



สมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

แนวเวชปฏิบัติ

การรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตออร์สติเชียล
จากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่

(idiopathic inflammatory myositis-associated
interstitial lung disease)

พ.ศ. 2565

สารบัญ

คำนำ	1
รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ	2
ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์	3
ผลประโยชน์ทับซ้อน	4
หลักการและเหตุผล	5
วัตถุประสงค์และกลุ่มเป้าหมาย	6
วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ	7
คำชี้แจงคุณภาพของหลักฐานและระดับของคำแนะนำ	8
สรุปประเด็นสำคัญ	10
คำแนะนำ	
คำแนะนำที่ 1	12
คำแนะนำที่ 2	13
คำแนะนำที่ 3	17
คำแนะนำที่ 4	18
คำแนะนำที่ 5	19
คำแนะนำที่ 6	23
รายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ยา	26
บทสรุป	31
เอกสารอ้างอิง	32
สารบัญตาราง	
ตารางที่ 1 คุณภาพของหลักฐาน (levels of evidence)	9
ตารางที่ 2 ระดับของคำแนะนำ (grades of recommendation)	9
ตารางที่ 3 สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ	10
ตารางที่ 4 รายละเอียดยาที่ใช้ในการรักษาและผลข้างเคียงที่พบบ่อย	26
ตารางที่ 5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา	29
ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา	30

คำนำ

โรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease, IIM-ILD) มีความสำคัญในเวชปฏิบัติ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีลักษณะทางคลินิก ผลการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ ความรุนแรงของโรค และการพยากรณ์โรคที่หลากหลาย กรณีที่มีอาการรุนแรง ได้รับการรักษาไม่เหมาะสมหรือล่าช้า อาจนำไปสู่ความทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีผลข้างเคียงจากการรักษา ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน และยาชีววัตถุ ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จึงจำเป็นต้องใช้หลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ผสมผสานกับประสบการณ์ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ นำมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วย บริบทของสถานพยาบาล และระบบสาธารณสุขของประเทศไทย

สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงได้พิจารณาจัดตั้งคณะทำงานขึ้นเพื่อจัดทำ “แนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่” เพื่อเป็นส่วนหนึ่งในการเพิ่มคุณภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยอายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม และอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลางวางแผนนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีและเข้าถึงการรักษาที่เหมาะสมได้ อย่างไรก็ตามการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องคำนึงถึงความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจมีการกำเริบด้วยเสมอ

แนวเวชปฏิบัติฉบับนี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากคณะทำงานซึ่งประกอบด้วยตัวแทนจากสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยที่ได้อุทิศเวลาในการพัฒนาแนวเวชปฏิบัตินี้ จึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้จะให้ประโยชน์สูงสุดทั้งแก่ผู้รับบริการ ผู้ให้บริการ และผู้วางนโยบายสาธารณสุข

รศ.นพ. แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
นายกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

รศ.พญ. ประภาพร พิสิษฐ์กุล
นายกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ

1. รศ.นพ. กมล แก้วกิติณรงค์
2. รศ.นพ. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
3. ผศ.พญ. ไพลิน รัตนวัฒน์กุล
4. อ.นพ. อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา
5. รศ.พญ. วันรัชดา คัชมาตย์
6. ผศ.พญ. บุญจรัส ศิริไพฑูรย์
7. พ.ต. ผศ.นพ. รัตตะพล ภัคโชตานนท์

ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

สมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

โรงพยาบาลน่าน

โรงพยาบาลเลิดสิน

โรงพยาบาลสุรินทร์

สำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง

ผลประโยชน์ทับซ้อน (conflict of interest)

1. รศ.นพ. กมล แก้วกิติณรงค์ ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
2. รศ.นพ. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
3. ผศ.พญ. ไพลิน รัตนวัฒน์กุล ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
4. อ.นพ. อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
5. รศ.พญ. วันรัชดา คัชมาตย์ ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
6. ผศ.พญ. บุญจริง ศิริไพฑูรย์ ได้รับค่าตอบแทนในการทำวิจัยหรือการทดลองทางคลินิก จากบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด
7. พ.ต. ผศ.นพ. รัตตะพล ภัคโชตานนท์ ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็นวิทยากรบริษัทเบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จำกัด

หลักการและเหตุผล

กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis, IIM) เป็นกลุ่มโรคที่มีอาการ อาการแสดง การดำเนินโรค ตลอดจนการพยากรณ์โรคที่หลากหลาย IIM สามารถแบ่งได้เป็นหลายชนิด ขึ้นกับลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) และ clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) โดยการตรวจพบ myositis-specific autoantibodies (MSA) บางชนิดอาจช่วยในการวินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางกล้ามเนื้อไม่ชัดเจนหรือมีค่าแอนิเมลันโกลัมเนื้อปกติ เช่น antisynthetase syndrome และ anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis^(1, 2) ความผิดปกติของระบบอื่นที่พบได้บ่อยรองลงมาจากระบบกล้ามเนื้อและผิวหนัง คือ ระบบหัวใจ ซึ่งมีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต⁽³⁾ ความผิดปกติของระบบหายใจเกิดขึ้นได้ทั้งในเนื้อเยื่อปอด หลอดลม เยื่อหุ้มปอด และหลอดเลือดในปอด โรคปอดอินเตอร์สตีเซียล (interstitial lung disease, ILD) เป็นการอักเสบของเนื้อเยื่อปอดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย IIM โดยเฉพาะในผู้ป่วย dermatomyositis และ antisynthetase syndrome ความชุกของโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease, IIM-ILD) พบได้ประมาณร้อยละ 17-36 ของผู้ป่วย IIM⁽⁴⁻⁷⁾ ขึ้นอยู่กับเกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้ ชนิดของ IIM และสถานที่ที่ทำการศึกษ โดยการดำเนินโรคของ IIM-ILD ที่มีผลกระทบทางคลินิกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาและจะกล่าวถึงในแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ ได้แก่

1. การดำเนินโรคแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute ILD)
2. การดำเนินโรคแบบลุกลามเฉียบพลัน (rapidly progressive ILD, RP-ILD) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการ อาการแสดง และมีความผิดปกติของภาพรังสีทรวงอกแย่งลงในระยะเวลา 1-3 เดือน^(1, 8) โดยไม่มีสาเหตุจากโรคหรือภาวะอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคแบบลุกลามและรุนแรง และมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าร้อยละ 50

ปัจจุบันมีแนวเวชปฏิบัติระดับนานาชาติในการดูแลรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลาม เนื่องจากเป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงและมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้น⁽⁹⁾ แม้ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า แต่ก็สามารถส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพพลภาพในระยะยาว

ทางสมาคมออร์โธพีดิกส์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ร่วมกับสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงพิจารณาจัดทำแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ขึ้น เพื่อเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย แต่ไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับในการปฏิบัติ แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วย ศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์และกลุ่มเป้าหมาย

วัตถุประสงค์ของแนวเวชปฏิบัติ

1. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาโรคปอดอักเสบจากโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ในประเทศไทย
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับแพทย์ ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่

กลุ่มเป้าหมาย

1. อายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ
2. อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
3. อายุรแพทย์

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่

วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ

คณะกรรมการประกอบด้วยตัวแทนของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ จำนวน 3 ท่าน และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย จำนวน 3 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางวิชาการและพิจารณาการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ โดยคณะกรรมการได้ทบทวนหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ การจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้อาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน และการให้คำแนะนำได้มาจากความเห็นพ้องของคณะกรรมการที่สอดคล้องกับนโยบายด้านสาธารณสุขของประเทศไทย

