

(ร่าง) แนวทางการใช้ยา intravenous human normal immunoglobulin
ข้อบ่งใช้ โรค Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา intravenous human normal immunoglobulin (IVIg) จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มคำขออนุมัติใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และขออนุมัติครั้งต่อไปทุก ๆ 3 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วย Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN) ที่สำคัญ ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจ nerve conduction study และ electromyography รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1 ในการวินิจฉัยครั้งแรกและการประเมินผลการรักษาทุก 3 เดือนในช่วง induction phase และทุก 3 เดือนในช่วง maintenance phase ต้องเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2
- 3.2 ในการรักษาต่อเนื่อง กรณีไม่มีแพทย์เฉพาะทางข้างต้น ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสามารถแต่งตั้งอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยในโรคทางด้านประสาทวิทยาให้เป็นผู้รักษาแทนได้

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ IVIg ในโรค Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN) ด้วยเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) [†]
- 4.2 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 ลักษณะทางคลินิกหลัก (ต้องมีทั้ง 3 ข้อ)
 - A. อาการอ่อนแรงของแขนหรือขาแบบไม่สมมาตร (asymmetric limb weakness) โดยมีความผิดปกติของ motor nerve อย่างน้อย 2 เส้น
 - B. ไม่มีอาการสูญเสียความรู้สึก (no sensory loss) ยกเว้นเสียความรู้สึกต่อการสัมผัส แบบไม่รุนแรงที่เท้า (minor vibration sense abnormalities)
 - C. อาการอ่อนแรงเป็นเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ (progressive) ในเวลาอย่างน้อย 1 เดือน

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.2.2 Exclusion criteria (ต้องไม่มีทั้ง 3 ข้อ)

- A. Upper motor neuron signs
- B. Marked bulbar involvement
- C. Diffuse symmetric weakness during the initial weeks

4.2.3 ผลการตรวจ Electrodiagnostic features เข้าได้กับ Definite motor conduction block โดยเป็น Definite motor CB หรือ Probable motor CB หรือ Probable motor CB with supportive criteria ตามเกณฑ์ในภาคผนวก 1

4.3 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5 ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

การให้ยา Intravenous immunoglobulin (IVIg) แบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง คือ induction และ maintenance

5.1 การให้ IVIg ในช่วง induction phase

ขนาดที่แนะนำ คือ IVIg ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่อง 3 รอบการรักษา แล้วติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 โดยพิจารณาจาก muscle strength ตามเกณฑ์ IVIg responder (ข้อ 6.1) และติดตามอาการอย่างต่อเนื่องเป็นระยะ

การประเมินผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 ให้แพทย์พิจารณาสถานะการตอบสนองต่อ IVIg และมีแนวทางการปรับยา IVIg ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยดังนี้ (แผนภูมิ 1)

5.1.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น IVIg responder ให้การรักษาตามแนวทางใน maintenance phase ต่อไป

5.1.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง (muscle strength ลดลง) จัดว่าผู้ป่วยเป็น IVIg non-responder ให้แพทย์หยุดการให้ยา IVIg และทบทวนการวินิจฉัยอีกครั้ง

5.2 การให้ IVIg ในช่วง maintenance phase

แนะนำให้ IVIg ขนาด 1-2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 – 12 สัปดาห์ โดยสามารถปรับขนาดและความถี่ของการให้ IVIg ตามการตอบสนอง muscle strength เพื่อลดผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วย IVIg โดยการประเมินผลการรักษาในช่วง maintenance phase ให้ประเมินผลการรักษาทุก 3 เดือน

ในกรณีที่อาการแย่ลงหลังปรับลดขนาดและความถี่ของการให้ IVIg แนะนำให้แพทย์ปรับเพิ่มขนาดและความถี่ของการให้ IVIg เป็นขนาดและความถี่เดิมที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา

หมายเหตุ แพทย์สามารถพิจารณาใช้ IVIg ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่นเป็น adjunctive therapy ได้ เพื่อลดจำนวนการใช้ยา IVIG

6 การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 ประเมินอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย (muscle strength)

หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา IVIg แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาติดตามและประเมินอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย (muscle strength) โดยทำการประเมินทุก 3 เดือน โดยเปรียบเทียบผลการตรวจร่างกาย muscle strength ด้วย MRC จำแนกตามกลุ่มกล้ามเนื้อ ดังแสดงในตารางในภาคผนวก 2

