

ภาคผนวก 3
แนวทางกำกับการใช้ยา บัญชี จ(2)

แนวทางกำกับการใช้ยา Infliximab
ข้อบ่งใช้โรคโครห์น (Crohn's disease) ที่รักษาด้วยยาพื้นฐานไม่ได้

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Infliximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 12 เดือน) และครั้งต่อไปทุก ๆ 12 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางที่พร้อมจะดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์โรคทางเดินอาหาร หรือสาขากุมารเวชศาสตร์โรคทางเดินอาหารและตับ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์ขออนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา Infliximab ในผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรค Crohn's disease โดยต้องมีครบทุกข้อดังต่อไปนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Crohn's disease ตามเกณฑ์ครบทุกข้อดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 มีอาการเข้าได้กับโรค Crohn's disease หรือมีอาการลำไส้อักเสบเรื้อรัง ได้แก่ อาการปวดท้อง ถ่ายเหลว หรือถ่ายเป็นเลือด
 - 4.2.2 มีแผลในลำไส้ และมีผลทางพยาธิที่เข้าได้กับโรค Crohn's disease
 - 4.2.3 มีการตรวจค้นเพื่อแยกโรคสาเหตุอื่น ๆ เช่น วัณโรค โรคติดเชื้อในลำไส้ โรคลำไส้อื่น ๆ
- 4.3 ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
 - 4.3.1 มีภาวะแทรกซ้อนของโรค ได้แก่ ลำไส้ทะลุ ลำไส้ตีบ หรือ fistula
 - 4.3.2 มีภาวะการอักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก activity score (CDAI) มากกว่าหรือเท่ากับ 220 คะแนน หรือ Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score มากกว่าหรือเท่ากับ 30 คะแนน และ ได้รับการรักษาด้วย steroid ร่วมกับ immunomodulators แล้ว และไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

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

- 4.3.2.1 steroids-refractory disease ได้แก่ อาการอักเสบหลังจากได้ Prednisolone อย่างน้อย 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในเด็ก) หรือ เทียบเท่า มานานกว่า 4 สัปดาห์ โดยค่า CDAI ลดลงน้อยกว่า 100 คะแนน ในผู้ใหญ่ หรือ ค่า PCDAI ลดลงน้อยกว่า 12.5 คะแนน ในเด็ก
- 4.3.2.2 steroid dependent disease ได้แก่ อาการลำไส้อักเสบที่ไม่สามารถลด Prednisolone ให้ต่ำกว่า 10 มิลลิกรัม/วัน หรือ 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ในเด็ก) หรือเทียบเท่า แม้ได้รับยา immunomodulators ในขนาดที่เหมาะสมร่วมด้วยอย่างน้อย 3 เดือน
- 4.3.2.3 immunomodulators non-response disease ได้แก่ มีอาการอักเสบกลับเป็นซ้ำ คือ ค่า CDAI มากกว่า 150 คะแนน หรือ เพิ่มขึ้นกว่าเดิมมากกว่า 100 คะแนน ในผู้ใหญ่ หรือ ค่า PCDAI มากกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนน ในเด็ก ทั้ง ๆ ที่ได้รับยา immunomodulators ในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 3 เดือน
- 4.3.2.4 intolerant ต่อยา มีผลข้างเคียงของยา corticosteroid หรือ immunomodulators ระดับความรุนแรง 3 ถึง 4 คือมีผลกระทบต่อสุขภาพหรือการทำงานของอวัยวะ อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งผลข้างเคียงของยาต่อการเจริญเติบโตของเด็กต่ำกว่ามาตรฐาน (height for age)

คำแนะนำ

ขนาดยา immunomodulators ที่เหมาะสม

- Azathioprine 2.0-2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในเด็ก และ 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในผู้ใหญ่
- 6-Mercaptopurine 1-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
- Methotrexate 15 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายที่หน่วยเป็นตารางเมตร ในเด็ก (ขนาดยาสูงสุดในเด็ก และขนาดยาในผู้ใหญ่ 25 มิลลิกรัม/สัปดาห์)