คณะกรรมการได้ร่วมกันทบทวนหลักฐานทางวิชาการอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline (OVID หรือ PubMed) เพื่อหางานวิจัยที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ช่วงเวลาตั้งแต่ พ.ศ. 2558 จนถึง พ.ศ. 2565 แต่กรณีที่ไม่มีการศึกษาในรูปแบบดังกล่าว จะรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective review) การศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผล (cohort study) การศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case-control study) และรายงานผู้ป่วย (case report หรือ case series) โดยใช้การศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น คณะทำงานลงมติเลือกคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาทั้งหมด 11 ชนิด และหัตถการ 1 ชนิด

คณะกรรมการได้ร่วมกันประชุม 3 ครั้ง เพื่อทบทวนและนำเสนอหลักฐานทางวิชาการที่รวบรวมมา และเสนอคำแนะนำ (statement) สำหรับแนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ และส่งคำแนะนำให้ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์ ได้แก่ สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (E-mail) ลงมติด้วยวิธี Delphi process แบบลงคะแนนลับ เพื่อแสดงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) และเสนอแนะความคิดเห็นโดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำอย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำน้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแนะนำอยู่ระหว่างร้อยละ 70-74.9 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้ที่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแนะนำนั้น

หลังจากนั้นทางคณะกรรมการได้ส่งแนวเวชปฏิบัติฯ ที่ได้รับการปรับปรุงแล้วนั้นไปยังสมาคมวิชาชีพและหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาชิก สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยและสมาชิก สำนักงานประกันสังคม สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และสำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง เพื่อแสดงความคิดเห็นและให้ข้อเสนอแนะ ท้ายที่สุดคณะกรรมการได้แก้ไขและปรับปรุงแนวเวชปฏิบัติฯ ตามคำแนะนำที่ได้รับจากแหล่งต่าง ๆ ดังกล่าวตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวเวชปฏิบัติฯ ฉบับปัจจุบัน และจะมีการทบทวนแนวเวชปฏิบัติทุก 5 ปีหรือเมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้อง การเผยแพร่แนวเวชปฏิบัตินี้จะมีการนำเสนอในที่ประชุมวิชาการทางการแพทย์ บรรจุลงในเว็บไซต์ของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทยฯ และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพของหลักฐาน

คุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (levels of evidence) และระดับของคำแนะนำ (grades of recommendation) ของแต่ละคำแนะนำนั้นอ้างอิงจากแนวทางของ the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 1 คุณภาพของหลักฐาน (levels of evidence)

คุณภาพของหลักฐาน	คำอธิบาย
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies <u>or</u> High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies (case reports and case series)
4	Expert opinion

ตารางที่ 2 ระดับของคำแนะนำ (grades of recommendation)

ระดับของ คำแนะนำ	คำอธิบาย
A	At least one meta- analysis, systematic review, or randomized controlled trials (RCTs) rated as 1++ and directly applicable to the target population <u>or</u> A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <u>or</u> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results <u>or</u> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4 <u>or</u> Extrapolated evidence from studies rated as 2+

สรุปประเด็นสำคัญ

สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ

ลำดับ	คำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	ระดับของคำแนะนำ	การเห็นพ้องต้องกัน (ร้อยละ)
1	แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลักในผู้ป่วย IIM-ILD	3	D	94.8
2	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลันแนะนำให้ใช้การรักษาแบบผสม ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิดต่อไปนี้	2-	D	96.9
	2.1 Azathioprine	2-	D	93.8
	2.2 Calcineurin inhibitors	2-	D	93.8
	2.3 Cyclophosphamide	3	D	94.8
	2.4 Mycophenolate mofetil	2-	D	97.9
3	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกลุกลามเฉียบพลัน (RP-ILD) และตรวจพบ anti-MDA5 antibodies อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานแบบผสมอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้นมากกว่าการรักษาด้วยการเพิ่มยาทีละชนิดแบบขั้นตอน	2-	D	95.8
4	ไม่แนะนำให้ใช้ methotrexate ในการรักษา IIM-ILD เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงประสิทธิผลในผู้ป่วย IIM-ILD	4	D	96.9

ตารางที่ 3 สรุปประเด็นสำคัญของแนวเวชปฏิบัติ (ต่อ)

ลำดับ	คำแนะนำ	คุณภาพ ของ หลักฐาน	ระดับของ คำแนะนำ	การเห็นพ้อง ต้องกัน (ร้อยละ)
5	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน อาจพิจารณาให้การรักษาอื่นร่วมด้วย ได้แก่	2-	D	97.9
	5.1 Intravenous immunoglobulin	2-	D	96.9
	5.2 Plasma exchange	2-	D	96.9
	5.3 Rituximab	2-	D	97.9
	5.4 Tocilizumab	3	D	91.7
	5.5 Tofacitinib	2-	D	91.7
6	ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการลุกลามของพังผืดในปอด (progressive pulmonary fibrosis) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน โดยลักษณะทางคลินิกที่แยลงไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะหรือโรคอื่น แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านพังผืด	1+	B	94.8

IIM-ILD, idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease; MDA-5, melanoma differentiation-associated gene 5; RP-ILD, rapidly progressive interstitial lung disease

คำแนะนำ

คำแนะนำที่ 1

แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลักในผู้ป่วย IIM-ILD

คุณภาพของหลักฐานระดับ 3 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.8

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 420 การศึกษา แต่ไม่พบว่ามีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียวในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 1 การศึกษาที่รายงานประสิทธิผลของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน (conventional immunosuppressive therapies) ในการรักษา IIM-ILD⁽¹¹⁾ การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังจำนวน 25 การศึกษาและการศึกษาแบบไปข้างหน้าไม่มีกลุ่มควบคุม 2 การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PM, DM, CADM และ antisynthetase syndrome จำนวน 553 คน โดยการรักษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ใช้ยาแบบผสม (combination therapy) ระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น cyclosporine หรือ cyclosporin A (CsA), tacrolimus (TAC), cyclophosphamide (CYC) และ azathioprine (AZA) เป็นต้น มีการศึกษาที่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียว (monotherapy) จำนวน 9 การศึกษา^(6, 12-17) โดยมี 7 การศึกษาทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง (chronic interstitial lung disease) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการคงที่หรือดีขึ้นร้อยละ 89.2 (95% CI 82.5-93.6) โดยแต่ละการศึกษาใช้เกณฑ์ในการระบุว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นค่อนข้างหลากหลายและหลายการศึกษาไม่ได้ระบุเกณฑ์ดังกล่าวไว้ นอกจากนี้ในแต่ละการศึกษาไม่ได้จำแนกว่าลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียวมีความรุนแรงของโรคน้อยอย่างไรและไม่มี การเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสม

ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาหลักในผู้ป่วย IIM-ILD ถึงแม้ จะไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยาหลอกมาก่อน เนื่องจากการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ส่วนใหญ่จะให้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นว่าคอร์ติโคสเตียรอยด์ควรเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD

คำแนะนำที่ 2

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลัน แนะนำให้ใช้การรักษาแบบผสม ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษา IIM-ILD ระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวและการใช้ยาแบบผสม มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 1 การศึกษาที่รายงานประสิทธิผลของการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน ในการรักษา IIM-ILD ซึ่งการรักษาส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ใช้การรักษาแบบผสมระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ดังที่กล่าวข้างต้นในคำแนะนำที่ 1⁽¹¹⁾ พบว่ามี 2 การศึกษาทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามเฉียบพลัน (rapidly progressive ILD, RP-ILD) ที่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวในการรักษา พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 เดือนเท่ากับร้อยละ 51.7 (95%CI 24.2-78.1) ซึ่งต่ำกว่าการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ CsA หรือ CYC (ร้อยละ 69.2 (95%CI 55.0-80.5) และร้อยละ 72.4 (95%CI 6.4-99.0) ตามลำดับ ในจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบหายใจขึ้นร้อยละ 64.3 ถึงร้อยละ 84.1 และมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพปอดหรือลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความละเอียดสูง (high-resolution computed tomography, HRCT) ดีขึ้นร้อยละ 30.5 ถึงร้อยละ 83.3 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันจะมีโอกาสเกิดการลุกลามเฉียบพลันของ ILD ได้มากกว่ากลุ่มที่มีอาการนำแบบเรื้อรัง⁽¹²⁾

ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติแนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยาแบบผสมในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลัน คือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด ถึงแม้จะไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวและการใช้ยาแบบผสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลันอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาแบบผสม โดยมีรายละเอียดของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดดังนี้

2.1 Azathioprine

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 93.8

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ AZA ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 96 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังจำนวน 2 การศึกษา^(18, 19) Huapaya JA และคณะทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ใช้ AZA จำนวน 66 ราย

และ MMF จำนวน 44 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย⁽¹⁹⁾ พบว่า forced vital capacity (FVC) %predicted ที่ 24 เดือนหลังการรักษาทั้งสองกลุ่มมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น กล่าวคือ กลุ่มที่ได้ AZA มี FVC %predicted เพิ่มขึ้น 3.6% ($p = 0.001$) และกลุ่มที่ได้ MMF มี FVC %predicted เพิ่มขึ้น 3.3% ($p = 0.021$) และในกลุ่มที่ได้ AZA มีการเพิ่มขึ้นของ diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) %predicted ภายหลังการรักษาที่ 24 เดือนเช่นเดียวกัน ($p = 0.002$) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่า DLCO จากการใช้ MMF และเมื่อเปรียบเทียบค่า FVC %predicted และ DLCO %predicted ในแต่ละช่วงเวลาของทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 24 เดือน (15.5 มก. และ 6.9 มก. ในกลุ่มที่ได้ AZA และ MMF ตามลำดับ) พบผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มที่ได้ AZA สูงกว่ากลุ่มที่ได้ MMF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33.3 และร้อยละ 13.6 ตามลำดับ, $p = 0.04$) โดยในกลุ่มที่ได้ AZA พบการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับได้สูงถึงร้อยละ 15.2 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ MMF ซึ่งพบเพียงร้อยละ 2.3

การศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังของ Mira-Avendano IC และคณะในผู้ป่วย IIM-ILD จำนวน 46 รายเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ CYC, AZA และ MMF⁽¹⁸⁾ พบว่าการใช้ยาทั้ง 3 ชนิดสามารถทำให้ FVC และ DLCO เพิ่มขึ้นภายหลังการรักษา กล่าวคือทำให้ FVC %predicted เพิ่มขึ้น 5% และ 4.7% ที่เวลา 6 และ 12 เดือนตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น และ DLCO เพิ่มขึ้น 2.9% และ 2.3% ที่เวลา 6 และ 12 เดือนตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น แต่ไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ยาแต่ละชนิด อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 41 ของผู้ป่วยที่ได้ยา CYC ต้องเปลี่ยนไปให้ยากลับอื่นเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา CYC และมีการตอบสนองไม่ดี

2.2 Calcineurin inhibitor

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 93.8

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยากลับ calcineurin inhibitors ซึ่งได้แก่ CsA และ TAC ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 215 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษา^(11, 20) การศึกษาแบบสุ่มแบบไปข้างหน้า 1 การศึกษา⁽²¹⁾ และการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 5 การศึกษา⁽²²⁻²⁶⁾ โดยการศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาการใช้ยาผสมระหว่าง calcineurin inhibitors และคอร์ติโคสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นการรวบรวมการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังและไม่มีกลุ่มควบคุม Hozumi H และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ calcineurin inhibitors ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ และการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วย IIM-ILD จำนวน 32 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ calcineurin inhibitors ร่วมด้วยมี progression-free survival ที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 91.7 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้

คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.7, $p = 0.03$) และมีอัตราการเกิดโรคกำเริบซ้ำใน 2 ปี (2-year recurrence rate) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 8.3 และร้อยละ 33.3 ตามลำดับ, $p = 0.04$)⁽²²⁾

Takada K และคณะศึกษาประสิทธิผลของการใช้ TAC ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽²³⁾ พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับร้อยละ 88 และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยว (historical control) พบว่า progression-free survival ที่ 52 สัปดาห์เท่ากับร้อยละ 76.4 และ 66.2 ตามลำดับ และยังพบว่าค่า FVC ในกลุ่มที่ได้ TAC ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มขึ้นจาก 69.1% predicted เป็น 81.2% predicted ที่เวลา 52 สัปดาห์ ($p = 0.0023$) และความเข้มข้นของออกซิเจนในหลอดเลือดแดง (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Fujisawa T และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลของ calcineurin inhibitors ทั้งสองชนิด ได้แก่ TAC และ CsA เมื่อใช้ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วย IIM-ILD⁽²¹⁾ พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิผลไม่ต่างกันทั้งในด้านการเพิ่มขึ้นของ FVC และ DLCO, progression-free survival และอัตราการรอดชีวิต

กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเริ่มต้น มีหลักฐานว่าการใช้ calcineurin inhibitors สามารถทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีขึ้นได้ Sharma N และคณะศึกษาการใช้ยา TAC ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในระยะแรกซึ่งประกอบด้วย prednisolone และ disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) อย่างน้อย 1 ชนิด⁽²⁵⁾ พบว่าการให้ TAC ร่วมด้วยจะทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 94 มีสมรรถภาพปอดดีขึ้น Hanaoka H และคณะทำการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังถึงประสิทธิผลของการรักษาแบบผสมของ calcineurin inhibitors และ mycophenolate mofetil (MMF) เปรียบเทียบกับการใช้ MMF อย่างเดียวในผู้ป่วย IIM ที่ไม่ตอบสนองกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิด (resistant inflammatory myopathy)⁽²⁶⁾ พบว่าการรักษาแบบผสมด้วยยา calcineurin inhibitors และ MMF ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถทำให้ค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ FVC, ILD progression free rate และอัตราการรอดชีวิต

2.3 Cyclophosphamide

คุณภาพของหลักฐานระดับ 3 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.8

จากการสืบค้น พบการศึกษาประสิทธิผลของ CYC ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 236 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ 2 การศึกษา^(11, 27) การศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 6 การศึกษา^(18, 28-32) ส่วนใหญ่เป็นการรักษาแบบให้ยา CYC ทางหลอดเลือดดำเดือนละ 1 ครั้งร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ไม่มีกลุ่มควบคุมและมีจำนวนประชาน้อย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Ge Y และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่ามี 5 การศึกษาในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ติดตาม FVC, DLCO และ HRCT ที่ 6 หรือ 12 เดือนภายหลังการรักษาด้วย CYC พบว่าผู้ป่วยที่มี FVC, DLCO และลักษณะทาง HRCT ดีขึ้นมีจำนวนร้อยละ 71.2, ร้อยละ 69 และร้อยละ 76.9 ตามลำดับ และมีผู้ป่วยร้อยละ 57.6 และร้อยละ 64.3 ที่มีค่า FVC %predicted และ DLCO %predicted ที่ดีขึ้น $\geq 10\%$ และมีลักษณะทาง HRCT ดีขึ้นร้อยละ 67.3 และมี 3 การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วย CYC ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์พบว่ามียอัตราการรอดชีวิตโดยรวมร้อยละ 58.1 แต่ไม่มีรายงานเปรียบเทียบผลการศึกษาดังกล่าวกับประชากรกลุ่มที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังหรือการรักษาอื่น

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Barba T และคณะ พบว่ามี 7 การศึกษาในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังจำนวน 71 ราย⁽¹¹⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CYC มีอาการคงที่หรือดีขึ้นร้อยละ 56.4 (95% CI 44.0–68.0) และมี 2 การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น RP-ILD พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CYC มียอัตราการรอดชีวิตที่ 3 เดือนร้อยละ 72.4 (95% CI 6.4–99.0) ซึ่งดีกว่าการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดี่ยว แต่ไม่มีการเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยากดภูมิชนิดอื่น นอกจากนี้ มีการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังเปรียบเทียบประสิทธิผลของ CYC รูปแบบรับประทาน (24 ราย), AZA (13 ราย) และ MMF (9 ราย) พบว่าผลการรักษาในด้านของสมรรถภาพปอดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยา 3 ชนิดนี้⁽³²⁾

2.4 Mycophenolate Mofetil

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.9

จากการสืบค้นพบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ MMF ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 65 การศึกษา พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังจำนวน 3 การศึกษาโดยเป็นการศึกษาการใช้ยา MMF เปรียบเทียบกับ AZA^(18, 19), calcineurin inhibitors⁽²⁶⁾ และ CYC⁽¹⁸⁾ ในผู้ป่วย IIM-ILD ดังที่กล่าวไปในคำแนะนำที่ 2.1, 2.2 และ 2.3 พบว่าการใช้ยา MMF สามารถทำให้ FVC และ DLCO ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นได้^(18, 19) Hanaoka H และคณะศึกษาประสิทธิผลของการรักษาแบบผสมของ MMF และ calcineurin inhibitors เปรียบเทียบกับการใช้ MMF อย่างเดียวในผู้ป่วย IIM ที่ไม่ตอบสนองกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานอย่างน้อย 1 ชนิดจำนวน 19 ราย โดยทุกรายได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย⁽²⁶⁾ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เป็น IIM-ILD ร้อยละ 79 พบว่าการรักษาแบบผสมด้วยยา MMF และ calcineurin inhibitors ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถทำให้ค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ FVC, ILD progression free rate และอัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

คำแนะนำที่ 3

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกกลุ่มเฉียบพลัน (RP-ILD) และตรวจพบ anti-MDA5 antibodies อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานแบบผสมอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้นมากกว่าการรักษาด้วยการเพิ่มยาทีละชนิดแบบขั้นตอน

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 95.8

Tsuiji H และคณะทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าของผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มี ILD จำนวน 29 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา 3 ชนิด (triple therapy) ตั้งแต่เริ่มต้น (early combination treatment) ซึ่งได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ TAC และ CYC ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (historical control) ที่ได้รับการรักษาแบบขั้นตอน (step-wise approach) จำนวน 15 ราย⁽²⁴⁾ โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสมตั้งแต่เริ่มต้นมีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลัน พบว่าการรักษาแบบผสมตั้งแต่เริ่มต้นมีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 และ 12 เดือนสูงกว่าการรักษาแบบขั้นตอนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 89 และร้อยละ 33, $p < 0.0001$ และร้อยละ 85 และร้อยละ 33, $p < 0.0001$ ตามลำดับ) และยังพบว่า FVC และลักษณะความผิดปกติจาก HRCT ก็ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ถึงแม้ว่าการศึกษาดังกล่าวจะเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลัน แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีลักษณะทางคลินิกกลุ่มเฉียบพลัน อาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานแบบผสมอย่างน้อย 2 ชนิดตั้งแต่เริ่มต้นเช่นเดียวกัน เนื่องจากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีลักษณะทางคลินิกแบบเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันจะมีโอกาสเกิดการลุกลามเฉียบพลันได้มาก⁽¹²⁾

คำแนะนำที่ 4

ไม่แนะนำให้ใช้ methotrexate ในการรักษา IIM-ILD เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงประสิทธิผลในผู้ป่วย IIM-ILD

คุณภาพของหลักฐานระดับ 4 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9

จากการสืบค้น ไม่พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ methotrexate (MTX) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD โดยตรง แต่มีการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังพบว่า MTX ใช้ได้ผลในการรักษาภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้อเด่นและไม่มีโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลโดยอาจใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น AZA และ calcineurin inhibitors เป็นต้น⁽³³⁻³⁵⁾ มีรายงานผู้ป่วยที่มีการใช้ MTX ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ในผู้ป่วย IIM-ILD และพบว่ามีอาการตอบสนองต่อการรักษา แต่จากรายงานผู้ป่วยดังกล่าว ไม่สามารถสรุปได้ว่าผลของการรักษานั้นเป็นผลจากการให้ยา MTX อีกทั้งยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าการใช้ MTX จะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากยา (methotrexate-induced pneumonitis) หรือไม่ จากการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผลของการใช้ยา MTX (52 ราย) เปรียบเทียบกับการใช้ยา AZA (89 ราย) ในผู้ป่วย antisynthetase syndrome⁽³⁶⁾ พบว่ากลุ่มที่ใช้ AZA ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหายใจ แต่กลุ่มที่ใช้ MTX มีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหายใจถึงร้อยละ 8 ($p = 0.02$) แต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4 เท่านั้นที่ยืนยันว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดจาก MTX-induced pneumonitis ($p = 0.1$) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา MTX มีความรุนแรงของโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา AZA และไม่มีระบุเกณฑ์การวินิจฉัย MTX-induced pneumonitis ชัดเจน

ดังนั้นที่ประชุมจึงมีมติไม่แนะนำให้ใช้ methotrexate ในการรักษา IIM-ILD เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิผลของยา MTX ใน IIM-ILD ถึงแม้จะมีการวิเคราะห์ห่อภิมาณและการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปผลขนาดใหญ่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่พบว่าการใช้ MTX ไม่เพิ่มโอกาสการเกิดโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลจากยากก็ตาม^(37, 38) เนื่องจาก IIM-ILD มีการดำเนินโรคที่หลากหลายและมีโอกาสที่จะมีการดำเนินโรคแบบลุกลามและรวดเร็วได้ หากใช้ยาและมีอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหายใจเกิดขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงและอาจมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตได้

คำแนะนำที่ 5

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน อาจพิจารณาให้การรักษาอื่นร่วมด้วย ได้แก่ intravenous immunoglobulin, plasma exchange, rituximab, tocilizumab และ tofacitinib

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.9

กรณีผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการตอบสนองไม่ดีหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐาน ได้แก่ AZA, calcineurin inhibitors, CYC และ MMF อาจจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มอื่น หรือวิธีการรักษาแบบอื่นร่วมด้วย ได้แก่ intravenous immunoglobulin, plasma exchange, rituximab, tocilizumab และ tofacitinib จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ทำในกลุ่มที่เป็น antisynthetase syndrome และ anti-MDA5 antibody-positive DM เนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีลักษณะทางคลินิกแบบกึ่งเฉียบพลันหรือลุกลามเฉียบพลัน โดยผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาเช่นเดียวกัน คำแนะนำจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย antisynthetase syndrome และ anti-MDA5 antibody-positive DM โดยมีรายละเอียดของยาและการรักษาแต่ละชนิดดังนี้

5.1 Intravenous immunoglobulin

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ intravenous immunoglobulin (IVIg) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 73 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 1 การศึกษา⁽³⁹⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงและยากดภูมิคุ้มกันแบบผสม 2-3 ชนิด ได้แก่ calcineurin inhibitors, CYC และ RTX ภายใน 1 สัปดาห์หลังการวินิจฉัยแล้วยังมีการลุกลามของ ILD จึงให้การรักษาด้วย IVIg โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย IVIg จำนวน 17 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ IVIg มีอัตราโรคสงบ (remission rate) ที่ 3 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVIg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 71 และร้อยละ 41.2 ตามลำดับ, $p = 0.044$) และกลุ่มที่ได้ IVIg มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ IVIg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 77.4 และร้อยละ 47.1 ตามลำดับ, $p = 0.033$) ถึงแม้การศึกษาดังกล่าวจะศึกษาเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม anti-MDA5 antibody-positive DM แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโค

สเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันพื้นฐานนั้นอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย IVIg เช่นเดียวกัน คำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM

5.2 Plasma exchange

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 96.9

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ plasma exchange (PLEX) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 47 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลังทั้งหมด 3 การศึกษา⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ การศึกษาของ Abe Y และคณะในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ calcineurin inhibitors และ pulse CYC จำนวน 10 ราย⁽⁴⁰⁾ มีผู้ป่วย 6 รายได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วย PLEX และ 4 รายไม่ได้ PLEX พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PLEX มีอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย PLEX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 100 และร้อยละ 25 ตามลำดับ, $p = 0.033$)

การศึกษาของ Komai T และคณะในผู้ป่วย CADM หรือ anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มี ILD และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ calcineurin inhibitors และ pulse CYC⁽⁴¹⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วย PLEX 3 รอบต่อสัปดาห์ เฉลี่ย 17 รอบ (11 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย PLEX (8 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 91 และร้อยละ 50 ตามลำดับ, $p < 0.05$)

การศึกษาของ Shirakashi M และคณะในผู้ป่วย CADM หรือ anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มี ILD และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับ calcineurin inhibitors และ pulse CYC⁽⁴²⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PLEX 3-5 รอบต่อสัปดาห์ รวม 13-15 สัปดาห์ (8 ราย) มีอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย PLEX (5 ราย) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 63 และร้อยละ 0, $p = 0.04$)

5.3 Rituximab

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.9

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของ rituximab (RTX) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 107 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องและมีคุณภาพดีเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตแบบย้อนหลัง 2 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม antisynthetase syndrome ที่มีจำนวนประชากรศึกษาค่อนข้างน้อย^(43, 44)

การศึกษาของ Langlois V และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง ร่วมกับ RTX และ CYC ในผู้ป่วย antisynthetase syndrome จำนวน 62 ราย⁽⁴⁴⁾ โดยกลุ่มที่ได้ RTX จะบริหารยา ขนาด 1 กรัมในวันที่ 1 และ 15 หรือ 375 มก./ตร.ม./สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์และให้ต่อด้วยขนาด 1 กรัม ทุก 6 เดือน และกลุ่มที่ได้ CYC จะบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ขนาด 750 มก./ตร.ม./เดือน เป็นการรักษาชักนำ (induction therapy) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรักษาชักนำเท่ากับ 6 เดือน จากนั้นให้การรักษาต่อเนื่อง ด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น AZA หรือ MMF เป็นต้น พบว่าทั้งสองกลุ่มมี FVC %predicted ที่ระยะเวลา 6 และ 24 เดือนหลังการรักษาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น แต่ DLCO %predicted เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในกลุ่มที่ได้ CYC และพบว่า 2-year pulmonary progression-free survival ในกลุ่มที่ได้ CYC น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ RTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.263, 95% CI 0.094–0.732, $p = 0.011$) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้ RTX พบผู้ป่วยที่มีลักษณะทาง HRCT ที่ระยะเวลา 1 ปีแยลง น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ CYC (ร้อยละ 4 และร้อยละ 27 ตามลำดับ, $p = 0.03$) อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ CYC มีสมรรถภาพปอดเริ่มต้นแยกว่ากลุ่มที่ได้ RTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาพยาบาลทั้งสองชนิดพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Korsten P และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการใช้ RTX และไม่ได้ RTX ในผู้ป่วย antisynthetase syndrome จำนวน 12 ราย⁽⁴³⁾ โดยกลุ่มที่ไม่ได้ RTX จะใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ได้แก่ AZA, CYC, CsA, leflunomide และ MMF และผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้งสองกลุ่มใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ RTX 6 ใน 7 ราย (ร้อยละ 85.7) มีสมรรถภาพปอดคงที่หรือดีขึ้น ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้ RTX มีการขาดการติดตามจำนวน 2 ใน 5 ราย จึงเหลือผู้ป่วยเพียง 3 รายที่มีข้อมูลติดตาม พบว่าทั้ง 3 รายมีสมรรถภาพปอดคงที่หรือดีขึ้น โดยผู้ป่วยทุกรายในทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทาง HRCT ดีขึ้นที่ระยะเวลา 14-30 เดือน

การศึกษาดังกล่าวมีข้อมูลพื้นฐานหลายอย่างค่อนข้างจำกัด เช่น ประวัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นมาก่อน และการดำเนินโรคก่อนการศึกษา เป็นต้น และเป็นการศึกษาเฉพาะผู้ป่วย antisynthetase syndrome แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย RTX เช่นเดียวกัน คำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย antisynthetase syndrome

5.4 Tocilizumab

คุณภาพของหลักฐานระดับ 3 ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 91.7

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยา tocilizumab ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกัน anti-interleukin-6 (anti-IL-6) ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 16 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและรายงานกรณีผู้ป่วย 2 การศึกษา^(45, 46) การศึกษาของ Sun S และคณะในผู้ป่วย

antisynthetase syndrome จำนวน 113 ราย ซึ่งมี ILD ร่วมด้วย 102 รายและมีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD 17 ราย⁽⁴⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 22 (25 ราย) มีลักษณะเข้าได้กับกลุ่ม high-inflammation โดยใช้เกณฑ์คือ ไข้ \geq 38 องศาเซลเซียส ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ erythrocyte sedimentation rate (ESR) $>$ 20 มม./ชม. และ/หรือ C-reactive protein (CRP) $>$ 8 มก./ลิตร โดยไม่ได้มีสาเหตุจากการติดเชื้อ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่ม high-inflammation นี้ได้ยา tocilizumab ร่วมด้วยจำนวน 4 ราย พบว่าทุกรายตอบสนองต่อการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนประชากรน้อยและไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลกับยาในกลุ่มอื่นหรือผู้ป่วยกลุ่มอื่นร่วมด้วย

Zhang X และคณะรายงานผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM ที่มีการดำเนินโรคแบบ RP-ILD และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง, CYC ชนิดรับประทาน และ TAC จำนวน 6 ราย⁽⁴⁶⁾ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 ตอบสนองต่อการรักษาด้วย tocilizumab โดยใช้เกณฑ์ของลักษณะทางคลินิกและภาพรังสีทรวงอกที่ดีขึ้น

5.5 Tofacitinib

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2- ระดับของคำแนะนำ D ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 91.7

จากการสืบค้น พบการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ยา tofacitinib ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Janus kinase (JAK) inhibitors ในการรักษาผู้ป่วย IIM-ILD ทั้งหมด 29 การศึกษา แต่จากการประเมินพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า 2 การศึกษา^(47, 48) Kurasawa K และคณะศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยา tofacitinib ขนาด 5 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่เป็น anti-MDA5 antibody-positive DM ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา 3 ชนิด ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง, CsA และ pulse CYC⁽⁴⁸⁾ ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยพยากรณ์โรคไม่ดี 3 ประการ ได้แก่ ระดับ ferritin ในเลือดก่อนการรักษาด้วยยา 3 ชนิด $>$ 1,000 นาโนกรัม/มล. HRCT พบ ground-glass opacities หรือ consolidation ในปอดทุกส่วนก่อนการรักษาด้วยยา 3 ชนิด และพบลักษณะของภาพรังสีทรวงอกแย่งระหว่างรักษาด้วยยา 3 ชนิด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (historical control) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ tofacitinib ร่วมกับการรักษาด้วยยา 3 ชนิดมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 60 ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$)

การศึกษาของ Chen Z และคณะเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยา tofacitinib ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วย anti-MDA5 antibody-positive DM จำนวน 18 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (historical control) จำนวน 32 ราย⁽⁴⁷⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้ tofacitinib มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tofacitinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 100 และร้อยละ 78, $p = 0.04$)

คำแนะนำที่ 6

ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการลุกลามของพังผืดในปอด (progressive pulmonary fibrosis) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน โดยลักษณะทางคลินิกที่แย่งไม่ได้มีสาเหตุมาจากภาวะหรือโรคอื่น แนะนำให้การรักษาด้วยยาต้านพังผืด

คุณภาพของหลักฐานระดับ 1+ ระดับของคำแนะนำ B ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 94.8

ปัจจุบันในประเทศไทยมียาต้านพังผืด 2 ชนิด ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone จากการสืบค้นพบการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีการลุกลามจากพังผืด (progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD) จำนวน 2 การศึกษา^(49, 50) โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PF-ILD ต้องมีหลักฐานการลุกลามของโรคที่เกิดจากพังผืดในปอด ได้แก่ สมรรถภาพปอด ปริมาณพังผืดจาก HRCT และลักษณะทางคลินิกที่แย่งทั้งที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคที่เป็นสาเหตุแล้ว และพบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดเป็นพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านพังผืดจำนวน 2 การศึกษา^(51, 52)

Flaherty KR และคณะศึกษาประสิทธิภาพของยา nintedanib ในผู้ป่วย PF-ILD โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nintedanib มีการลดลงของ FVC ที่เวลา 52 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-80.8 มล. และ -187.8 มล. ตามลำดับ, 95% CI 65.4-148.5, $p < 0.001$) แต่ไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต การกำเริบของโรคปอดอินเตอร์สติเชียล และอัตราการเสียชีวิต โดยสาเหตุของการเกิดพังผืดในปอดของประชากรในการศึกษานี้มีหลายสาเหตุ ได้แก่ โรคแพ้ภูมิตนเอง (connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD) ร้อยละ 25.6 (ในจำนวนนี้เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 13.4, โรคหนังแข็งร้อยละ 5.9 และ mixed connective tissue disease (MCTD) ร้อยละ 2.9), chronic hypersensitivity pneumonitis ร้อยละ 26.1, idiopathic non-specific interstitial pneumonia ร้อยละ 18.9, unclassifiable ILD ร้อยละ 17.2 และ ILD ชนิดอื่น ๆ ร้อยละ 12.2⁽⁵³⁾ เมื่อทำ subgroup analysis ในผู้ป่วยกลุ่ม CTD-ILD พบว่ายานintedanib ก็ยังมีประสิทธิภาพในการชะลอการลดลงของ FVC ได้เช่นเดียวกัน มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดเป็นพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ยา nintedanib⁽⁵¹⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nintedanib มีอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ท้องเสีย (OR 5.96, 95% CI 4.35-8.16, $p < 0.001$) คลื่นไส้ (OR 3.00, 95% CI .93-4.66, $p < 0.001$) อาเจียน (OR 3.22, 95% CI 2.17-4.76, $p < 0.001$) น้ำหนักลด (OR 3.38, 95% CI 1.76-6.47, $p < 0.001$) และเบื่อ

อาหาร (OR 2.53, 95% CI .45-4.39, $p = 0.001$) และพบว่ากลุ่มที่ได้ nintedanib มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

Behr J และคณะศึกษาประสิทธิภาพของยา pirfenidone เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย PF-ILD⁽⁵⁰⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา pirfenidone มีการลดลงของ FVC %predicted ที่เวลา 48 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.049$) โดยประชากรในการศึกษานี้เป็น CTD-ILD ร้อยละ 29 (ในจำนวนนี้ประกอบด้วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 46, โรคหนังแข็งร้อยละ 22, Sjogren's syndrome และโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 14, MCTD ร้อยละ 8 และ overlap syndrome ร้อยละ 11) แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากมีจำนวนประชากรผู้เข้าร่วมงานวิจัยไม่เป็นไปตามคาดจึงทำให้ต้องยุติงานวิจัยก่อนกำหนดจึงต้องมีการแปลผลงานวิจัยอย่างระมัดระวัง และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต มีการวิเคราะห์ทอภิมานของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของการใช้ยา pirfenidone ในผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยจากการใช้ยา pirfenidone⁽⁵²⁾ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา pirfenidone มีอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (RR 2.88, 95% CI 1.93-4.31, $p < 0.001$) คลื่นไส้ (RR 2.14, 95% CI 1.64-2.78, $p < 0.001$) ปวดท้อง (RR 2.55, 95% CI 1.33-4.90, $p < 0.001$) ท้องเสีย (RR 1.49, 95% CI 1.14-1.95, $p = 0.004$) เบื่ออาหาร (RR 3.57, 95% CI 2.15-5.94, $p < 0.001$) และอาการทางระบบประสาท ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ (RR 2.07, 95% CI 1.43-3.00, $p < 0.001$) และอ่อนเพลีย (RR 1.59, 95% CI 1.23-2.05, $p < 0.001$) และพบว่ากลุ่มที่ได้ pirfenidone มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

อย่างไรก็ตามในแต่ละการศึกษามีการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PF-ILD ที่แตกต่างกัน ต่อมาทางสมาคมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรกระบบการหายใจระดับนานาชาติจึงมีการเสนอเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลาม (progressive pulmonary fibrosis, PPF) ขึ้น เพื่อประโยชน์ในงานวิจัยและเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์ในการประเมินผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามได้อย่างรวดเร็ว โดยการแย่งนั้นไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การติดเชื้อ ภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว (right sided heart failure) ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolism) และแรงดันในหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary hypertension) เป็นต้น⁽⁵⁴⁾ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที โดยผู้ป่วยที่เข้ากั้บลักษณะของ PPF ต้องมีเกณฑ์อย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้

1. อาการทางระบบหายใจแย่ง เช่น ไอ และเหนื่อย เป็นต้น
2. ผลการตรวจสมรรถภาพปอดแย่ง โดยมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - 2.1 มีการลดลง (absolute decline) ของ FVC $\geq 5\%$ ภายในระยะเวลา 1 ปี
 - 2.2 มีการลดลง (absolute decline) ของ DLCO $\geq 10\%$ ภายในระยะเวลา 1 ปี

3. มีลักษณะของพังผืดจากภาพ HRCT แย่ลง โดยมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - 3.1 มีปริมาณ traction bronchiectasis หรือ bronchiolectasis มากขึ้น
 - 3.2 มีปริมาณ honeycombing มากขึ้นหรือมี honeycombing เกิดขึ้นใหม่
 - 3.3 มี ground-glass opacity ร่วมกับ traction bronchiectasis ที่เกิดขึ้นใหม่
 - 3.4 มีปริมาณ reticulation ที่มากขึ้นหรือมีลักษณะเป็น coarse reticulation
 - 3.5 มี fine reticulation ที่เกิดขึ้นใหม่
 - 3.6 มีการสูญเสียปริมาตรของปอด (lobar volume loss)

ที่ประชุมมีมติแนะนำให้ยาต้านพังผืดในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการลุกลามของพังผืดในปอดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานของ IIM-ILD ได้แก่ คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น calcineurin inhibitors, CYC, AZA และ MMF เป็นต้น โดยมีการวิจัยร่วมกันระหว่างทีมแพทย์สหสาขา ถึงแม้ว่าการศึกษาดังกล่าวจะเป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย PF-ILD จากหลากหลายโรคที่เป็นสาเหตุ แต่ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีอาการแย่ลงจากการลุกลามของพังผืดในปอดตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ PPF⁽⁵⁴⁾ ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐานและอาการที่แย่ลงนั้นไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น อาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านพังผืดเช่นเดียวกัน คำแนะนำดังกล่าวจึงเป็นการอนุมานข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย PF-ILD อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านพังผืดมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก จึงจำเป็นต้องมีการติดตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

รายละเอียดเกี่ยวกับยา

การรักษาผู้ป่วย IIM-ILD จำเป็นต้องมีการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มยาและมีการติดตามอย่างเหมาะสมเพื่อติดตามการตอบสนองต่อยาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 4-6⁽⁵⁵⁻⁶⁰⁾