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

6.1.1 IVIg responder หมายถึง ผู้ป่วยที่มี motor strength เท่าเดิมหรือดีขึ้น (MRC scale เท่าเดิมหรือดีขึ้น) เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย IVIg โดยที่ไม่มี motor strength แ่ลงใน muscle groups อื่นๆ

6.2.2 IVIg non-responder หมายถึง ผู้ป่วยที่มี motor strength แ่ลง อย่างน้อย 2 MRC scale ใน 2 muscle groups หรือมากกว่า เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย IVIg โดยในขณะที่ประเมินผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วย IVIg ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่อง 3 รอบการรักษา

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามผลข้างเคียงชนิดเฉียบพลันที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา IVIG ได้แก่

6.2.1 ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นขณะให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reaction) ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ใจสั่น ความดันต่ำ แน่นหน้าอก หายใจไม่อิ่ม

6.2.2 อาการแพ้ชนิดรุนแรง (fatal anaphylactoid reaction) ขณะให้ยาให้ระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่า มีภาวะขาดอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A deficiency)

6.2.3 Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) หลังได้ IVIG

6.2.4 Thrombotic event หลังได้ IVIG

6.2.5 ไตวายเฉียบพลัน

7 เกณฑ์การหยุดยา

7.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (IVIg non-responder)

7.2 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็น terminally ill

7.3 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา IVIG จนไม่สามารถใช้ยา IVIG ต่อได้

ภาคผนวก 1

ผลการตรวจ Electrodiagnostic features เข้าได้กับ Definite motor conduction block ตรงตามนิยามข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. **Definite motor CB (ต้องมีครบทั้ง 4 ข้อ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น)**
 - A. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 50% (median, ulnar, peroneal)
 - B. Distal CMAP amplitude ต้องมากกว่า >20% ของค่าปกติ และอย่างน้อย ต้องมากกว่า 1 mV
 - C. Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - D. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments
2. **Probable motor CB (ต้องมี A และ C หรือ B และ C ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น)**
 - A. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 30% (median, ulnar) และ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - B. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 50% (median, ulnar, peroneal) แต่ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้น มากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - C. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments
3. **Probable motor CB with supportive criteria (ต้องมี A และ C หรือ B และ C ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น ร่วมกับมี supportive criteria [D,E,F,G] อย่างน้อย 1 ข้อ)**
 - A. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 30% (median, ulnar) และ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - B. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 50% (median, ulnar, peroneal) แต่ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้น มากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - C. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments
 - D. Elevated IgM anti-ganglioside GM1 antibodies จำเป็นต้องมีหรือไม่
 - E. Increased CSF protein (<1 g/l)
 - F. MRI - increased signal intensity on T2-weighted imaging และ diffuse nerve swelling ของ brachial plexus
 - G. Objective clinical improvement following IVIg treatment

ภาคผนวก 2

1. Medical Research Council (MRC) score

Muscle grading

- 0 paralysis
- 1 only a trace or flicker of muscle contraction is seen or felt
- 2 muscle movement is possible with gravity eliminated
- 3 muscle movement is possible against gravity
- 4 muscle strength is reduced, but movement against resistance is possible
- 5 normal strength

ตัวอย่างแบบประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (การตรวจร่างกาย muscle strength จำแนกตามกลุ่มกล้ามเนื้อ)

Date of examination..... <input type="checkbox"/> Pre-treatment <input type="checkbox"/> Post treatmentweeks Date of the last Mlg.....				
Current medication <input type="checkbox"/> other drug Dose.....				
Muscle group	MRC score		Note	
	Rt	Lt		
Shoulder Abduction			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Elbow flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Elbow extension			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Brachioradialis			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Wrist flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Wrist extension			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Finger extension			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Finger flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
FDI			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
ADM			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
APB			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
FPL			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Hip flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Hip extension			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening

Muscle group	MRC score		Note
	Rt	Lt	
Knee flexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Knee extension			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Ankle dorsiflexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Ankle plantar flexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Ankle inversion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Ankle eversion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Great toe dorsiflexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Great toe plantar flexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Deep tendon reflex	Rt	Lt	
Biceps			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Triceps			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Brachioradialis			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Knee			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Ankle			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening