยะเวลาครึ่งชีวิต (วัน)	5 เท่า ระยะเวลาครึ่งชีวิต (วัน)
Etanercept	4.3	8.6	21.5
Infliximab	8-10	16-20	40-50
Golimumab	12	24	60
Rituximab	21	42	105
Tocilizumab	13	26	65
Tofacitinib	3.2 ชั่วโมง	6.4 ชั่วโมง	16 ชั่วโมง

คำแนะนำที่ 8.

เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบอย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6-12 เดือน อาจพิจารณาลดขนาดยา เพิ่มระยะห่างของการบริหารยา หรือหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค หากโรคกำเริบหลังลดยาหรือหยุดยา ก็อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาหรือให้ยากลับเข้าไปใหม่ (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B)

(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 95.7)

เนื่องจากการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมีค่าใช้จ่ายสูง จึงได้มีความพยายามในการศึกษาถึงผลกระทบต่อการดำเนินโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ภายหลังการหยุดยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ข้อมูลการศึกษาในส่วนนี้มีค่อนข้างจำกัด การศึกษาที่สำคัญชิ้นหนึ่งคือ การศึกษา Behandel-Strategieen (BeSt) พบว่า ร้อยละ 64 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ตั้งแต่ระยะแรก และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ในระยะต่อมาสามารถที่เข้าสู่ระยะโรคสงบนานกว่า 6 เดือน สามารถหยุดยา infliximab ได้ โดยมีค่ากลางการหยุดยา infliximab นานถึง 17 เดือน โดยร้อยละ 60 ของผู้ป่วยสามารถหยุดยาได้นานกว่า 1 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่หยุดยา infliximab แต่ยังคงยา methotrexate ไว้ โรคสามารถอยู่ในภาวะสงบตลอดไปได้สูงถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบพบว่าการให้ยากลับเข้าไปสามารถควบคุมโรคอยู่ในภาวะสงบหรือระดับการ

อักเสบต่ำได้ในผู้ป่วยทั้งหมด โดยไม่พบว่ามีอาการลุกลามและทำลายข้อทางภาพรังสี⁽⁹⁹⁾ การศึกษาอื่นที่ดูผลต่อการดำเนินโรคเมื่อหยุดยา infliximab หรือยา etanercept ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะโรคสงบ หรือภาวะการอักเสบระดับต่ำนานอย่างน้อย 6-24 เดือน พบว่ากว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยสามารถหยุดยาต้าน TNF- α ดังกล่าวได้นานประมาณ 1-2 ปี⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ สำหรับการลดขนาดยาต้าน TNF- α ลงภายหลังโรคเข้าสู่ภาวะการอักเสบระดับต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต้าน TNF- α ในขนาดที่ลดลงจะยังคงสามารถคงภาวะการอักเสบในระดับต่ำได้ในสัดส่วนที่สูงกว่าผู้ที่หยุดยา⁽¹⁰³⁾

ในส่วนยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่นที่ไม่ใช่ยาต้าน TNF- α พบการศึกษาของยา tocilizumab ที่พบว่าภายหลังที่ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบแล้ว ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยสามารถหยุดยา tocilizumab ได้นานถึง 1 ปี หลังจากนั้นพบว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะมีโรคกำเริบ แต่ก็ตอบสนองดีต่อการให้ยากลับซ้ำเข้าไป⁽¹⁰⁴⁾

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น คณะทำงานฯ จึงแนะนำให้พิจารณาลดขนาดยา หรือเพิ่มระยะห่างของการบริหารยา หรือพิจารณาหยุดยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบอย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6-12 เดือน และหากโรคมีการกำเริบภายหลังลดยาหรือหยุดยา ก็ให้พิจารณาเพิ่มขนาดยาหรือให้ยากลับเข้าไปใหม่

คำแนะนำที่ 9.

แนะนำให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) การทำงานของไต การทำงานของตับ ตรวจหา HBs antigen (HBsAg), anti-HBc antibody (anti-HBcAb), anti-HBs antibody (anti-HBsAb), anti-HCV antibody (anti-HCVAb) และเชื้อไวรัสเอดส์ (human immunodeficiency virus; HIV) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D) ตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคทั้งระยะกำเริบและระยะแฝง (active and latent tuberculosis) (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B) ก่อนเริ่มใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 95.7)

ในงานวิจัยหลักของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ในข้อแนะนำที่ 4 จะทำการคัดกรองผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบโลหิตวิทยา (ได้แก่ ภาวะซีดปานกลาง เม็ดเลือดขาวต่ำ หรือเกร็ดเลือดต่ำ) ภาวะไตและตับมีหน้าที่บกพร่อง รวมทั้งการพบว่าการติดเชื้อ

ไวรัสตับอักเสบบี (ได้แก่ การตรวจพบ hepatitis B surface antigen [HBsAg] และการตรวจพบ hepatitis B core antibody [anti-HBcAb] โดยที่ไม่มีการตรวจพบ hepatitis B surface antibody [anti-HBsAb]) และชนิดซี (ได้แก่ การตรวจพบ hepatitis C antibody [anti-HCVAb] การตรวจพบ ผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคระยะกำเริบ (active tuberculosis) และระยะแฝง (latent tuberculosis) และการติดเชื้อไวรัสเอดส์ (human immunodeficiency virus: HIV) ออกไปก่อน ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของผู้เข้าร่วมวิจัย ยังไม่พบการศึกษาวินิจฉัยชนิดสุมและการควบคุมที่เปรียบเทียบการได้รับยาชีววัตถุ และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในระบบต่าง ๆ ข้างต้นกับผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติต่าง ๆ อย่างชัดเจน ดังนั้น ข้อมูลการศึกษาการใช้ยาชีววัตถุหรือ ยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติต่าง ๆ ในร่างกาย ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

จากการทบทวนวารสาร พบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นพาหะเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg positive) หรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดแฝง (anti-HBcAb positive แต่ anti-HBsAb negative) เมื่อได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดไวรัสตับอักเสบกัมเริบ (viral reactivation) และการได้รับยาด้านไวรัสจะสามารถป้องกันการเกิดไวรัสตับอักเสบกัมเริบได้ แต่พบว่าการใช้ยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์ที่ได้รับยาด้านไวรัสและมีภูมิคุ้มกันปกติ ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเกิดภาวะไวรัสตับอักเสบบีกัมเริบ หรือทำให้ผู้ป่วยผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องมากขึ้นกว่าเดิม⁽¹⁰⁵⁾ อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบรายงานภาวะไวรัสตับอักเสบบีหรือซีกำเริบ หรือภาวะไวรัสเอดส์กำเริบในผู้ป่วยที่ได้รับสารสังเคราะห์มุ่งเป้าที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ทั้งนี้อาจเนื่องจากยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเพิ่งได้รับการยอมรับให้ใช้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ไม่นาน และผู้ป่วยที่ได้รับการติดเชื้อเหล่านี้ได้รับการคัดกรองออกจากการศึกษาวิจัย

จากงานวิเคราะห์ห่อภิมาณชนิดเครือข่ายและการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบ โดยการทบทวนงานวิจัยหลักของยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคต่าง ๆ ทั้งระยะที่เป็นแบบปิดสองด้าน และระยะเปิดที่ติดตามผู้ป่วยระยะยาว (long-term, open-label extension study) พบว่า ยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทั้งกลุ่มเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรง (serious infection) เพิ่มขึ้น⁽¹⁰⁶⁾ การทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณการเกิดวัณโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่รวม