ตารางที่ 4 ขนาด การบริหาร และผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา IIM-ILD

ยา	ขนาดและการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Prednisolone	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยาเริ่มต้น 0.5-1 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุด 60 มก./วัน) แบ่งรับประทานวันละ 1-2 ครั้ง ค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาลงตามการตอบสนองของยา และผลข้างเคียง 	การติดเชื้อ บวม จุดจ้ำเลือดตามผิวหนัง น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง โรคต่อกระดูก ต้อหิน ภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน นอนไม่หลับ และอารมณ์แปรปรวน
Methylprednisolone	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 500-1,000 มก. หยดทางหลอดเลือดดำในเวลอย่างน้อย 30 นาที วันละครั้ง นาน 3 วัน 	การติดเชื้อ ความดันโลหิตสูง และน้ำตาลในเลือดสูง
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 2-3 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 200 มก./วัน) เริ่มต้นที่ขนาดยา 50 มก./วัน และปรับเพิ่มทุก 1-2 สัปดาห์จนถึงขนาดที่ต้องการ 	กดไขกระดูก คลื่นไส้อาเจียน ตับอักเสบ และการติดเชื้อ
Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> การบริหารยาทางปาก (oral daily) ให้ขนาด 1-2 มก./กก./วัน การบริหารยาแบบ intravenous pulse regimen ให้ขนาด 300-800 มก./ตร.ม. (หรือ 10-30 มก./กก.) เดือนละครั้ง นาน 6 เดือน ขนาดยาสะสมสูงสุดไม่เกิน 168 มก./กก. 	กดไขกระดูก การติดเชื้อ คลื่นไส้ ผื่นร่วง กดการเจริญพันธุ์ และเพิ่มความเสียหายในการเกิดมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะ
Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 200-300 มก./วัน (2-3 มก./กก./วัน) แบ่งรับประทานทุก 12 ชั่วโมง โดยแนะนำให้เริ่มต้นที่ขนาดยา 100 มก./วัน ปรับขนาดยาโดยติดตามระดับยาในเลือด (trough concentration) ให้อยู่ในช่วงการรักษา คือ 100-500 นาโนกรัม/มล. 	ความดันโลหิตสูง การทำงานของไต ผิดปกติ น้ำตาลในเลือดสูง โปแตสเซียมในเลือดสูง แมกนีเซียมในเลือดต่ำ กรดยูริกในเลือดสูง ขนคอก เหงือกบวม (gum hypertrophy) และการติดเชื้อ

ตารางที่ 4 ขนาด การบริหาร และผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา IIM-ILD (ต่อ)

ยา	ขนาดและการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Mycophenolate mofetil	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 2,000-3,000 มก./วัน แบ่งรับประทานทุก 12 ชั่วโมง เริ่มต้นที่ขนาดยา 500-1,000 มก./วัน และปรับเพิ่มจนถึงขนาดที่ต้องการในระยะเวลา 3 เดือน เพื่อลดผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร 	ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ กดไขกระดูก และการติดเชื้อ
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> เริ่มต้น 2 มก./วัน แบ่งรับประทานทุก 12 ชั่วโมง ค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยา จนได้ระดับยาในเลือด (trough concentration) ให้อยู่ในช่วงการรักษา 5-10 นาโนกรัม/มล. (ขนาดยารวม 1-3 มก./วัน) 	ความดันโลหิตสูง ปวดศีรษะ การทำงานของไตผิดปกติ ตับอักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง โปแตสเซียมในเลือดสูง แมกนีเซียมในเลือดต่ำ กรดยูริกในเลือดสูง และการติดเชื้อ
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ที่วันที่ 1 และวันที่ 15 (หรือให้ขนาด 375 มก./ตร.ม. สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์) อาจพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องด้วยขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 เดือน 	ปฏิกิริยาจากการให้ยา (เช่น ไข้ ปวดศีรษะ หนาวสั่น ผื่นผิวหนัง ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ และ angioedema เป็นต้น) และการติดเชื้อ
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 8 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด 800 มก./ครั้ง) อาจเริ่มต้นด้วยขนาด 4 มก./กก. และค่อยปรับเพิ่มตามการตอบสนองต่อการรักษา 	การติดเชื้อ ผื่นผิวหนัง ถ้าใส่ทะเล และไขมันในเลือดสูง
Tofacitinib	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 10 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง 	การติดเชื้อโดยเฉพาะงูสวัดและวัณโรค กดไขกระดูก ตับอักเสบ และไขมันในเลือดสูง
Intravenous immunoglobulin	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 0.4 กรัม/กก./วัน ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 5 วัน (หรือขนาด 2 กรัม/กก. ทางหลอดเลือดดำ เดือนละครั้ง นาน 3-5 เดือน) 	ปวดศีรษะ ไข้ หนาวสั่น ความดันโลหิตสูงหรือต่ำ และอ่อนเพลีย

ตารางที่ 4 ขนาด การบริหาร และผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการรักษา IIM-ILD (ต่อ)

ยา	ขนาดและการบริหารยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 300 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร 	ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ตับอักเสบ เลือดออกง่าย ผิดปกติ
Pirfenidone	<ul style="list-style-type: none"> ขนาดยา 2,403 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร แนะนำให้ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา ดังนี้ <ul style="list-style-type: none"> สัปดาห์แรก: เม็ดละ 267 มก., 1 เม็ด วันละสามครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร สัปดาห์ที่ 2: เม็ดละ 267 มก., 2 เม็ด วันละสามครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร สัปดาห์ที่ 3: เม็ดละ 267 มก., 3 เม็ด วันละสามครั้ง หรือเม็ดละ 801 มก., 1 เม็ด วันละสามครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร 	ผื่นผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ตับอักเสบ

ตารางที่ 5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ก่อนเริ่มการรักษา

ยา	CBC	LFT	Cr	FBS	Lipid	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HCV	UA	Stool parasite
Corticosteroids	✓		✓	✓		✓	✓	✓		✓
Azathioprine	✓	✓	✓							✓
Cyclophosphamide	✓	✓	✓						✓	✓
Cyclosporine	✓	✓	✓							✓
Mycophenolate Mofetil	✓	✓	✓							✓
Tacrolimus	✓	✓	✓							✓
Rituximab	✓					✓	✓	✓		✓
Tocilizumab	✓	✓			✓	✓	✓	✓		✓
Tofacitinib	✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓
Intravenous immunoglobulin	✓		✓							
Nintedanib		✓	✓							
Pirfenidone		✓	✓							

Anti-HBc, anti-hepatitis B core antibodies; anti-HCV, hepatitis C antibody; CBC, complete blood count; Cr, creatinine; FBS, fasting blood sugar; HBsAg, hepatitis B surface antigen; LFT, liver function test; UA, urinalysis

ตารางที่ 6 การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากการรักษา

ยา	CBC	LFT	Cr	FBS	Lipid	CXR	อื่น ๆ
Corticosteroids	✓		✓	✓	✓	✓	กระดูกพรุน ต้อกระจก และกล้ามเนื้ออ่อนแรง
Azathioprine	✓	✓	✓			✓	
Cyclophosphamide	✓	✓	✓			✓	ตรวจปัสสาวะ
Cyclosporine	✓	✓	✓			✓	ระดับยาในเลือด (trough level), ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ ได้แก่ โพแทสเซียม, แมกนีเซียม, ฟอสฟอรัส, แคลเซียม และ กรดยูริกในเลือด
Mycophenolate Mofetil	✓	✓	✓			✓	
Tacrolimus	✓	✓	✓			✓	ระดับยาในเลือด (trough level), ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ ได้แก่ โพแทสเซียม, แมกนีเซียม, ฟอสฟอรัส, แคลเซียม และ กรดยูริกในเลือด
Rituximab	✓					✓	
Tocilizumab	✓	✓			✓	✓	
Tofacitinib	✓		✓		✓	✓	
Intravenous immunoglobulin	✓		✓			✓	
Nintedanib		✓	✓			✓	
Pirfenidone		✓	✓			✓	
ความถี่การติดตาม (เดือน)*							
• 6 เดือนแรก	1-3	1-3	1-3	1-3	3-6	6	1-6
• ภายหลัง 6 เดือน	3-6	3-6	3-6	6-12	6-12	6-12	6-12