หมายเหตุ: ขนาดยา Azathioprine เป็นขนาดยาที่อ้างอิงการใช้ในคนไทย

4.4 ผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้าม ดังต่อไปนี้

- 4.4.1 แพ้ยา Infliximab รุนแรง หรือแพ้ส่วนประกอบที่เป็น murine protein
- 4.4.2 ต้องไม่มีการติดเชื้อ รวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซากที่ไม่ได้รับการรักษาหรือควบคุมอย่างเหมาะสม
- 4.4.3 โรคติดเชื้อ HIV ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส หรือยังควบคุมไม่ได้
- 4.4.4 อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์ (ยกเว้นแพทย์ผู้รักษามีความเห็นว่ายาระยะที่ได้รับจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น)
- 4.4.5 อยู่ในระหว่างให้นมบุตร (ยกเว้นแพทย์ผู้รักษามีความเห็นว่ายาระยะที่ได้รับจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น)
- 4.4.6 มีภาวะหัวใจล้มเหลว New York Heart Association function class III, IV
- 4.4.7 มีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการใช้ยา เช่น ตับแข็งรุนแรง (decompensated cirrhosis) เป็นต้น
- 4.4.8 มีประวัติ demyelinating disease
- 4.4.9 โรคมะเร็งที่ยังอยู่ในระหว่างการรักษาหรือรักษาไม่หายขาด (ยกเว้น basal cell carcinoma)

4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด^{††}

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ (2)

5. ขนาดยาที่แนะนำ

- 5.1 ขนาดยา Infliximab ที่แนะนำตาม actual body weight คือ 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยผสมใน normal saline และให้ยาเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 60-120 นาที
- 5.2 การให้ยา Infliximab แนะนำให้เริ่มยาขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่สัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 6 และหลังจากนั้นทุก 8 สัปดาห์

หมายเหตุ

1) หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (primary non-response) โดยการประเมินอาการ (ค่า CDAI ลดลงน้อยกว่า 100 คะแนน หรือ PCDAI ลดลงน้อยกว่า 12.5 คะแนนในเด็ก) และ ยังตรวจพบ inflammatory markers ที่ระยะเวลา 12-14 สัปดาห์ แพทย์ผู้ทำการรักษา อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา เป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วประเมินที่ 8 สัปดาห์หลังเพิ่มขนาดยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีสามารถให้ยาต่อเนื่อง ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ก็ให้หยุดยา

2) ในกรณีที่ประสิทธิภาพของ Infliximab ลดลงระหว่างการใช้ยา (Loss of response) ให้แพทย์ผู้ทำการรักษา ประเมินสาเหตุของอาการ หากเกิดจากโรค Crohn's disease ให้พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วประเมินที่ 8 สัปดาห์หลังเพิ่มขนาดยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีสามารถให้ยาต่อเนื่องในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ก็ให้หยุดยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

- 6.1 **ด้านประสิทธิผลของการรักษา** โดย ประเมินอาการ การตรวจร่างกาย ทุก 2-3 เดือน และส่องกล้อง และบันทึกในเวชระเบียน อย่างน้อยทุก 12 เดือน

หมายเหตุ

ผู้ป่วย Crohn's disease ตอบสนองต่อยา หมายถึง ค่า CDAI น้อยกว่า 150 คะแนนหรือ ลดลงมากกว่า 100 คะแนนจากก่อนรักษา สำหรับผู้ป่วยเด็ก ค่า PCDAI น้อยกว่า 10 คะแนนหรือ ลดลงมากกว่า 12.5 คะแนนจากก่อนรักษา

- 6.2 **การประเมินด้านความปลอดภัย** ให้ติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา Infliximab

- 6.2.1 ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นขณะให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reaction) ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ใจสั่น ความดันต่ำ แน่นหน้าอก หายใจไม่อิ่ม
- 6.2.2 อาการแพ้ชนิดรุนแรง (life-threatening anaphylactoid reaction) ขณะให้ยา ให้ระงับการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A deficiency)
- 6.2.3 มีการประเมินการติดเชื้อวัณโรคแอบแฝง (latent tuberculosis infection) โดยการตรวจอย่างน้อยภาพถ่ายรังสีปอด อย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี และมีการติดตามอาการของการติดเชื้อวัณโรคอย่างใกล้ชิด
- 6.2.4 ติดตามและเฝ้าระวังการติดเชื้ออื่น ๆ ทุก 2-3 เดือน โดยดูอาการและสืบค้นเพิ่มเติมตามความเหมาะสม