ยาต้าน TNF- α ยา rituximab ยา tocilizumab และยา tofacitinib ในโครงการวิจัยรวมทั้งช่วงที่ติดตามการรักษาในระยะยาวชนิดเปิดพบอุบัติการณ์การติดเชื้อวัณโรคสูงสุดในกลุ่มยาต้าน TNF- α โดยเฉพาะยาในกลุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดี และอุบัติการณ์ต่ำสุดจากยา rituximab อุตการณ์การเกิดวัณโรคจะเพิ่มสูงขึ้นมากในบริเวณที่มีการติดเชื้อสูง (endemic area)⁽¹⁰⁷⁾

งานวิจัยจากผลการลงทะเบียนผู้ป่วยจากประเทศต่างๆ ที่มีการใช้ยาชีววัตถุด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเฉพาะยาต้าน TNF- α พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน TNF- α ในกลุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดีมีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นวัณโรคเพิ่มสูงขึ้นมากกว่ายาต้าน TNF- α ชนิดต้านตัวรับ⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾ โดยวัณโรคที่เกิดขึ้นนี้สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ทำการคัดกรองด้วยการทดสอบผิวหนัง (tuberculin skin test) ให้ผลลบหรือไม่มีการติดเชื้อวัณโรคก่อนได้ยาต้าน TNF- α พบว่าอุบัติการณ์การเกิดวัณโรคกำเริบลดลงอย่างชัดเจนเมื่อทำการตรวจกรองหาการติดเชื้อวัณโรคแฝงด้วยการทดสอบผิวหนังและการตรวจภาพรังสีทรวงอกพร้อมให้การป้องกันการติดเชื้อวัณโรคกำเริบด้วยการให้ยา isoniazid ในรายที่ผลการทดสอบการติดเชื้อวัณโรคแฝงด้วยการทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวก หรือตรวจพบความผิดปกติทางภาพรังสีที่แสดงถึงการติดเชื้อวัณโรคเก่า⁽¹¹¹⁾ ผู้ป่วยที่เข้าโครงการวิจัยยา tofacitinib ที่มีการติดเชื้อวัณโรคแฝงและได้รับการป้องกันการติดเชื้อวัณโรคกำเริบด้วยยา isoniazid ก็ไม่พบการติดเชื้อวัณโรคกำเริบเช่นกัน⁽¹¹²⁾

ในประชากรที่มีอัตราการติดเชื้อวัณโรคต่ำ พบว่าการทดสอบด้วยวิธี interferon gamma releasing assay (IGRA) ให้ความไวที่เท่าเทียมกัน แต่ให้ความจำเพาะที่สูงกว่าการทดสอบผิวหนัง และในกลุ่มประชากรที่ได้รับวัคซีน Bacillus Calmette-Guérin (BCG) การทดสอบด้วย IGRA จะให้ความจำเพาะต่อการติดเชื้อวัณโรคสูงกว่า⁽¹¹³⁾ อย่างไรก็ตามการทดสอบด้วย IGRA เป็นการทดสอบที่มีค่าใช้จ่ายสูง และการใช้ IGRA ในการทดสอบการติดเชื้อวัณโรคในประชากรที่มีความชุกการติดเชื้อวัณโรคสูงยังไม่ชัดเจน⁽¹¹⁴⁾

การทดสอบผิวหนังเมื่อเทียบกับการทดสอบ IGRA เพื่อหาการติดเชื้อวัณโรคแฝงในประชากรไทย พบว่าการทดสอบผิวหนัง (โดยใช้ค่าผิวหนังบวมขนาดเท่ากับหรือมากกว่า 10 มิลลิเมตร เป็นผลบวก) ให้ความไวที่สูงกว่า ในขณะที่การทดสอบ IGRA ให้ความจำเพาะที่ดีกว่า⁽¹¹⁵⁾ อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ส่วนใหญ่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน คณะทำงานฯ จึงเห็นสมควรใช้เกณฑ์ทดสอบผิวหนังที่มีผิวหนังบวมขนาดเท่ากับหรือมากกว่า 5 มิลลิเมตร เป็นผลบวกตามเกณฑ์ของสมาคมโรคทรวงอกประเทศสหรัฐอเมริกา (American Thoracic Society: ATS) และศูนย์ควบคุมการติดเชื้อ (Center for Disease Control: CDC) ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹¹⁶⁾

ด้วยเหตุผลในเรื่องความปลอดภัย สมาคมวิชาชีพต่างๆ รวมทั้งสมาคมรุมมาติสซั่มแห่งประเทศไทย จึงได้แนะนำให้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้น ก่อนเริ่มยาต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมารฐาน ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรุมมาตอยด์^(2,72,74,117-119)

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น คณะทำงานฯ จึงแนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด การตรวจหน้าที่ตับและไต รวมทั้งการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การติดเชื้อไวรัสเอดส์ (โดยพิจารณาตรวจหาในรายที่มีความเสี่ยง) และเนื่องจากประเทศไทยมีความชุกของการติดเชื้อวัณโรคสูง ดังนั้นการตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคทั้งระยะกำเริบและระยะแฝงเป็นสิ่งที่แนะนำให้ทำเช่นกัน ส่วนชนิดการตรวจหาให้ขึ้นอยู่กับความพร้อมของแต่ละสถานบริการเป็นสำคัญ

คำแนะนำที่ 10.

ไม่ควรใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยตั้ง ครรภ์ (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D), ผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B), หรือเป็นมะเร็ง (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D) และควรเลื่อนการให้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคไปชั่วคราวในผู้ป่วยที่วางแผนจะได้รับวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D) (ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91.3)

เนื่องจากยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเป็นยาใหม่ในโครงการวิจัยหลักของยาเหล่านี้จึงไม่ได้นำผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ มีการติดเชื้อ หรือเป็นมะเร็งเข้าสู่โครงการวิจัย ดังนั้นข้อมูลการใช้ยาเหล่านี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวข้างต้นจึงมีค่อนข้างจำกัด

จากการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการทำวิเคราะห์อภิมานชนิดเครือข่าย พบอัตราการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรุมมาตอยด์ที่ได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกชนิด^(106,107,120) พบอุบัติการณ์การติดเชื้อวัณโรคเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน TNF- α ^(108-111,120) และอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส varicella zoster ที่ก่อให้เกิดโรคงูสวัด (herpes zoster) เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรุมมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคโดยเฉพาะประชากรชาวเอเชีย^(121,122)

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งปอดสูงกว่า แต่มะเร็งลำไส้ต่ำกว่า และไม่พบความแตกต่างในอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านม เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป^(123,124) ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาที่พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่ melanoma เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาต้าน TNF- α เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาจากงานวิจัยหลักของยาต้าน TNF- α ⁽¹²⁵⁾ แต่จากการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบพบว่ายาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเฉพาะยาต้าน TNF- α ไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่ melanoma แต่กลับพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma เพิ่มขึ้นเล็กน้อย⁽¹²⁰⁾

ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค มีจำนวนจำกัดเช่นกัน ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นจากการได้รับยาต้าน TNF- α และยา rituximab ซึ่งโดยรวมจะพบอัตราการแท้งบุตรเอง (spontaneous abortion) และอัตราการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มสูงขึ้น รวมทั้งพบทารกผิดปกติได้บ้างเล็กน้อย⁽¹²⁶⁾ แต่เป็นการยากที่จะสรุปความสัมพันธ์กับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่ผู้ป่วยได้รับอย่างชัดเจน เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐานซึ่งมีผลต่อการตั้งครรภ์เช่นกันร่วมด้วย

จากการที่ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมักมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันจึงทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อได้ง่าย ดังนั้นจึงควรให้วัคซีนที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างให้การรักษา ทั้งนี้วัคซีนที่เป็นเชื้อไม่มีชีวิต (killed or attenuated vaccines) สามารถพิจารณาให้ได้ตลอดเวลา ส่วนวัคซีนที่เป็นชนิดเชื้อมีชีวิต (live vaccine) ควรพิจารณาให้ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค⁽⁷⁴⁾

ดังนั้น คณะทำงานฯ จึงแนะนำว่า ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยตั้งครรภ์ผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง และผู้ป่วยโรคมะเร็ง รวมทั้งควรพิจารณาให้วัคซีนตามความเหมาะสม ในกรณีที่จำเป็นต้องได้รับวัคซีนที่เป็นเชื้อมีชีวิต ควรพิจารณาเลื่อนการให้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคออกไปก่อน รายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคต่อการฉีดวัคซีน การใช้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง และการตั้งครรภ์ให้ดูใน**คำแนะนำที่ 13.**

คำแนะนำที่ 11.

ก่อนเริ่มยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง ไวรัสตับอักเสบบี หรือซี หรือการติดเชื้อเอดส์ ควรปรึกษาร่วมกันกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100)

จากคำแนะนำที่ 9 และ 10 ที่พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมีอัตราการติดเชื้อรุนแรงเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะการติดเชื้อวัณโรคหรือการเกิดวัณโรคกำเริบในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยาต้าน TNF- α รวมทั้งมีโอกาสทำให้ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสบางชนิดที่แฝงตัวอยู่ในร่างกายเกิดการกำเริบขึ้นได้ เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสเอดส์ เป็นต้น⁽¹⁰⁵⁾ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือมีการติดเชื้อแฝงเหล่านี้ควรได้รับการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องอย่างเหมาะสม เพื่อประเมินภาวะการติดเชื้อดังกล่าวและวางแผนการรักษาควบคู่กันไปอย่างเหมาะสม และหากเป็นไปได้การปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่เหมาะสมก็จะทำการดูแลผู้ป่วยเป็นไปด้วยดียิ่งขึ้น

คณะทำงานฯ จึงแนะนำว่า เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อดังกล่าวข้างต้น ควรทำการปรึกษาร่วมกันกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม เพื่อวางแผนการรักษาและดูแลผู้ป่วยร่วมกัน

คำแนะนำที่ 12.

ระหว่างการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ การติดเชื้อ เม็ดเลือดต่ำ ตับอักเสบ หัวใจล้มเหลว โรคที่เกิดจากการเสื่อมสลายของปลอกมัยอีลิน (demyelinating disease) (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100)

เป็นที่ทราบดีว่ายาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายประการ การติดเชื้อเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ โดยพบว่ายาชีว-

วัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกชนิดเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้น^(106,107,120) พบอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน TNF- α ^(108-111,120) พบอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัส varicella zoster ที่ก่อให้เกิดโรคงูสวัดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเฉพาะประชากรชาวเอเชีย^(121,122) พบรายงานการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และตับอักเสบได้สูงขึ้น และระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab^(49,65) เป็นต้น

ด้านผลข้างเคียงของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ในระยะแรกของการศึกษาการใช้ยาต้าน TNF- α โดยเฉพาะยา etanercept และยา infliximab ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดเนื่องจากไม่พบว่าได้ผล^(127,128) และยังพบว่าการใช้ยา infliximab ในขนาดสูงยังเพิ่มอัตราการนอนในโรงพยาบาลด้วย ภาวะหัวใจล้มเหลวและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตขึ้นด้วย⁽¹²⁷⁾ ทำให้การใช้ยาต้าน TNF- α ถูกแนะนำให้หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แต่จากการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาต้าน TNF- α ในขนาดมาตรฐานที่ใช้ในการรักษาภาวะข้ออักเสบ ไม่พบว่ายาต้าน TNF- α เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อภาวะหัวใจล้มเหลว แต่กลับพบว่าในหลายรายงานยาต้าน TNF- α ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้⁽¹²⁹⁾ ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนทางด้านหัวใจและหลอดเลือดจากยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคยังไม่พบข้อมูลที่ชัดเจน

พบรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเฉพาะยาต้าน TNF- α ที่ทำให้เกิดภาวะเสื่อมสลายของปลอกมัยอีลิน⁽¹³⁰⁻¹³⁵⁾ ได้แก่ ภาวะปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) เส้นประสาทตาอักเสบ (optic neuritis) ไขสันหลังอักเสบ (transverse myelitis) และโรค multiple sclerosis แต่ได้มีการศึกษาติดตามรายงานผลข้างเคียงทางตาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน TNF- α เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานไม่พบอุบัติการณ์ภาวะเส้นประสาทตาอักเสบเพิ่มมากขึ้น⁽¹³⁶⁾

พบรายงานการเกิดภาวะ progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) ซึ่งเป็นความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางจากการติดเชื้อไวรัส John Cunningham (JC virus) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค^(137,138) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา rituximab แต่ก็พบรายงานที่เกิดจากการได้รับยาต้าน TNF- α เช่นกัน อย่างไรก็ตาม

ภาวะ PML ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครมาตรฐานด้วยเช่นกัน จากศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศสวีเดนโดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยที่รับลงทะเบียน (registration) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะ PML ในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค⁽¹³⁹⁾

จากข้อมูลดังกล่าว คณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่า เมื่อได้ให้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคแก่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แล้ว ควรติดตามและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้แก่ การชักประวัตติและการตรวจร่างกายเพื่อดูภาวะซีด ภาวะปลายประสาทอักเสบหรือภาวะการเสื่อมสลายของปลอกมัยอีลิน ความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลางที่อาจเป็นอาการนำของภาวะ PML หรือการเป็นโรคงูสวัด การรวมทั้งการตรวจติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ การทำหน้าที่ของตับและไต ภาวะไขมันในเลือดสูง รวมทั้งการตรวจภาพรังสีทรวงอกเพื่อค้นหาการติดเชื้อเป็นระยะ ๆ ตามความเหมาะสม ชนิดการตรวจและความถี่ในการตรวจภายหลังได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคได้แสดงไว้ในตารางที่ 5.

ตารางที่ 5. ชนิดและความถี่ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการภายหลังได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

	การตรวจนับความ สมบูรณ์เม็ดเลือด	หน้าที่ ตับ	หน้าที่ ไต	ไขมันใน เลือด	ภาพรังสี ทรวงอก
ยาด้าน TNF- α (infliximab, etanercept, golimumab)	x	x	-	x	x
ยาด้าน rituximab	x	x	-	-	x
ยาด้าน tocilizumab	x	x	-	x	x
ยา tofacitinib	x	x	x	x	x
ความถี่ในการตรวจในระยะ 6 เดือนแรก	1-3	1-3	1-3	3-6	-
ความถี่ในการตรวจภายหลัง 6 เดือน	3-6	3-6	3-6	12*	12*

*พิจารณาส่งตรวจตามข้อบ่งชี้

คำแนะนำที่ 13.

