

แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab
ข้อบ่งใช้ โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์
(Refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1. เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วย chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) ที่สำคัญ ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจ nerve conduction study และ electromyography รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2. มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือ กุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Rituximab ในโรค CIDP โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) [†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา Human normal immunoglobulin, intravenous (IVIG) ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
 - 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
 - 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา Rituximab
- 4.3 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CIDP associated with malignancy
- 4.4 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CIDP โดยมีลักษณะครบทุกข้อดังต่อไปนี้
 - 4.4.1 มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและ/หรือสูญเสียความรู้สึกเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ หรือมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว ในระยะเวลามากกว่า 2 เดือน
 - 4.4.2 Tendon reflexes มีค่า 0 ถึง 1+
 - 4.4.3 พบลักษณะตาม electrodiagnostic criteria อย่างน้อย 1 ข้อ

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

- 1) Motor distal latency ยาวขึ้น $\geq 50\%$ ของ upper normal limits (ULN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
 - 2) Motor conduction velocity ช้าลง $\geq 30\%$ ของ lower normal limits (LLN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
 - 3) F-wave latency ยาวขึ้น $\geq 30\%$ ของ ULN (distal CMAP amplitude มากกว่า 80% ของ LLN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น หรือ F-wave latency ยาวขึ้น $\geq 50\%$ (distal CMAP amplitude น้อยกว่า 80% ของ LLN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
 - 4) ไม่พบ F-wave ในขณะที่ amplitude $\geq 20\%$ ของ LLN ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
 - 5) Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
 - 6) Abnormal temporal dispersion ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
 - 7) Distal CMAP duration เพิ่มขึ้นในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้นและมีลักษณะ demyelination อย่างน้อยอีกเส้น
- 4.4.4 พบลักษณะทางคลินิกที่สนับสนุนการวินิจฉัย (supportive criteria) อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่
- 1) Cerebrospinal fluid (CSF) analysis พบปริมาณของโปรตีนเพิ่มขึ้น โดยพบ leukocyte count น้อยกว่า 10 cells/mm^3
 - 2) ตรวจ MRI พบ enhancement ของ cauda equine หรือรากประสาท
 - 3) พบความผิดปกติของเส้นประสาทรับรู้ที่เข้าได้กับโรคอย่างน้อย 1 เส้น
 - เส้นประสาท sural ปกติโดยที่เส้นประสาท median หรือ radial ผิดปกติ
 - Conduction velocity $< 80\%$ ของค่าปกติ
 - การตรวจ somatosensory evoked potentials ผิดปกติ โดยที่ไม่ได้เกิดจากโรคระบบประสาทส่วนกลาง
 - 4) พบการตอบสนองที่ดีต่อการใช้ยาปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory treatment)*
 - 5) ผลการตรวจ nerve biopsy พบหลักฐานชัดเจนของภาวะ demyelination และ/หรือ remyelination โดยการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน หรือ การตรวจวิเคราะห์เส้นใยประสาท (teased fibre analysis)
- 4.5 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย steroid ตามมาตรฐานแล้วไม่สามารถทำให้เกิดภาวะโรคสงบ (remission) หรือยังคงมีอาการกำเริบของโรค (relapse / recurrent) หรือมีอาการของโรคมากขึ้น (progression) ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
- 4.5.1 ได้รับยาเป็นเวลา 1 เดือน และมี Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) score ≥ 6 (รายละเอียดตามแนบท้าย) หรือ
 - 4.5.2 ได้รับยาเป็นเวลา 3 เดือน และมี INCAT score ≥ 2
 - 4.5.3 ผู้ป่วยมีข้อห้าม หรือผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม steroids หรือยากดภูมิชนิดอื่น
- 4.4 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

* กรณีที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยในข้อนี้ ผู้ป่วยต้องมีการกลับเป็นใหม่หรือกำเริบของโรคและเข้าได้กับเกณฑ์ข้อ 4.4 จึงจะอนุมัติให้ยา IVIG ได้

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายบัญชี จ(2)

หมายเหตุ

- 1). การรักษาด้วย Steroid ตามมาตรฐาน หมายถึง
 - 1.1) รับประทาน Oral Prednisolone (1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรืออย่างน้อย 60 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ
 - 1.2) รับประทาน Intravenous pulse-methylprednisone (IVMP) 1 กรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3-5 วัน แล้วให้ Intravenous pulse-methylprednisone (IVMP) 1 กรัม สัปดาห์ละครั้ง โดยอาจมีการใช้ร่วมกับการได้รับยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs)
- 2). สำหรับขนาดยาในเด็ก ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทางด้านกุมารประสาทวิทยา
- 3). ผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่ม steroid หรือ ยากดภูมิชนิดอื่นจนเป็นเหตุให้ไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ ได้แก่ “มีผลข้างเคียงที่รุนแรงในระดับ grade 3 หรือ 4 จากการใช้ corticosteroid หรือ corticosteroid ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา Rituximab ใน induction therapy โดยมีขนาดยาและวิธีการให้ยาตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

- 5.1. ให้ยา Rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัม เป็นจำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ หลังจากนั้น ให้ maintenance therapy ที่ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน
- 5.2. ให้ยา Rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง เป็นจำนวน 4 ครั้ง ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น ให้ maintenance therapy ที่ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา Rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา Rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิภาพของการรักษา

ให้ประเมินผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับยาครั้งแรก หลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 3 เดือน โดยประเมินจาก INCAT score คงที่ หรือ ลดลงอย่างน้อย 1 คะแนน เมื่อเทียบกับ baseline ภายใน 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- 6.2.3 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาทดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Rituximab
- 6.2.4 ระหว่างการให้ยา Rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Rituximab จนไม่สามารถใช้ยา Rituximab ต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)
- 7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.6 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

คำอธิบายแนวท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab
ข้อบ่งใช้ โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์
(Refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Disability Scale

Arm disability

- 0 No upper limb problems
- 1 Symptoms, in one or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handing small coins
- 2 Symptoms, in one arm or both arms, affecting but not preventing any of the above mentioned functions
- 3 Symptoms, in one arm or both arms, preventing one or two of the above mentioned functions
- 4 Symptoms, in one arm or both arms, preventing three or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible
- 5 Inability to use either arm for any purposeful movement

Leg disability

- 0 Walking not affected
- 1 Walking affected, but walks independently outdoors
- 2 Usually uses unilateral support (stick, single crutch, one arm) to walk outdoors
- 3 Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, two arms) to walk outdoors
- 4 Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help
- 5 Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

*****Overall disability results from sum of arm and leg disability scores*****

แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab
ข้อบ่งใช้ โรคมัยแอสติเนียเกรวิสที่รุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์
(severe myasthenia gravis)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยโรค myasthenia gravis (MG) ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจ tensilon test หรือ neostigmine test , การนำกระแสไฟฟ้าระหว่างรอยต่อเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (repetitive nerve stimulation (RNS) และ/หรือ single fiber electromyography (SFEMG) และการตรวจหา acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) หรือ muscle specific receptor tyrosine kinase antibody (MuSK antibody) รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือ กุมารประสาทวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Rituximab ในโรค myasthenia gravis (MG) โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา Human normal immunoglobulin, intravenous (IVIG) ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
 - 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
 - 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา Rituximab
- 4.3 ผู้ป่วยเป็น generalized myasthenia gravis หรือ bulbar myasthenia gravis หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย และ/หรือ กล้ามเนื้อที่ใช้ในการพูด การกลืน และการหายใจที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน คือ ไม่สามารถทำให้โรคสงบ (remission) หรือไม่สามารถลดการกำเริบของโรค (exacerbation) หรือไม่สามารถป้องกันการดำเนินโรคไปสู่ภาวะวิกฤติ (myasthenia crisis) ของโรคได้ โดยมีการยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติมที่ผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่าง ดังต่อไปนี้

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

- 4.3.1 Abnormal tensilon test หรือ neostigmine test ที่จะต้องมี objective differences ก่อนและหลัง
- 4.3.2 Abnormal repetitive nerve stimulation (RNS) และ/หรือ Abnormal single fiber electromyography (SFEMG)
- 4.3.3 Positive acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) หรือ muscle specific receptor tyrosine kinase antibody (MuSK antibody)
- 4.4 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หรือมีข้อห้ามใช้อย่างสมบูรณ์ ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
- 4.4.1 รักษาด้วยยา Prednisolone (อย่างน้อย 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) เช่น Azathioprine (2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) และ/หรือ thymectomy (เฉพาะกรณีที่ AChR-Ab positive) แล้วยังไม่สามารถควบคุมโรคได้* หลังจากได้รับยาเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน
- 4.4.2 ผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงจากการใช้ยา Prednisolone หรือยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) และผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่โรคจะดำเนินไปถึงจุดวิกฤติ และมีความเสี่ยงถึงชีวิตในภาวะวิกฤติ เช่น
- มีภาวะ ตับอักเสบค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มมากกว่า 5 เท่า
 - มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 3000 cells/ul หรือ มีปริมาณนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1000 cells/ul
 - มีอาการแพ้ยา เช่น ผื่นแพ้ยา จากยา Azathioprine หรือมีภาวะอื่นที่ไม่สามารถใช้ Prednisolone เช่น มีภาวะน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ กระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหินจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ
- 4.4.3 ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาด้วยวิธี thymectomy ได้ ซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยยา Prednisolone ร่วมกับยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) แล้วยังไม่สามารถควบคุมของโรคได้ โดยทั้งนี้ได้มีการพิจารณาเรื่อง thymectomy อย่างเต็มที่ก่อนแล้ว
- 4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา Rituximab โดยมีขนาดยาและวิธีการให้ยาตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

- 5.1 ให้ยา Rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้งติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ maintenance therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ทุก 6 เดือน
- 5.2 ให้ยา Rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง โดยบริหารยาห่างกัน 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ maintenance therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ต่อทุก 6 เดือน

* ยังคงมีอาการอ่อนแรงของแขนขา หรือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการหายใจ หรือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อช่วยการพูดการกลืน

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา Rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา Rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมิน clinical status โดยใช้ The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification เปรียบเทียบก่อนและหลังใช้ยา (รายละเอียดตามแนบท้าย) หรือประเมินโดยใช้ The myasthenic muscle score (MMS) ทุก 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- 6.2.3 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาทดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Rituximab
- 6.2.4 ระหว่างการให้ยา Rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Rituximab จนไม่สามารถใช้ยา Rituximab ต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)
- 7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.6 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

คำอธิบายแนวท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab ข้อบ่งใช้ โรคภัยแอสตีเนียเกรวิสที่รุนแรง
และไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ (severe myasthenia gravis)

Myasthenia Gravis foundation of America clinical classification

Class I	Any ocular muscle weakness May have weakness of eye closure All other muscle strength is normal
Class II	Mild weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IIa	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIb	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both
Class III	Moderate weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IIIa	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIIb	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both
Class IV	Severe weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IVa	Predominantly affecting limb and/or axial muscles May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IVb	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both
Class V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

Weakness class is assessed according to the most severely affected muscle or muscle group at the patient's maximum severity.

อ้างอิง: Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23. doi:10.1212/wnl.55.1.16

The myasthenic muscle score (MMS)

Maintain upper limbs horizontally out-stretched		
1 point per 10 sec	Maximum 15	
	Minimum 0	
Maintain lower limbs above bed plane, while lying on back		
1 point per 5 sec	Maximum 15	
	Minimum 0	
Raise head above bed plane, while lying on back		
Against resistance	10	
Without resistance	5	
Impossible	0	
Sit up from lying position		
Without help of hands	10	
Impossible	0	
Extrinsic ocular musculature		
Normal	10	
Ptosis	5	
Double vision	0	
Eyelid occlusion		
Complete	10	
Incomplete with corneal covering	5	
Incomplete without corneal covering	0	
Chewing		
Normal	10	
Weak	5	
Impossible	0	
Swallowing		
Normal	10	
Impaired without aspiration	5	
Impaired with aspiration	0	
Speech		
Normal	10	
Nasal	5	
Slurred	0	

แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab
ข้อบ่งใช้ โรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1. ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2. กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้อย่างน้อย 1 ครั้ง และขออนุมัติครั้งต่อไปพร้อมบันทึกผลการตรวจร่างกาย modified Rankin Scale (mRS) score ที่ 6 เดือน และ 12 เดือนก่อนการใช้ยา หากจำเป็นต้องให้ต่อเนื่องมากกว่า 12 เดือน ให้กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาใหม่

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1. เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis) ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันโรค ได้แก่ การตรวจหาแอนติบอดีโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันจากเลือดหรือน้ำไขสันหลัง หรือการตรวจเซลล์ในน้ำไขสันหลัง หรือระดับโปรตีนในน้ำไขสันหลัง หรือการตรวจภาพถ่ายสมอง ได้แก่ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2. มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือ กุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Rituximab ในโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis) โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) [†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา Human normal immunoglobulin, intravenous (IVIG) ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
 - 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
 - 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา Rituximab
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรค autoimmune encephalitis โดยมีเกณฑ์ครบทั้ง 2 ข้อดังนี้

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

- 4.3.1 มีอาการทางระบบประสาทน้อยกว่า 3 เดือน (ความผิดปกติด้านความจำ ชัก อาการทางจิตหรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนไหวของใบหน้าหรือแขนขาผิดปกติ) และมี modified Rankin Scale (mRS) score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป
- 4.3.2 ต้องไม่เกิดจากสาเหตุดังต่อไปนี้
 - 4.3.2.1 มีภาวะติดเชื้อ
 - 4.3.2.2 ได้รับยาหรือสารเคมีหรือสารพิษที่ทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท
- 4.4 มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันอย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่
 - 4.4.1 การตรวจเลือดหรือน้ำไขสันหลังเป็นผลบวกต่อแอนติบอดีโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกัน
 - 4.4.2 การตรวจภาพถ่ายสมองได้แก่ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เข้าได้กับสมองอักเสบ หรือการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองที่พบคลื่นชักหรือคลื่นสมองแบบช้า (slow wave) ที่สมองส่วน temporal lobe
 - 4.4.3 ตรวจพบเซลล์ในน้ำไขสันหลังมากกว่า 5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือมีระดับโปรตีนในน้ำไขสันหลังมากกว่า 45 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 4.5 ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้) ได้แก่
 - 4.5.1 การให้ยาในกลุ่ม steroid ปริมาณสูง คือ methylprednisone ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือ 1000 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 3-5 วัน หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา
 - 4.5.2 การได้รับยา IVIG ขนาด 2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการรับไว้ในโรงพยาบาล 1 ครั้ง แบ่งให้ 5 วัน
 - 4.5.3 การเปลี่ยนถ่ายเลือดและน้ำเหลือง (plasma exchange) 5 รอบการรักษา
 - 4.5.4 ไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) ตามระยะเวลาการรักษาที่กำหนดอย่างน้อย 1 ชนิด หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา เช่น
 - Azathioprine ขนาด 1-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (6 เดือน)
 - Mycophenolate ขนาด 1,000-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน (3 เดือน)
 - Cyclophosphamide ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยหน่วยเป็นตารางเมตร (1 ครั้ง)
- 4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา Rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง เป็นจำนวน 4 ครั้ง หรือ 1,000 มิลลิกรัม เป็นจำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ และหากจำเป็นสามารถให้ยาในเดือนที่ 6 จำนวน 1 ครั้งและ/หรือเดือนที่ 12 เพิ่มอีก 1 ครั้ง ในขนาด 1000 มิลลิกรัม

สำหรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็กให้เป็นไปตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางด้านกุมารประสาทวิทยา

หมายเหตุ ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้อีกครั้ง หมายถึง มีผลการตรวจร่างกาย mRS score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การให้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา Rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา Rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1. การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมิน modified Rankin Scale (mRS) (รายละเอียดตามแนบท้าย) ที่ 6 และ 12 เดือน ก่อนใช้ยาครั้งสุดท้าย

6.2. การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- 6.2.3 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาทดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Rituximab
- 6.2.4 ระหว่างการให้ยา Rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Rituximab จนไม่สามารถใช้ยา Rituximab ต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.5 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

คำอธิบายแนวท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab
 ข้อบ่งใช้ โรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis)

modified Rankin Scale (mRS)

Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

อ้างอิง: van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-607. doi:10.1161/01.str.19.5.604

แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab

ข้อบ่งใช้ โรค autoimmune myositis ชนิด necrotizing autoimmune myopathy (NAM)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงมากที่มีภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว ซึ่งพิจารณาจากการต้องการช่วยหายใจ รวมถึงการมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิต ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงปานกลาง ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.3 กรอบแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1. เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy เช่น สามารถตรวจหรือส่งตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ (muscle biopsy) ตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้า (Electromyography หรือ EMG) ตรวจวัดระดับ เอ็มไอซ์กล้ามเนื้อ creatinine kinase (CK) การตรวจหรือส่งตรวจแอนติบอดีของโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (Myositis related antibody) รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2. มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Rituximab ในโรคกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา Human normal immunoglobulin, intravenous (IVIG) ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
 - 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
 - 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา Rituximab