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยาเมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ตามระบุในหมายเหตุ ข้อ 5

- 7.2 เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ไม่สามารถใช้ยาต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 complete remission หมายถึง อาการสงบ ค่า CDAI <150 คะแนนในผู้ใหญ่ หรือค่า PCDAI < 10 คะแนนในเด็ก ร่วมกับ ไม่มีแผลในลำไส้ หรือ ไม่มีการอักเสบของลำไส้ในภาพฉายรังสี (เช่น CT scan หรือ MRI) และระดับ C-reactive protein และ hemoglobin ปกติ และสามารถให้ยา immunomodulators เพื่อควบคุมการกำเริบของโรคต่อได้

คำแนะนำ

หากสามารถตรวจ fecal calprotectin ได้ ควรมีระดับ fecal calprotectin น้อยกว่า 300 µg/g ก่อนหยุดยา

- 7.5 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์
- 7.6 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)

หมายเหตุ

สามารถให้ยาครั้งแรกได้นานสูงสุด 2 ปี โดยกรณีผู้ป่วยมีอาการกลับมาเป็นซ้ำ หลังจากหยุดยา Infliximab เป็นระยะเวลา 1-2 ปี สามารถให้ยา Infliximab อีกครั้งได้ เป็นระยะเวลาไม่เกิน 3 ปี

คำอธิบายแนวท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Infliximab
 ข้อบ่งใช้โรคโครห์น (Crohn's disease) ที่รักษาด้วยยาพื้นฐานไม่ได้

การประเมินความรุนแรงของโรค Crohn's disease ในผู้ใหญ่

เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของ Crohn's disease ในผู้ใหญ่		
น้อย	ปานกลาง	มาก
เทียบเท่ากับ CDAI คะแนน 150-220	เทียบเท่ากับ CDAI คะแนน 220-450	เทียบเท่ากับ CDAI คะแนน > 450
เช่นสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้ตามปกติ, กินอาหารและดื่มน้ำได้ปกติ, น้ำหนักหนักตัวลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10, ไม่มีลักษณะของการอุดตันของทางเดินอาหาร, ไม่มีไข้, ไม่มีการขาดน้ำ, ไม่มีก้อนในท้องและไม่มีการกดเจ็บ ค่า CRP มักจะสูงกว่าขอบบนของค่าปกติ	เช่นมีอาการอาเจียนเป็นๆหายๆ หรือน้ำหนักหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 10, ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบโรคที่มีความรุนแรงน้อยหรือมีก้อนกดเจ็บไม่มีการอุดตันของทางเดินอาหารอย่างชัดเจน ค่า CRP สูงกว่าขอบบนของค่าปกติ	เช่นน้ำหนักลดอย่างมาก (BMI < 18 kg m ²), หรือมีการอุดตันของทางเดินอาหารหรือมีฝีในช่องท้องไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบเข็มงวด ค่า CRP สูง

อ้างอิง: Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104:465-83; quiz 4, 84.

การประเมินความรุนแรงของโรคในเด็ก
โดยใช้ Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) Score

ปัจจัย	คะแนน
ปวดท้อง	
ไม่มี	0
ปวดท้องเล็กน้อย (ปวดช่วงสั้น ๆ ไม่กระทบกิจวัตรประจำวัน)	5
ปานกลาง / รุนแรง (ปวดบ่อยหรือปวดนานกระทบกิจวัตรประจำวัน)	10
อุจจาระ (ต่อวัน)	
ถ่ายอุจจาระเนื้อหรือน้ำ 1 ครั้งต่อวัน	0
ถ่ายอุจจาระเหลว 2-5 ครั้งต่อวัน / ถ่ายมีเลือดปนเล็กน้อย 2 ครั้งขึ้นไป	5
ถ่ายอุจจาระมีเลือดมาก / ถ่ายเหลวมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ครั้งต่อวัน / ถ่ายกลางคืน	10
การทำกิจวัตรประจำวัน	
ปกติ	0
ลดลงบ้าง	5
ลดลงมาก	10
การตรวจทางหน้าท้อง	
กดเจ็บ ไม่มีก้อน	0
กดเจ็บ หรือมีก้อนโดยไม่เจ็บ	5
กดเจ็บ พบ guarding มีก้อนชัดเจน	10
รอยโรครอบรูทวารหนัก (perianal disease)	
ไม่มีหรือติ่งเนื้องอก (skin tag) ที่ไม่มีอาการ	0
ติ่งเนื้องอก (skin tag) ที่อักเสบ หรือ fistula ที่ไม่รุนแรง	5
Fistula ที่มีอาการไหลซึมหรือกดเจ็บหรือฝี	10
อาการนอกระบบทางเดินอาหาร (ใช้มากกว่า 38.5° C นาน 3 วันใน 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา	
ข้ออักเสบ ผื่นงูตาข่ายชั้นกลางอักเสบ (uveitis), erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)	
ไม่มี	0
1 ข้อ	5
มากกว่า 2 ข้อ	10
น้ำหนักตัว	
น้ำหนักตัวขึ้นปกติ	0
น้ำหนักตัวไม่ขึ้นหรือลดลง	5
น้ำหนักตัวลดมากกว่า 10 %	10
ความสูง	
ขณะวินิจฉัย	
ลดลงมากกว่า 1 ช่วงเปอร์เซ็นต์ไทล์	0
ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ช่วง แต่ไม่น้อยกว่า 2 ช่วงเปอร์เซ็นต์ไทล์	5
ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ช่วงเปอร์เซ็นต์ไทล์	10

ขณะติดตามการรักษา				
	Height velocity \geq -1SD			0
	Height velocity \geq - 1SD, < - 2SD			5
	Height velocity \leq -2SD			10
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
Hematocrit (%)				
อายุ \leq 10 ปี: $>$ 33	หญิงอายุ 11-19 ปี: \geq 34	ชายอายุ 11-14 ปี: \geq 35	ชายอายุ 15-19: \geq 37	0
อายุ \leq 10 ปี: 28-32	หญิงอายุ 11-19 ปี: 29-33	ชายอายุ 11-14 ปี: 30-34	ชายอายุ 15-19: 32-36	2.5
อายุ \leq 10 ปี: $<$ 28	หญิงอายุ 11-19 ปี: $<$ 29	ชายอายุ 11-14 ปี: $<$ 30	ชายอายุ 15-19: $<$ 32	5
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (มม./ชั่วโมง)				
	$<$ 20			0
	20-50			2.5
	$>$ 50			5
อัลบูมิน (กรัม/ลิตร)				
	\geq 35			0
	31-34			5
	\leq 30			10

การแปลผล

คะแนน $<$ 10 โรคสงบ

คะแนน 10-30 โรครุนแรงเล็กน้อย

คะแนน $>$ 30 โรครุนแรงปานกลางถึงรุนแรง

อ้างอิง: Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a Pediatric Crohn's disease Activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:439-7.

แนวทางการกำกับการใช้ยา Infliximab
ข้อบ่งใช้โรค ulcerative colitis ในเด็กที่รักษาด้วยยาพื้นฐานไม่ได้

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1. ขออนุมัติการใช้ยา Infliximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2. กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 12 เดือน) และครั้งต่อไปทุก ๆ 12 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางที่พร้อมจะดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรืออนุมัติบัตรจากแพทยสภาในสาขากุมารเวชศาสตร์โรคทางเดินอาหารและตับหรือสาขาอายุรศาสตร์โรคทางเดินอาหาร ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์ขออนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา Infliximab ในโรค ulcerative colitis โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 4.2 เด็กอายุ 6-18 ปี
- 4.3 มีอาการและลักษณะการส่องกล้องและพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับโรค ulcerative colitis
- 4.4 ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก โดยมี Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) score มากกว่าหรือเท่ากับ 35 คะแนน
- 4.5 ผู้ป่วยต้องเคยใช้และไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน (ได้แก่ corticosteroids Aminosalicylates และ immunomodulators) โดยผู้ป่วยต้องมีลักษณะ ตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.5.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ corticosteroids หรือ steroids-refractory disease มี PUCAI score ลดลง น้อยกว่า 20 คะแนน หลังจากได้รับยา Aminosalicylates (5-ASA) ขนาดเต็มที่ ร่วมกับได้รับยา Prednisolone ขนาดยาอย่างน้อย 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (สูงสุด 60 มิลลิกรัม/วัน) หรือเทียบเท่ามานานกว่า 4 สัปดาห์
 - 4.5.2 ผู้ป่วยที่ต้องพึ่งพา corticosteroids (steroid dependent disease) หรือไม่สามารถลดขนาดยา Prednisolone ให้ต่ำกว่า 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือเทียบเท่า แม้ได้รับยา Aminosalicylates ขนาดเต็มที่ ร่วมกับยา immunomodulators ในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 3 เดือน
 - 4.5.3 immunomodulators non-response disease ได้แก่ มีอาการอักเสบกลับเป็นซ้ำ คือ ค่า PUCAI มากกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนน ทั้ง ๆ ที่ได้รับ Aminosalicylates ร่วมกับยา immunomodulators ในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 3 เดือน
 - 4.5.4 intolerant ต่อยา มีผลข้างเคียงของยา corticosteroid หรือ immunomodulators ระดับความรุนแรง 3 ถึง 4 คือมีผลกระทบต่อสุขภาพหรือการทำงานของอวัยวะอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งผลข้างเคียงของยาต่อการเจริญเติบโตของเด็กต่ำกว่ามาตรฐาน (height for age)

หมายเหตุ

1. คำแนะนำขนาดยาที่เหมาะสม

- Aminosalicylates
 - Mesalazine 60-80 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สูงสุด 4 กรัม/วัน
 - Sulfasalazine 60-80 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สูงสุด 4 กรัม/วัน
- Immunomodulators
 - Azathioprine 2.0-2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
 - 6-Mercaptopurine 1-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

2. ในกรณีที่ใช้ยาแล้วโรคสงบ และแพทย์สั่งหยุดการใช้ยาไปแล้ว ต่อมาเกิดการกำเริบของอาการของโรค ให้แพทย์สามารถพิจารณาเริ่มยาใหม่ได้

4.6 ผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้าม ดังต่อไปนี้

- 4.6.1 แพ้ยา Infliximab รุนแรง หรือแพ้ส่วนประกอบที่เป็น murine protein
- 4.6.2 ต้องไม่มีการติดเชื้อ รวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซาก ที่ไม่ได้รับการรักษาหรือควบคุมอย่างเหมาะสม
- 4.6.3 โรคติดเชื้อ HIV ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส หรือยังควบคุมไม่ได้
- 4.6.4 อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์ (ยกเว้นแพทย์ผู้รักษามีความเห็นว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น)
- 4.6.5 อยู่ในระหว่างให้นมบุตร (ยกเว้นแพทย์ผู้รักษามีความเห็นว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น)
- 4.6.6 มีภาวะหัวใจล้มเหลว New York Heart Association function class III, IV
- 4.6.7 มีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการใช้ยา เช่น ตับแข็งรุนแรง (decompensated cirrhosis) เป็นต้น
- 4.6.7 มีประวัติ demyelinating disease
- 4.6.8 โรคมะเร็งที่ยังอยู่ในระหว่างการรักษาหรือรักษาไม่หายขาด (ยกเว้น basal cell carcinoma)

4.7 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด^{††}

5. ขนาดยาที่แนะนำ

- 5.1 ขนาดยา Infliximab ที่แนะนำตาม actual body weight คือ 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยผสมใน normal saline และให้ยาเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 60-120 นาที
- 5.2 การให้ยา Infliximab แนะนำให้เริ่มยาขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่สัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 6 และหลังจากนั้นทุก 8 สัปดาห์
- 5.3 ควรพิจารณาใช้ Infliximab ร่วมกับ immunomodulator เพื่อลดการเกิดภูมิต้านทานต่อยา

หมายเหตุ

1) หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (primary non-response) โดยการประเมินอาการ (ค่า PUCAI ลดลงน้อยกว่า 20 คะแนน) และยังตรวจพบ inflammatory markers ที่ระยะเวลา 12-14 สัปดาห์ แพทย์ผู้ทำการรักษา อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วประเมินที่ 8 สัปดาห์หลังเพิ่มขนาดยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดี สามารถให้ยาต่อเนื่อง ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยมากกว่า

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ (2)