เนื่องจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ อาจมีภาวะหรือความผิดปกติบางประการซึ่งเป็นสถานการณ์ที่ไม่ได้พบบ่อยในภาวะปกติ เกิดขึ้นก่อนที่ได้รับหรือกำลังได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์ มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอยู่ ในกรณีดังกล่าวผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสม สถานการณ์เหล่านี้ได้แก่ การฉีดยาคีลิน การใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง การใช้ในระหว่างการผ่าตัด และการใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

คำแนะนำที่ 13.1

การให้วัคซีน: พิจารณาให้วัคซีนที่เหมาะสมในผู้ป่วยก่อนหรือระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (คุณภาพหลักฐานระดับ III, ระดับคำแนะนำ C)

(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 91.3)

จากการที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ซึ่งส่วนใหญ่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของร่างกายและเป็นเหตุให้มีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายขึ้น ดังนั้น จึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อต่าง ๆ โดยเฉพาะเชื้อไวรัสชนิดต่าง ๆ วิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศอเมริกาได้แนะนำว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ควรได้รับวัคซีนก่อนที่จะได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยการให้วัคซีนทุกชนิดจำเป็นต้องพิจารณาถึงอายุและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย สำหรับวัคซีนที่เป็นเชื้อไม่มีชีวิตที่ควรพิจารณาให้ได้แก่ วัคซีนต่อเชื้อ pneumococcus, influenza, ไวรัสตับอักเสบบีและ human papilloma virus สามารถให้ได้ทั้งในช่วงก่อนที่จะได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทั้งชนิดมาตรฐานและชนิดยาชีววัตถุ ส่วนวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต ซึ่งได้แก่ วัคซีนโรคหัด (varicella zoster vaccine) นั้นควรพิจารณาให้ก่อนผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทั้งชนิดมาตรฐานและชนิดยาชีววัตถุ⁽⁷⁴⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค หากจำเป็นต้องได้รับวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต คณะกรรมการพิจารณาการให้วัคซีนประเทศสหรัฐอเมริกา (Advisory Committee on Vaccination Practices) แนะนำว่า สามารถให้ได้หากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเทียบเท่า prednisolone ขนาดน้อยกว่า 20

มิลลิกรัม/วัน ยา methotrexate ขนาดน้อยกว่า 0.4 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน หรือยา azathioprine ขนาดน้อยกว่า 3 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน⁽¹⁴⁰⁾

รายงานการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน TNF- α มีอัตราการตอบสนองต่อการสร้างแอนติบอดีต่อวัคซีน pneumococcus ไม่ต่างจากยาหลอก⁽¹⁴¹⁾ แต่การตอบสนองต่อวัคซีน influenza พบรายงานทั้งที่อัตราการตอบสนองต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และต่ำกว่าประชากรทั่วไป แต่ระดับที่ต่ำยังคงสูงถึงระดับที่ป้องกันการติดเชื้อได้⁽¹⁴²⁾ แต่ก็พบรายงานที่อัตราการตอบสนองไม่ต่างจากประชากรทั่วไปเช่นกัน⁽¹⁴³⁾ โดยอัตราการตอบสนองที่ต่ำลงเป็นผลจากการที่เข้ายาด้าน TNF- α ร่วมกับยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค โดยเฉพาะยา methotrexate⁽¹⁴⁴⁾ ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา rituximab จะมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีน pneumococcus^(145,146) และ influenza⁽¹⁴⁷⁾ ต่ำกว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ได้รับยา rituximab และประชากรทั่วไป ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab มีอัตราการตอบสนองต่อการได้รับวัคซีน pneumococcus และ influenza ไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ได้รับยา^(146,148-150)

จากการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบอุบัติการณ์การเป็นโรคถุงสวัดเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาต้าน TNF- α ⁽¹⁵¹⁾ รายงานจากฐานข้อมูล Medicare ของประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์การเกิดโรคถุงสวัดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทุกชนิด ข้อมูลจากการศึกษาหลักของยา tofacitinib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก็พบอัตราการเกิดโรคถุงสวัดเพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน⁽¹²¹⁾ การศึกษาขนาดใหญ่จากฐานข้อมูล Medicare ของประเทศสหรัฐอเมริกาถึงผลของการได้รับวัคซีนโรคถุงสวัดผู้ป่วยโรคข้ออักเสบที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยา infliximab ไม่พบผู้ป่วยเป็นโรคถุงสวัดภายใน 42 วันจากการได้รับวัคซีน และพบว่าอัตราการเกิดโรคถุงสวัดลดลงถึงร้อยละ 40 ในระยะเวลา 2 ปี⁽¹⁵²⁾

จากข้อมูลดังกล่าว คณะทำงานฯ จึงมีคำแนะนำว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ควรได้รับวัคซีนที่เหมาะสมก่อนได้รับยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน การให้วัคซีนชนิดเชื้อไม่มีชีวิตสามารถให้ได้เลยในผู้ป่วยทั้งที่กำลังได้รับยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐาน หรือยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอยู่ แต่หากเป็นวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิตควรได้รับก่อนที่จะให้ยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ทั้งนี้ขนาดยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานต้องเป็นขนาดที่ไม่สูงตามข้อกำหนดดังกล่าวข้างต้น และไม่แนะนำให้วัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิตในขณะที่ได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

คำแนะนำที่ 13.2

โรคมะเร็ง: ควรหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ตรวจพบมะเร็งระหว่างการรักษา(คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 95.7)

ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งหรือการดำเนินโรคของมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังมีข้อมูลที่จำกัดมาก ทั้งนี้เนื่องจากโครงการวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มนี้จะคัดผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งออกไปก่อน และหากพบว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งในขณะที่ได้รับยาก็จะถูกคัดออกจากโครงการวิจัย จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองและมะเร็งปอดสูงกว่า แต่มะเร็งลำไส้ต่ำกว่า และไม่พบความแตกต่างในอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านม เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป^(123,124) จากการศึกษาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคไม่พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นในงานวิจัยทั้งช่วงปิดสองด้านหรือแบบติดตามการรักษาระยะยาว ทั้งนี้เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งนั้นพบได้น้อยมาก การศึกษาจึงต้องอาศัยการติดตามผู้ป่วยและการศึกษาจากการลงทะเบียนเป็นหลัก จากการศึกษาทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบ พบว่ายาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคโดยเฉพาะยาด้าน TNF- α ไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง มะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง และมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่ melanoma แต่พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma เพิ่มขึ้นเล็กน้อย⁽¹²⁰⁾ อุตการณ์การเกิดมะเร็งจากยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมียังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน เนื่องจากระยะเวลาในการติดตามและจำนวนผู้ป่วยยังไม่เพียงพอ นอกจากนี้มีการศึกษาที่ไม่พบการเป็นมะเร็งใหม่หรือเป็นมะเร็งกลับซ้ำในผู้ป่วยที่เคยเป็นมะเร็งและได้รับการรักษาหายแล้วและได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคด้วยยาด้าน TNF- α แต่จำนวนผู้ป่วยจากทั้งสองรายงานนี้ค่อนข้างน้อยเกินกว่าที่จะสรุปผลได้แน่นอน^(153,154)

ในขณะนี้จึงยังไม่มีข้อสรุปหรือข้อแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งมาก่อนหรือเริ่มใช้ภายหลังจากที่ผู้ป่วยหายจากมะเร็งเป็นระยะเวลานานเท่าใด แต่ในโครงการวิจัยส่วนใหญ่อนุญาตให้ผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัยได้ภายหลังจากหายจากมะเร็งเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี แต่เนื่องจากยา rituximab สามารถใช้รักษาโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง และการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 9.5 ปีไม่พบอุบัติการณ์

การเพิ่มขึ้นของมะเร็ง⁽¹⁵⁵⁾ ดังนั้น ในบางสมาคมวิชาชีพจึงได้แนะนำให้ใช้ rituximab ได้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง⁽⁹⁷⁾

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น คณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่าเมื่อตรวจพบมะเร็ง ควรหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่กำลังใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พร้อมกับปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคมะเร็งเพื่อวางแผนการรักษาต่อไป ส่วนการพิจารณาให้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่เคยเป็นมะเร็งมาก่อนและรักษาหายแล้ว ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

คำแนะนำที่ 13.3

ระหว่างการผ่าตัด: พิจารณาหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชั่วคราวก่อนการผ่าตัด ระยะเวลาในการหยุดยาขึ้นกับสถานะของผู้ป่วย ชนิดการผ่าตัด และเภสัชจลนศาสตร์ของยา และพิจารณาให้ยากลับเข้าไปหลังผ่าตัดหากไม่มีการติดเชื้อและการสมานแผลผ่าตัดเป็นที่น่าพอใจ (คุณภาพหลักฐานระดับ IV, ระดับคำแนะนำ D)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100)

เนื่องจากยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมักมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของร่างกายและก่อให้เกิดการติดเชื้อและการติดเชื้อที่รุนแรงได้มากกว่าปกติ จึงมีความกังวลเกี่ยวกับการติดเชื้อระหว่างการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าว แต่การหยุดยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคก่อนการผ่าตัดนานเกินไปอาจทำให้ข้ออักเสบกำเริบ และอาจก่อปัญหาต่อการผ่าตัดเกี่ยวกับช่องข้อได้ด้วย หลายสมาคมวิชาชีพได้แนะนำให้หยุดยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคประมาณ 1-4 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด^(97,118,156,157)

จากการทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน พบอุบัติการณ์แผลผ่าตัดติดเชื้อเพิ่มสูงขึ้นจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาด้าน TNF- α ⁽¹⁵⁸⁾ แต่การศึกษาหนึ่งไม่พบอัตราการติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัดโดยรวมเพิ่มสูงขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (ส่วนใหญ่เป็นยาด้าน TNF- α) แต่พบว่าการผ่าตัดบริเวณเท้าจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น⁽¹⁵⁹⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างในอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในภาพรวมในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการทำหัตถการทางอายุร-

กรรมหรือได้รับการผ่าตัดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ แต่เมื่อพิจารณาถึงกลุ่มที่มีการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ จะพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแทรกซ้อนบริเวณแผลผ่าตัดเพิ่มขึ้น⁽¹⁶⁰⁾

จากข้อมูลดังกล่าว คณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่า ในการผ่าตัดที่ได้มีการกำหนดไว้ก่อนล่วงหน้า (elective surgery) ควรพิจารณาหยุดยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชั่วคราวก่อนการผ่าตัด โดยระยะเวลาในการหยุดยาขึ้นกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา สภาพาร่างกายของผู้ป่วย และชนิดการผ่าตัด และพิจารณาให้ยากลับเข้าไปหลังผ่าตัดหากไม่มีการติดเชื้อและการสมานแผลผ่าตัดเป็นที่น่าพอใจ ในกรณีที่เป็นการผ่าตัดฉุกเฉิน (emergency surgery) ที่ผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยาได้ให้หยุดยาไว้ก่อน เฝ้าระวังภาวะการติดเชื้อภายหลังการผ่าตัด และพิจารณาให้ยากลับเข้าไปใหม่เมื่อแน่ใจว่าไม่มีการติดเชื้อและแผลสมานดีแล้ว

คำแนะนำที่ 13.4

การตั้งครุฑและการให้นมบุตร: ควรแนะนำผู้ป่วยให้หลีกเลี่ยงการตั้งครุฑในระหว่างการรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหากเกิดการตั้งครุฑหรือต้องการให้นมบุตร แพทย์และผู้ป่วยควรพิจารณาร่วมกันถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับ (คุณภาพหลักฐานระดับ II, ระดับคำแนะนำ B)
(ความเห็นพ้องต้องกัน ร้อยละ 100)

ข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคต่อการตั้งครุฑ และทารกยังมีข้อมูลที่จำกัด ทั้งนี้เนื่องจากในโครงการวิจัยที่ศึกษาในกลุ่มนี้จะคัดเลือกผู้ป่วยที่กำลังตั้งครุฑและให้นมบุตรออกไป รวมทั้งให้ผู้ที่มีโอกาสตั้งครุฑต้องมีการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดในขณะที่เข้าร่วมโครงการวิจัย และหากพบว่าผู้ป่วยตั้งครุฑขณะที่กำลังดำเนินการวิจัย ก็จะต้องสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัยนั้น ๆ ดังนั้น ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครุฑและทารกจึงเป็นข้อมูลที่ได้จากการสังเกตติดตามผู้ที่ได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมามากกว่าที่จะได้จากโครงการวิจัยโดยตรง นอกจากนี้จากการที่ทราบกันดีว่าอิมมูโนโกลบูลินสามารถผ่านรกไปสู่ตัวทารกได้ในระยะท้ายของการตั้งครุฑ⁽¹⁶¹⁾ และโมเลกุลของยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคส่วนใหญ่จะเป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีหรือมีโครงสร้างของอิมมู-

โนโกลบูลินเป็นส่วนประกอบ จึงมีความกังวลเกี่ยวกับผลของยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคต่อการตั้งครรภ์ และทารก รวมทั้งระดับยาในนมมารดา

ในการศึกษาประสิทธิผลของยาชีววัตถุที่ใช้ในโรคต่าง ๆ รวมทั้งที่ใช้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ (รวมทั้งโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์) ผู้ป่วยที่ถูกตรวจพบว่าตั้งครรภ์จะถูกให้ออกจากโครงการวิจัยทันที และทำการติดตามผลการตั้งครรภ์ต่อไป มีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ได้รับยาต่อไปตลอดการตั้งครรภ์⁽¹⁶²⁾ จากการรวบรวมข้อมูลจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้าน TNF- α (ไม่ได้ระบุโรคที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ได้รับยาด้าน TNF- α) พบอัตราการเกิดความผิดปกติในทารกเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์การพบทารกผิดปกติในอดีต⁽¹⁶³⁾ ทำให้คาดว่ายาด้าน TNF- α อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติในทารกดังกล่าว รายงานจากการลงทะเบียนผู้ป่วยที่ได้รับยาด้าน TNF- α ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากประเทศอังกฤษ พบอัตราการแท้งบุตรเองเพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อย และพบความผิดปกติในทารกได้บ้าง⁽¹⁶⁴⁾ แต่รายงานจากการลงทะเบียนผู้ป่วยที่ใช้ยาด้าน TNF- α จากประเทศเยอรมัน พบอัตราการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มขึ้น แต่ไม่พบอัตราการแท้งเองเพิ่มขึ้น⁽¹⁶⁵⁾ ข้อมูลจากการบริษัผู้ผลิตยา rituximab ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบอัตราการแท้งบุตรเองเพิ่มขึ้น พบทารกคลอดก่อนกำหนดสูงขึ้น พบความผิดปกติผิดปกติได้บ้าง รวมทั้งพบความผิดปกติทางระบบเลือดในทารกเมื่อแรกคลอด⁽¹⁶⁶⁾ ส่วนยา tocilizumab ซึ่งเป็นรายงานที่เสนอในที่ประชุมวิชาการพบอัตราการแท้งบุตรเอง และการคลอดก่อนกำหนดที่เพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน⁽¹⁶⁷⁾ ยังไม่พบรายงานการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tofacitinib ในขณะที่เตรียมคำแนะนำฉบับนี้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการที่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มักได้รับยาอื่น ๆ และยาด้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมาตรฐานร่วมด้วย จึงเป็นการยากที่จะสรุปได้ว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นดังกล่าวเป็นผลจากยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคโดยตรง เนื่องจากการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่ได้คัดกรองผู้ป่วยตั้งครรภ์ออกจากการศึกษาและห้ามมิให้ผู้ป่วยตั้งครรภ์ในขณะที่เข้าร่วมการรักษา ส่วนข้อมูลระยะยาวหลังการวางตลาดยังไม่มีเนื่องจากยาเพิ่งมีใช้ไม่นาน ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อมูลผลการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้

ผลของยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคต่อน้ำกาม (semen) และสเปิร์ม (sperm) ในผู้ป่วยชายที่ได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคก็มีจำกัดเช่นกัน พบว่าผู้ป่วยโรค Crohn ที่ได้รับยา infliximab จะมีปริมาณน้ำกาม และการเคลื่อนไหวของสเปิร์มลดลง⁽¹⁶⁸⁾ แต่การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthritis) กลับพบความผิดปกติ

ของน้ำกามในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้าน TNF- α สามารถพบมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ⁽¹⁶⁹⁾ ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ในหญิงที่คู่นอนเพศชายได้รับยาต้าน TNF- α มีจำนวนจำกัดมาก ถึงแม้ว่าส่วนใหญ่จะพบว่าการคลอดได้ทารกที่สมบูรณ์ แต่ก็มีอาการแท้งเกิดขึ้นเช่นกัน⁽¹²⁶⁾ ส่วนผลจากการตั้งครรภ์ในหญิงที่คู่นอนได้รับยา rituximab ก็พบอัตราการคลอดก่อนกำหนดสูงขึ้น และมีการแท้งเองเกิดขึ้นเช่นกัน⁽¹⁶⁶⁾ อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยชายที่ได้รับยาต้าน TNF- α และยา rituximab มักได้รับยาอื่น ๆ และยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคมมาตรฐานร่วมด้วย จึงทำให้ไม่สามารถสรุปผลของการตั้งครรภ์ในหญิงที่คู่นอนได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคได้

ข้อมูลเกี่ยวกับการให้นมบุตรในผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุหรือสารสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ก็มีจำนวนจำกัดเช่นกัน มีการศึกษาที่พบว่าระดับยาต้าน TNF- α ในน้ำนมวัดได้ปริมาณเพียงเล็กน้อยและต่ำกว่าระดับในเลือดของมารดา^(170,171)

จากข้อมูลดังกล่าว คณะฯ ทำงานจึงมีข้อเสนอแนะว่า ในระหว่างการได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร ในกรณีที่ต้องการตั้งครรภ์ ควรหยุดยาชีววัตถุต้านรูมาติกหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 เท่าระยะเวลาครึ่งชีวิตของยา (ตารางที่ 4) รวมทั้งอาจต้องพิจารณาหยุดยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐานอื่น ๆ ที่ได้รับร่วมด้วยเช่นกัน หากเกิดการตั้งครรภ์เกิดขึ้นในระหว่างที่ได้รับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค แพทย์และผู้ป่วยควรพิจารณาร่วมกันถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับในการให้ยาต่อไปตลอดการตั้งครรภ์

อย่างไรก็ตาม ประเทศอังกฤษได้แนะนำให้หยุดยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคก่อนการตั้งครรภ์เป็นระยะเวลาดังนี้ ยา etanercept 3 เดือน ยา infliximab และยา golimumab 6 เดือน ยา rituximab 12 เดือน และยา tocilizumab 3 เดือน⁽¹²⁶⁾

บทสรุป

จากการที่ปัจจุบันได้มีการพัฒนายาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมารใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นผลให้การดูแลรักษาผู้ป่วยดีขึ้น ภาวะข้ออักเสบเข้าสู่ระยะโรคสงบมากขึ้น ลดความพิการ และเป็นผลให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกยังคงมีปัญหาพอสมควร ในเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ โดยเฉพาะปัญหาการติดเชื้อ และผลข้างเคียงในระยะยาวที่ยังไม่ทราบแน่ชัด นอกจากนี้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคในปัจจุบัน ยังคงมีราคาสูงอยู่

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยได้ทำการปรับปรุงคำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ขึ้นมาใหม่ให้ทันสมัย เพื่อให้ครอบคลุมยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในปัจจุบัน โดยหวังว่าคำแนะนำทั้งหมด 13 ข้อนี้จะเป็นแนวทางให้อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มใช้ยาเหล่านี้ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ทั้งนี้เพื่อประโยชน์สูงสุดในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พญ. มนาธิป ไอลิรี ที่ได้กรุณาตรวจทานและให้คำแนะนำ

ภาคผนวกที่ 1.

ยา abatacept

Abatacept หรือ CTLA4Ig (cytotoxic lymphocyte antigen-4 immunoglobulin) เป็นยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่ทำหน้าที่ยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของที-ลิมโฟซัยท์ (T-lymphocyte) ยามีระยะเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 13 วัน⁽⁹⁷⁾ มีงานวิจัยชนิดปิดสองด้านที่มีกลุ่มควบคุมที่แสดงให้เห็นว่ายา abatacept สามารถระงับการอักเสบ และทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ รวมทั้งผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรครามาตรฐาน^(172,173) และผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้าน TNF- α ^(174,175) ยาให้ประสิทธิผลคงที่ในระยะยาว⁽¹⁷⁶⁾ สามารถลดการลุกลามและทำลายข้อทางภาพรังสีได้เมื่อเทียบกับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครามาตรฐานทั้งในระยะสั้นและเมื่อติดตามเป็นระยะเวลานานถึง 5 ปี^(177,178) การศึกษาในระยะสั้นพบอัตราการติดเชื้อรุนแรงเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยที่ผู้ป่วยมีโรคทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) หรือได้รับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคขนานอื่นร่วมด้วย⁽¹⁷⁹⁾ แต่จากการติดตามผู้ป่วยระยะยาวไม่พบอัตราการติดเชื้อรุนแรงเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา ถึงแม้ว่าจะพบอุบัติการณ์การเป็นมะเร็งลำไส้และเต้านมมีแนวโน้มที่ลดลง และการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งปอดที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป แต่อุบัติการณ์ที่พบก็ไม่ได้แตกต่างไปจากที่พบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามปกติพบอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนที่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยา abatacept⁽¹⁸⁰⁾

พบว่ายา abatacept ให้ประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่เคยได้รับหรือตอบสนองไม่เพียงพอต่อยา methotrexate เท่ากับยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นๆ ทั้งจากการศึกษาชนิดวิเคราะห์ห่อภิมาณ⁽⁶⁰⁾ การทบทวนวารสารอย่างเป็นระบบและการเปรียบเทียบแบบคู่ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณทางอ้อม (indirect pairwise meta-analysis)⁽⁷⁹⁾ และการวิเคราะห์ห่อภิมาณชนิดเครือข่าย⁽⁷⁸⁾ และพบอุบัติการณ์การติดเชื้อที่ต่ำกว่ายาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ⁽¹⁰⁶⁾ และทางพันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรปได้แนะนำให้ยา abatacept เป็นหนึ่งในยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่สามารถเลือกใช้ได้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนิน

โรคมะเร็งสามารถระดับเป้าหมายภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายในระยะเวลา 3 เดือน⁽⁷³⁾

จากข้อมูลดังกล่าว ทางคณะทำงานฯ จึงมีความเห็นว่ายา abatacept สามารถใช้ได้เหมือนกับยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามคำแนะนำดังกล่าวข้างต้น

ภาคผนวกที่ 2.

ตารางแสดงการแปลผลค่าภาวะการอักเสบ (DAS28-ESR, SDAI, CDAI) และเกณฑ์การกำหนดภาวะโรคสงบของ Boolean ตามวิทยาลัยโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ดัดแปลงจาก Gilek-Seibert และคณะ⁽¹⁸¹⁾ และ Felson และคณะ⁽²⁷⁾)

ตัววัด	โรคสงบ	ภาวะการอักเสบน้อย	ภาวะการอักเสบปานกลาง	ภาวะการอักเสบมาก
DAS28-ESR	< 2.6	≥ 2.6 ถึง < 3.2	≥ 3.2 ถึง ≤ 5.1	> 5.1
SDAI	≤ 3.3	> 3.3 ถึง ≤ 11.0	> 11.0 ถึง ≤ 26.0	> 26.0
CDAI	≤ 2.8	> 2.8 ถึง 10.0	> 10.0 ถึง 22	> 22.0
ACR/EULAR Boolean base	โรคสงบ หมายถึง ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งผู้ป่วยมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ จำนวนข้อบวม ≤ 1 ข้อ*, จำนวนข้อกดเจ็บ ≤ 1 ข้อ*, ค่า c-reactive protein มีค่า ≤ 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และการประเมินภาวะโรคโดยรวมโดยผู้ป่วยมีค่า ≤ 1 ในมาตรา 1-10 ในการประเมินด้วยสายตา (visual analog scale). * ให้ประเมินข้อเท้าและข้อนิ้วเท้าร่วมด้วย			
ACR/EULAR index base	โรคสงบ หมายถึง ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งผู้ป่วยมีค่า SDAI ≤ 3.3			

DAS = disease activity score, SDAI = simplified disease activity index, CDAI = clinical disease activity index, ESR = erythrocyte sedimentation rate, ACR/EULAR = American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism.

หมายเหตุ: การประเมินด้วย DAS28-ESR, CDAI และ SDAI ใช้การนับข้อจำนวน 28 ข้อ

ภาคผนวกที่ 3.

ตารางแสดงขนาดรักษาหรือขนาดยาเป้าหมายยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมาตรฐานก่อนพิจารณาใช้ยาชีววัตถุหรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

ชื่อยา	ขนาดรักษาหรือขนาดเป้าหมาย
Chloroquine	125-250 มิลลิกรัม/วัน
Hydroxychloroquine	200-400 มิลลิกรัม/วัน
Methotrexate	7.5-25 มิลลิกรัม/สัปดาห์
Sulfasalazine	2-3 กรัม/วัน
Leflunomide	20 มิลลิกรัม/วัน
Azathioprine	1-3 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
Cyclosporine	3 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

ภาคผนวกที่ 4.

ตารางแสดงยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อยา	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยา	วิธีการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ หรือพบบ่อย
Etanercept	TNF- α receptor antagonist	25 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ 50 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง	ฉีดใต้ผิวหนัง	การติดเชื้อวัณโรค กำเริบ ปฏิกิริยาที่ ผิวหนังที่ตำแหน่ง ฉีดยา (injection site reaction)
Infliximab	Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody	3-5 มิลลิกรัม/ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในสัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลัง จากนั้นทุก 8 สัปดาห์	หยดยาทางหลอดเลือดดำ	การติดเชื้อวัณโรค กำเริบ ปฏิกิริยาจาก การหยดยา (infusion reaction)
Golimumab	Fully humanized anti-TNF- α monoclonal antibody	50 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง	ฉีดใต้ผิวหนัง	การติดเชื้อวัณโรค กำเริบ ปฏิกิริยาที่ ผิวหนังที่ตำแหน่ง ฉีดยา
Rituximab	Chimeric anti-CD20 antibody	500-1,000 มิลลิกรัมต่อครั้งใน วันที่ 1 และวันที่ 15 ของรอบการให้ยา ทุก 6 เดือน	หยดยาทางหลอดเลือดดำ	ปฏิกิริยาจากการ หยดยา ภาวะแอม- มาโกลบูลินต่ำ (hypogammaglobulinemia)
Tocilizumab	Fully humanized anti-IL6 monoclonal antibody	8 มิลลิกรัม/น้ำหนัก ตัว 1 กิโลกรัม ทุกเดือน	หยดยาทางหลอดเลือดดำ	ปฏิกิริยาจากการ หยดยา ภาวะเม็ด เลือดขาวต่ำ และ เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น
Abatacept	Cytotoxic T Lymphocyte antigen-4 Immunoglobulin (CTLA-4Ig)	10 มิลลิกรัม/ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกเดือน	หยดยาทางหลอดเลือดดำ	ปฏิกิริยาจากการ หยดยา

ชื่อยา	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยา	วิธีการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ หรือพบบ่อย
Tofacitinib	Janus kinase (JAK) inhibitor	5-10 มิลลิกรัม/วัน	รับประทาน	ภาวะซีด เม็ดเลือด ขาวต่ำ การติดเชื้อ ไวรัสโรคงูสวัด และ ปฏิกิริยากับยาที่มีผล ต่อการทำงานของ เอนไซม์ cytochrome P450

เอกสารอ้างอิง

1. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version] 2009. Available at: <http://www.agreetrust.org> (Assess 29 November 2015).
2. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis* 2015;18:685-713.
3. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
6. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1468-70.
7. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
8. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis* 2011;70:949-55.
9. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1268-74.
10. Cornec D, Varache S, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2012;79:581-5.
11. Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013;42:362-8.
12. Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, Huizinga TW, Landewe RB, Steiner G, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1335-41.
13. Makinen H, Kaarela K, Huhtala H, Hannonen PJ, Korpela M, Sokka T. Do the 2010 ACR/EULAR or ACR 1987 classification criteria predict erosive disease in early arthritis? *Ann Rheum Dis* 2013; 72:745-7.
14. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.

15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
16. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, Gerards AH, Ten Wolde S, Kerstens PJ, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 1815-21.
17. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:823-7.
18. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:245-9.
19. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R56.
20. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, Horslev-Petersen K, Hetland ML. Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important? *J Rheumatol* 2010;37:285-90.
21. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 2011;63:3702-11.
22. Gartner M, Mandl P, Radner H, Supp G, Machold KP, Aletaha D, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: associations with clinical joint assessment during a state of remission. *Arthritis Rheum* 2013;65:2005-14.
23. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:640-7.
24. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1360-4.
25. Wechalekar MD, Lester S, Proudman SM, Cleland LG, Whittle SL, Rischmueller M, et al. Active foot synovitis in patients with rheumatoid arthritis: applying clinical criteria for disease activity and remission may result in underestimation of foot joint involvement. *Arthritis Rheum* 2012;64:1316-22.
26. van Tuyl LH, Britsemmer K, Wells GA, Smolen JS, Zhang B, Funovits J, et al. Remission in early rheumatoid arthritis defined by 28 joint counts: limited consequences of residual disease activity in the forefeet on outcome. *Ann Rheum Dis* 2012;71:33-7.
27. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-13.

28. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, 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.
29. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
30. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1075-86.
31. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
32. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:459-66.
33. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65.
34. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, 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.
35. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
36. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
37. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
38. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74.
39. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.

40. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Palmer W, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol* 2013;40:1097-103.
41. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol* 2012;39:1185-91.
42. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
43. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-35.
44. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:39-46.
45. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012;71:351-7.
46. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008;35:20-30.
47. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1683-93.
48. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371: 987-97.
49. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
50. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.

51. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-21.
52. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013;40:113-26.
53. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012;64:617-29.
54. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012;64:970-81.
55. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:451-60.
56. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:253-61.
57. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65:559-70.
58. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:333-41.
59. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:516-28.
60. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine* 2013;80:386-92.
61. Favalli EG, Pregolato F, Biggoggero M, Meroni PL. The comparison of effects of biologic agents on rheumatoid arthritis damage progression is biased by period of enrollment: data from a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:730-7.

62. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7:e30275.
63. Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014;33:165-73.
64. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:332.
65. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
66. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43-50.
67. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.
68. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507.
69. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2377-86.
70. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
71. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
72. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39:1559-82.
73. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
74. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.

75. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000189.
76. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006356.
77. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266-71.
78. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:409-23.
79. Albert DA. Are All Biologics the Same? Optimal Treatment Strategies for Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Indirect Pairwise Meta-Analysis. *J Clin Rheumatol* 2015;21:398-404.
80. Hjarde E, Ostergaard M, Podenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184-9.
81. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, Kristensen LE, van Vollenhoven R, group A. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis* 2015;74:890-6.
82. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol* 2011;30:1447-54.
83. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics R. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
84. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:817-21.
85. Lequerre T, Farran E, Menard JF, Kozyreff-Meurice M, Vandhuick T, Tharasse C, et al. Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers. *Joint Bone Spine* 2015;82:330-7.
86. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1121-4.
87. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.

88. Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190-5.
89. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1664-8.
90. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.
91. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Rosello R, Sanmarti R, Romero AB, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861-4.
92. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol* 2014;33:1247-54.
93. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1108-15.
94. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
95. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303-8.
96. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
97. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012;39:1583-602.
98. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2014;42:759-73.
99. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:S14-8.

100. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-91.
101. Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1150-5.
102. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;371:1781-92.
103. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918-29.
104. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:35-43.
105. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:319-42.
106. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008794.
107. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1872-85.
108. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
109. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
110. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
111. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser G. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.
112. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1133-8.

113. Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR, Denkinger C, Dheda K, Winthrop KL, et al. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:377-84.
114. Barth RE, Mudrikova T, Hoepelman AI. Interferon-gamma release assays (IGRAs) in high-endemic settings: could they play a role in optimizing global TB diagnostics? Evaluating the possibilities of using IGRAs to diagnose active TB in a rural African setting. *Int J Infect Dis* 2008;12:e1-6.
115. Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, Prompinij S, Faksri K. Evaluation of the QuantiFERON® - TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in northeastern Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2015;33:236-44.
116. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
117. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chevairakul P, Dechanuwong P, Mahakkanukrauh A, Kasitanon N, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of the Thai Rheumatism Association. *Int J Rheum Dis* 2016 (in press).
118. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2217-9.
119. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, Pipitone N, Miniati I, Montecucco C, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S15-27.
120. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529-35.
121. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2675-84.
122. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:731-6.
123. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
124. Tian G, Liang JN, Wang ZY, Zhou D. Breast cancer risk in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:453012.
125. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.

126. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1377-85.
127. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti TNFTACHFI. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
128. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
129. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:518-31.
130. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
131. Tanno M, Nakamura I, Kobayashi S, Kurihara K, Ito K. New-onset demyelination induced by infliximab therapy in two rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:929-33.
132. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:373-82.
133. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1255-8.
134. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, Konitsiotis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R125.
135. Tristano AG. Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *J Neurol* 2010;257:1421-31.
136. Winthrop KL, Chen L, Fraunfelder FW, Ku JH, Varley CD, Suhler E, et al. Initiation of anti-TNF therapy and the risk of optic neuritis: from the safety assessment of biologic ThERapy (SABER) Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:183-9 e1.
137. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011;68:1156-64.
138. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012;64:3043-51.
139. Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J, Group AS. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1865-7.
140. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease C, Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30; quiz CE2-4.
141. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007;34:272-9.
 142. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007;34:952-7.
 143. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010;134:113-20.
 144. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:3723-32.
 145. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64-74.
 146. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R171.
 147. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:937-41.
 148. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:2006-10.
 149. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014;24:511-6.
 150. Bingham CO, 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015;74:818-22.
 151. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014;81:215-21.
 152. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308:43-9.
 153. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:755-63.

154. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5.
155. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1496-502.
156. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Societe Francaise de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine* 2005;72 Suppl 1:S1-58.
157. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
158. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:573-82.
159. Kubota A, Sekiguchi M, Nakamura T, Miyazaki Y, Suguro T. Does use of a biologic agent increase the incidence of postoperative infection in surgery for rheumatoid arthritis after total joint arthroplasty? *Mod Rheumatol* 2014;24:430-3.
160. Suzuki M, Nishida K, Soen S, Oda H, Inoue H, Kaneko A, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2011;16:778-84.
161. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:985646.
162. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006;33:1014-7.
163. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
164. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, Bsrbr Control Centre Consortium BSRBR. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:823-6.
165. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance c, Beghin D, et al. Pregnancy outcome after TNF-alpha inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:727-39.
166. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-506.
167. Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, Hou A. First experiences with pregnancies in RA patients receiving tocilizumab Therapy [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2010;62 (Suppl 10):384.
168. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-9.

169. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-4.
170. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2225-7.
171. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5: 555-8.
172. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2263-71.
173. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006;33:681-9.
174. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
175. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1238-46.
176. Westhovens R, Kremer JM, Emery P, Russell AS, Alten R, Barre E, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:553-62.
177. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084-9.
178. Kremer JM, Peterfy C, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Sibia J, et al. Longterm safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial. *J Rheumatol* 2014;41:1077-87.
179. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
180. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:476-80.
181. Gilek-Seibert K, Prescott K, Kazi S. Outcome assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:370.