



แนวทางการใช้ยา Nintedanib (Ofev®) ในผู้ป่วยโรค idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

ข้อมูลพื้นฐานของยา

Nintedanib เป็น tyrosine kinase inhibitor ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง receptor หลายชนิด คือ platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α และ β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR-1, -2 และ -3) และ fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR-1) ซึ่งมีผลยับยั้งการเกิด fibroblast proliferation และ fibroblast-myofibroblast transformation และลดการสะสมของ inflammatory cells และ collagen ด้วย

กลุ่มประชากรในการศึกษาการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วย idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) เป็นผู้ป่วยที่มี mild to moderate physiologic impairment พบว่าการใช้ nintedanib 300 mg/day และติดตามไป 52 สัปดาห์^{1,2} สามารถชะลอการลดลงของ force vital capacity (FVC) ได้ (ตารางที่ 1) ส่วนผลการรักษาอื่นๆ เช่น คุณภาพชีวิต อัตราการเสียชีวิตและการเกิด acute exacerbations มีแนวโน้มที่ดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา แต่ยังไม่แตกต่างกันกับกลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจุบันมีการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่สิ้นสุดการศึกษา INPULSIS ต่อไปเพื่อศึกษาผลของการใช้ยาในระยะยาว (INPULSIS-ON) พบว่าผลของการชะลอการลดลงของ FVC ยังคงอยู่ในช่วง 3 ปีของการติดตามต่อเนื่อง

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของ vital capacity ของการศึกษาการใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วย idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)^{1,2}

การศึกษา	การเปลี่ยนแปลงของ FVC; mean (SD)				จำนวนผู้ป่วยที่มีการลดลงของ FVC \geq 10%; n (%)		
	หน่วย	Nintedanib	Placebo	P value	Nintedanib	Placebo	P value
TOMORROW	% pred	-1.04 (9.1)	-6.0 (9.4)	<0.001	20 (23.8)	37 (44)	0.004
	ลิตร	-0.06 (0.37)	-0.23 (0.37)	0.001	NA	NA	NA
INPULSIS -1	% pred	-2.8 (6.2)	-6.0 (6.2)	<0.001	91 (29.5)	88 (43.1)	<0.001
	ลิตร	-0.095 (0.22)	-0.205 (0.22)	<0.001	NA	NA	NA
INPULSIS-2	% pred	-3.1 (6.99)	-6.2 (6.99)	<0.001	100 (30.4)	79 (36.1)	0.18
	ลิตร	-0.095 (0.23)	-0.205 (0.23)	<0.001	NA	NA	NA

FVC = forced vital capacity; NA = ไม่มีข้อมูล; % pred = percentage of predicted

ขนาดยาและการบริหารยา

ขนาดยา : 100 mg และ 150 mg

การบริหารยา : วันละ 2 ครั้ง (เช้า-เย็น) หลังอาหาร หรือพร้อมอาหาร



เกณฑ์การวินิจฉัย idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

1. ลักษณะทางรังสีและพยาธิวิทยาเข้าได้กับ UIP โดยอิงตามเกณฑ์ของ ATS/ERS/JRS/ALAT statement³ (ข้อใดข้อหนึ่ง)
 - 1.1 ลักษณะ HRCT เข้าได้กับ usual interstitial pneumonia (UIP) ทั้ง 3 ข้อ (ตารางที่ 2)
 - 1.2 ลักษณะ HRCT เข้าได้กับ UIP ไม่ครบ 3 ข้อในตารางที่ 2 แต่มีลักษณะของ UIP จาก histopathology ครบทั้ง 2 ข้อในตารางที่ 2
 - 1.3 มีลักษณะที่บ่งว่าไม่ใช่ UIP จาก HRCT (ตารางที่ 2) แต่มีลักษณะของ UIP จาก histopathology ครบทั้ง 2 ข้อในตารางที่ 2 และมี fibroblastic foci
2. ไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิด UIP จากประวัติ ตรวจร่างกาย และการสืบค้นเพิ่มเติม อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้
 - 2.1 มีอาการและอาการแสดงของ connective tissue disease (CTD) ร่วมกับผลการตรวจ serology เข้าได้ตามเกณฑ์การวินิจฉัย CTD
 - 2.2 สงสัยภาวะ interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) คือ มีอาการและอาการแสดงร่วมกับผลการตรวจ serology ที่สนับสนุน connective tissue disease (CTD) แต่ไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย CTD⁴
 - 2.3 มีประวัติอาชีพ การใช้ยาบางชนิด หรือสัมผัสสัตว์หรือสารเคมีที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุของ UIP

ตารางที่ 2 ลักษณะ UIP pattern จาก HRCT และ histopathology จาก tissue biopsy

ลักษณะ	HRCT	Histopathology
เข้าได้กับ UIP pattern	<ul style="list-style-type: none"> ● Subpleural, basal predominance ● Reticular abnormality ● Honeycombing with or without traction bronchiectasis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Evidence of marked fibrosis/architectural distortion, ± honeycombing in a predominantly subpleural/paraseptal distribution ● Presence of patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis
ไม่เข้ากับ UIP pattern	<ul style="list-style-type: none"> ● Upper or mid-lung predominance ● Peribronchovascular predominance ● Extensive ground glass abnormality (extent > reticular abnormality) ● Profuse micronodules (bilateral, predominantly upper lobes) ● Discrete cysts (multiple, bilateral, away from areas of honeycombing) ● Diffuse mosaic attenuation/air-trapping (bilateral, in three or more lobes) ● Consolidation in bronchopulmonary segment(s)/lobe(s) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hyaline membranes ● Organizing pneumonia ● Granulomas ● Marked interstitial inflammatory cell infiltrate away from honeycombing ● Predominant airway centered changes ● Other features suggestive of an alternate diagnosis



เกณฑ์การให้ยา nintedanib ในผู้ป่วย IPF พิจารณาตามความรุนแรงของโรค^{1,2,5} ได้แก่

1. ความรุนแรงของโรค พิจารณาจากผลการทดสอบสมรรถภาพปอด (มีทั้งข้อ 1.1 และ 1.2)
 - 1.1 FVC เมื่อเริ่มพิจารณาการให้ยาเท่ากับ 50-80% predicted
 - 1.2 มีความรุนแรงของโรคมามากขึ้น (ข้อใดข้อหนึ่ง)
 - 1.2.1 ค่า % predicted ของ FVC ลดลง $\geq 10\%$ * ในช่วงการติดตามการรักษา 6 เดือน หรือ
 - 1.2.2 ค่า % predicted ของ DLCO ลดลง $\geq 15\%$ * ในช่วงการติดตามการรักษา 6 เดือน
2. ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่แล้วอย่างน้อย 6 เดือน

* ค่าเปอร์เซ็นต์ที่ลดลงใช้เป็นค่า absolute

ข้อห้ามของการใช้ยา nintedanib

1. ค่า liver enzymes (AST หรือ ALT หรือ GGT) หรือ total bilirubin ≥ 1.5 เท่าของค่า upper normal limit
2. ผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child Pugh B หรือ C
3. มีโรคหัวใจ ได้แก่ myocardial infarction ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือมีอาการของ unstable angina ภายในระยะเวลา 1 เดือน
4. แพ้ยา nintedanib หรือแพ้อาหารบางชนิด ได้แก่ ถั่ว peanut, ถั่วเหลือง (soy)
5. หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร
6. ผู้ป่วยไตวายที่มีค่า creatinine clearance < 30 mL/min

การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการให้ยา

1. ตรวจ liver enzymes (AST, ALT) และ total bilirubin ทุกเดือนนาน 3 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือน จนครบ 1 ปี
2. ทดสอบสมรรถภาพปอดทุก 6 เดือน ได้แก่
 - 2.1 Spirometry และ/หรือ DLCO
 - 2.2 6-minute walk test

เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา nintedanib

1. มีอาการข้างเคียงจากยารุนแรงหรือทนอาการข้างเคียงจากยาไม่ได้
2. โรครุนแรงมากขึ้นหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (อย่างน้อย 1 ข้อ)
 - 2.1 ค่า % predicted ของ FVC ลดลง $\geq 10\%$ ในช่วงการติดตามการรักษา 6 เดือน
 - 2.2 ค่า % predicted ของ DLCO ลดลง $\geq 15\%$ ในช่วงการติดตามการรักษา 6 เดือน



แนวทางการบริหารยาหากมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา

1. คลื่นไส้ อาเจียน

- 1.1 กินยารักษาตามอาการ
- 1.2 ถ้าอาการรุนแรง ให้หยุดยา และเมื่ออาการดีขึ้น ให้เริ่มยาใหม่ด้วยขนาด 100 mg หรือ 150 mg วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร
- 1.3 ถ้าอาการไม่ดีขึ้น ควรหยุดยา

2. ท้องเสีย มีแนวทางการประเมินและปฏิบัติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการบริหารยากรณีมีท้องเสียจากการใช้ยา Nintedanib

ความรุนแรง	การปรับยา	การรักษาตามอาการ
เล็กน้อย (< 4 ครั้งต่อวัน)	ขนาดเดิม	Anti-diarrheal drug เช่น loperamide
ปานกลาง (4-6 ครั้งต่อวัน)	ถ้ายังมีอาการ $\geq 48-72$ ชั่วโมง	● Anti-diarrheal drug เช่น loperamide
	● หยุดยา ● เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 mg วันละสองครั้ง ● เมื่ออาการดีขึ้น ให้ยาตามขนาดปกติ	● การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ
รุนแรง (≥ 7 ครั้งต่อวัน) หรือรุนแรงมาก เช่น มีสัญญาณชีพผิดปกติ	● หยุดยา	● Anti-diarrheal drug เช่น loperamide
	● เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 mg วันละสองครั้ง ● เมื่ออาการดีขึ้น ให้ยาตามขนาดปกติ ● ถ้ามีอาการกลับเป็นซ้ำ ควรหยุดยาถาวร	● การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ ● สืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม

3. มีความผิดปกติของ liver enzyme

- 3.1 ถ้าค่า liver enzyme เพิ่มขึ้น ≥ 5 เท่าหรือไม่ถึง 5 เท่าแต่ผู้ป่วยมีอาการของ liver injury เช่น ตัวเหลืองตาเหลือง ควรหยุดยา และไม่ให้ยาอีก
- 3.2 ถ้าค่า liver enzyme เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าแต่ไม่ถึง 5 เท่าของค่า upper normal limit แต่ไม่มีอาการ เช่น ตัวเหลืองตาเหลือง ควรหยุดยา และติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อผลเลือดกลับเป็นปกติ เริ่มให้ยาใหม่ด้วยขนาด 100 mg วันละ 2 ครั้ง



เอกสารอ้างอิง

1. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011 Sep 22;365(12):1079-1087.
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014 May 29;370(22):2071-2082
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011 Mar 15;183(6):788-824.
4. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015;46:976-87.
5. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>.

ติดตามข่าวสารได้ที่

Facebook Page: [รู้ไว้ไอแอลดี](#)

www.ildst.wordpress.com

www.thaithoracic.or.th