2) ในกรณีที่ประสิทธิภาพของ Infliximab ลดลงระหว่างการให้ยา (loss of response) ให้แพทย์ผู้ทำการรักษา ประเมินหาสาเหตุของอาการ หากเกิดจากโรค ulcerative colitis พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วประเมินที่ 8 สัปดาห์หลังเพิ่มขนาดยา หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยมากกว่า

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

โดยประเมินอาการ การตรวจร่างกาย ทุก 2-3 เดือน และส่องกล้องและบันทึกในเวชระเบียนอย่างน้อยทุก 12 เดือน

หมายเหตุ ผู้ป่วย UC ตอบสนองต่อยา หมายถึง ค่า PUCAI น้อยกว่า 10 คะแนน หรือลดลงมากกว่า 20 คะแนนจากก่อนรักษา

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา Infliximab

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

6.2.2 อาการแพ้ชนิดรุนแรง (life-threatening anaphylactoid reaction) ขณะให้ยา ให้ระงับการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A deficiency)

6.2.3 มีการประเมินการติดเชื้อวัณโรคแอบแฝง (latent tuberculosis infection) โดยการตรวจอย่างน้อยภาพถ่ายรังสีปอด อย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี และมีการติดตามอาการของการติดเชื้อวัณโรคอย่างใกล้ชิด

6.2.4 ติดตามและเฝ้าระวังการติดเชื้ออื่น ๆ ทุก 2-3 เดือน โดยดูอาการและสืบค้นเพิ่มเติมตามความเหมาะสม

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยาเมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

7.1 โรคสงบ* ร่วมกับแพทย์เห็นสมควรว่าหยุดยาได้

7.2 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ตามระบุในหมายเหตุ ข้อ 5 ของขนาดยาที่แนะนำ

7.3 เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ไม่สามารถให้ยาต่อได้

7.4 ผู้ป่วยปฏิเสธการให้ยา

7.5 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

7.6 ผู้ป่วยมีข้อห้ามการให้ยา Infliximab ตามข้อ 4.6

หมายเหตุ สำหรับข้อห้ามบางประการ เช่น การติดเชื้อ ให้หยุดการรักษาด้วยยา Infliximab ชั่วคราวจนกว่าอาการติดเชื้อจะดีขึ้น หรือ กรณีการตั้งครรภ์และการให้นมบุตรที่แพทย์พิจารณาให้หยุดยาชั่วคราว โดยในกรณีดังกล่าว ผู้ป่วยสามารถกลับมาให้ยา Infliximab ได้อีกครั้ง ตามข้อบ่งชี้

* เกณฑ์การวินิจฉัยโรคสงบ หมายถึง ค่า PUCAI น้อยกว่า 10 คะแนนร่วมกับ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ไม่พบแผลหรือการอักเสบของลำไส้ใหญ่ และผลการตรวจ C-reactive protein และ hemoglobin ปกติ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 ปี และผู้ป่วยสามารถใช้ยาในกลุ่ม aminosalicylates และ/หรือ immunomodulator เพื่อควบคุมการกำเริบของโรคต่อไป

คำอธิบายแบบท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Infliximab
 ข้อบ่งใช้ ulcerative colitis ในเด็กที่รักษาด้วยยาพื้นฐานไม่ได้

Pediatric Ulcerative colitis Activity Index (PUCAI)

ลักษณะทางคลินิก	คะแนน
ปวดท้อง	
ไม่มี	0
ปวดเล็กน้อย	5
ปวดชัดเจน	10
ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด	
ไม่มี	0
ปริมาณเล็กน้อยและไม่บ่อย	10
ปริมาณเลือดเล็กน้อยแต่บ่อย	20
ปริมาณมาก (มากกว่าร้อยละ 50 ของอุจจาระ)	30
ลักษณะอุจจาระโดยส่วนใหญ่	
เป็นเนื้อปกติ	0
เหลวเล็กน้อย	5
เหลวชัดเจน	10
จำนวนครั้งของอุจจาระใน 24 ชั่วโมง	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
ถ่ายอุจจาระตอนกลางคืนหลังจากนอนหลับแล้ว	
ไม่มี	0
มี	10
การทำกิจกรรมของผู้ป่วย	
ปกติ	0
ลดลงบ้าง	5
ลดลงอย่างมาก	10

อ้างอิง: Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. Gastroenterology 2007;133:423-32.