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

- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy โดยมีอาการเข้าได้กับตัวโรค มีระดับ serum CK สูงกว่าปกติ และมีผลตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อหรือผลการตรวจแอนติบอดีที่เข้าได้กับโรค
- 4.4 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือมีข้อห้ามในการให้ high dose steroid และ/หรือยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) โดยเป็นไปตามเกณฑ์ข้อ 4.5.1 หรือ 4.5.2 ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้
- 4.4.1 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงมากที่มีภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว โดยเป็นไปตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง อย่างน้อย 1 ข้อ
- กรณีมีอาการรุนแรงมากซึ่งพิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อช่วยหายใจอ่อนแรงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (ทั้งชนิด invasive หรือ non-invasive) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อได้รับยา high dose steroid หรือ IVIG แล้วไม่สามารถหยุดเครื่องช่วยหายใจหรือหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจได้ ภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา
 - ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา Prednisolone ได้แก่ มีภาวะน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ กระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหินจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ หรือข้อห้ามในการใช้ยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) เช่น Azathioprine ได้แก่ มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) หรือเกิดมีภาวะพิษต่อตับ (liver toxicity) หรือตรวจพบภาวะขาด thiopurine S-methyltransferase อย่างสมบูรณ์ หรือ มีอาการแพ้ยา
- 4.4.2 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงปานกลาง โดยเป็นไปตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง อย่างน้อย 1 ข้อ
- กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงปานกลาง กล่าวคือ มีปัญหาเรื่องการกลืนลำบากต้องใส่สายยางให้อาหาร หรือมีอาการอ่อนแรงของแขนหรือขา โดยมี mRC grade น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อได้รับยา Prednisolone ขนาดที่เหมาะสม (0.50-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) และ/หรือ ยา Immunosuppressive เช่น Azathioprine (2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) หรือ Methotrexate (7.5-25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน แล้วอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่ดีขึ้น
 - ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา Prednisolone ได้แก่ มีภาวะน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ กระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหินจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ หรือข้อห้ามในการใช้ยากดภูมิชนิดอื่น (Immunosuppressive drugs) เช่น Azathioprine ได้แก่ มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) หรือเกิดมีภาวะพิษต่อตับ (liver toxicity) หรือตรวจพบภาวะขาด thiopurine S-methyltransferase อย่างสมบูรณ์ หรือมีอาการแพ้ยา
- 4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา Rituximab โดยมีขนาดยาและวิธีการให้ยา ดังนี้

5.1. กรณีการใช้สำหรับ induction therapy ตามข้อใดข้อหนึ่ง

- 5.1.1. ให้ยา Rituximab ในขนาด 750 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร แต่ไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัม ห่างกัน 2 สัปดาห์ หรือ

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการส่งยาบัญชี จ(2)

5.1.2. ให้อาหาร Rituximab ในขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็น ระยะเวลา 4 สัปดาห์

5.2. กรณีการใช้สำหรับ maintenance therapy

ให้อาหาร Rituximab ในขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง ทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา Rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา Rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1. การประเมินด้านประสิทธิภาพของการรักษา

ประเมินจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับการประเมินโดยใช้ Medical Research Council (mRC) grade for Muscle Strength (รายละเอียดตามแนบท้าย) และการตรวจวัดระดับ serum CK

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้

6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป

6.2.5 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาก่อนการติดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Rituximab

6.2.3 ระหว่างการให้ยา Rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา Rituximab จนไม่สามารถใช้ยา Rituximab ต่อได้

7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา

7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)

7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)

7.6 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

7.7 พิจารณาไม่ให้อาหารต่อเนื่อง (maintenance dose) ในกรณีดังต่อไปนี้

7.7.1 ผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรงแล้วและค่า serum CK กลับมาเป็นปกติ

7.7.2 ผู้ป่วยไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยาได้แก่ อาการอ่อนแรงไม่ดีขึ้นหลังได้รับยาในช่วง maintenance dose อย่างต่อเนื่อง 2 รอบการรักษา

คำอธิบายแนวท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab

ข้อบ่งใช้ โรค autoimmune myositis ชนิด necrotizing autoimmune myopathy (NAM)

medical Research Council (mRC) grade for Muscle Strength

Grade 0	No movement is observed
Grade 1	Only a trace or flicker of movement is seen or felt in the muscle, or fasciculation is observed
Grade 2	Movement is possible only if the resistance of gravity is removed
Grade 3	Movement against gravity is possible but not against resistance of the examiner
Grade 4	Muscle strength is reduced but muscle contraction can move joint against gravity and resistance
Grade 5	Muscle contracts normally against full resistance