CBC, complete blood count; Cr, creatinine; CXR, chest X-ray; FBS, fasting blood sugar; LFT, liver function test; UA, urinalysis

* ความถี่ในการตรวจเพิ่มเติมขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้อื่น ๆ ด้วย เช่น อาการ อาการแสดง และการประเมินการตอบสนองของยาต่อระบบต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง เป็นต้น

บทสรุป

คณะทำงานจัดทำแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่นี้ขึ้นจากการสืบค้นและทบทวนวรรณกรรม รวบรวมข้อมูล สรุปสาระสำคัญและออกคำแนะนำพร้อมผลของการทำประชาพิจารณ์ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับอายุรแพทย์ อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม และอายุรแพทย์โรคระบบการหายใจ เพื่อช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยาสำหรับการรักษาโรค IIM-ILD โดยแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยานี้ประกอบด้วย คำแนะนำพร้อมรายละเอียดเกี่ยวกับการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน และยาหรือการรักษาอื่น ๆ ได้แก่ azathioprine, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, methotrexate, mycophenolate mofetil, rituximab, tocilizumab, tofacitinib, ยาต้านพังผืด (antifibrotic agents) และการทำ plasma exchange ครอบคลุมเกี่ยวกับการเริ่มยาตัวแรก และการเลือกใช้ยาแบบผสม (combination treatment) ในผู้ป่วย IIM-ILD ที่มีการดำเนินโรคแบบกึ่งเฉียบพลันและกลุ่มที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลามเฉียบพลัน รวมถึงการพิจารณาเริ่มยาต้านพังผืดในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของพังผืดในปอด อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้มาอาจยังมีข้อจำกัด เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและประชากรเป็นผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มโรคหรือภาวะบางอย่าง เช่น antisynthetase syndrome, CADM, anti-MDA5 antibody-positive DM และ RP-ILD เป็นต้น คำแนะนำบางหัวข้อจึงเป็นการอนุมานมาจากกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว อย่างไรก็ตามการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องคำนึงถึงความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจมีการกำเริบด้วยเสมอ

ทั้งนี้แนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สติเชียลจากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่นี้เป็นเพียงแนวทางเพื่อแนะนำการเลือกใช้ยาตามหลักฐานทางการแพทย์ ไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับในการปฏิบัติ เนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้มาจากการทดลองและรายงานผลจากผู้ป่วยซึ่งอาจแตกต่างกันจากผู้ป่วยทั่วไปในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจมีลักษณะ ความรุนแรงของโรค และการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้นแนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาประเมินเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วย ศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):216-38.
2. Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4).
3. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):501-12.
4. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010;138(6):1464-74.
5. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):297-301.
6. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):614-22.
7. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Munoz-Gall X, Martinez-Gomez X, Majo-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus.* 2005;14(7):534-42.
8. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
9. Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguas E, Ruiz-Rodriguez JC, Castellvi I, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):776-90.
10. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001;323(7308):334-6.
11. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):113-22.

12. Ideura G, Hanaoka M, Koizumi T, Fujimoto K, Shimojima Y, Ishii W, et al. Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: review of 18 cases. *Respir Med.* 2007;101(7):1406-11.
13. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med.* 2010;49(5):361-9.
14. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3439-47.
15. Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, Landron C, Roblot P, et al. Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):474-9.
16. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):800-8.
17. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):337-44.
18. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, Arrossi V, Xu M, Chapman JT, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med.* 2013;107(6):890-6.
19. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Johnson C, Albayda J, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2019;156(5):896-906.
20. Ge Y, Zhou H, Shi J, Ye B, Peng Q, Lu X, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with refractory dermatomyositis/polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34(12):2097-103.
21. Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, Kaida Y, Akamatsu T, Kusagaya H, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial. *Respirology.* 2021;26(4):370-7.

22. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, et al. Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):509-17.
23. Takada K, Katada Y, Ito S, Hayashi T, Kishi J, Itoh K, et al. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1084-93.
24. Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y, Imura Y, Yagita M, Yoshifuji H, et al. Multicenter Prospective Study of the Efficacy and Safety of Combined Immunosuppressive Therapy With High-Dose Glucocorticoid, Tacrolimus, and Cyclophosphamide in Interstitial Lung Diseases Accompanied by Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5-Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):488-98.
25. Sharma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated Interstitial Lung Disease: Predictors of Failure of Conventional Treatment and Response to Tacrolimus in a US Cohort. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1612-8.
26. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Kawahata K. Mycophenolate mofetil treatment with or without a calcineurin inhibitor in resistant inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):585-90.
27. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clinical rheumatology*. 2015;34(1):99-105.
28. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003;32(5):273-84.
29. Meyer O, Hayem G, Palazzo E, Crestani B, Debray MP, Ballard M. Interstitial lung disease due to polymyositis or dermatomyositis: effect of a 6-month course of i.v. pulse cyclophosphamide. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(5):724.
30. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(1):124-30.

31. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(11):3439-47.
32. Jensen ML, Løkke A, Hilberg O, Hyldgaard C, Bendstrup E, Tran D. Clinical characteristics and outcome in patients with antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *European clinical respiratory journal*. 2019;6(1):1583516.
33. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):95-102.
34. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):392-9.
35. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD003643.
36. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Huapaya J, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):858-61.
37. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466.
38. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12.
39. Wang LM, Yang QH, Zhang L, Liu SY, Zhang PP, Zhang X, et al. Intravenous immunoglobulin for interstitial lung diseases of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021.
40. Abe Y, Kusaoi M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy. *Rheumatology*. 2020;59(4):767-71.

41. Komai T, Iwasaki Y, Tsuchida Y, Hanata N, Tsuchiya H, Harada H, et al. Efficacy and safety of plasma exchange in interstitial lung diseases with anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2021;1-7.
42. Shirakashi M, Nakashima R, Tsuji H, Tanizawa K, Handa T, Hosono Y, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-MDA5-positive dermatomyositis with interstitial lung disease under combined immunosuppressive treatment. *Rheumatology*. 2020;59(11):3284-92.
43. Korsten P, Rademacher J-G, Riedel L, Schnitzler E-M, Olgemöller U, Seitz CS, et al. Antisynthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease: Monitoring of Immunosuppressive Treatment Effects by Chest Computed Tomography. *Frontiers in medicine*. 2021;7.
44. Langlois V, Gillibert A, Uzunhan Y, Chabi ML, Hachulla E, Landon-Cardinal O, et al. Rituximab and Cyclophosphamide in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease: An Observational Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2020;47(11):1678-86.
45. Sun S, Chen Z, Zhang D, Xu W, Wu W, Sun F, et al. Description and Analysis of a Novel Subtype of the Anti-Synthetase Syndrome Characterized by Frequent Attacks of Fever and Systemic Inflammation in a Single-Center Cohort Study. *Frontiers in immunology*. 2021;12:729602.
46. Zhang X, Zhou S, Wu C, Li M, Wang Q, Zhao Y, et al. Tocilizumab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021;60(7):e227-e8.
47. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *The New England journal of medicine*. 2019;381(3):291-3.
48. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(12):2114-9.
49. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-27.
50. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF):

- a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):476-86.
51. Chen CH, Lin HC, Wang YH, Wang CY, Lin YS, Lai CC. The safety of nintedanib for the treatment of interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251636.
 52. Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e47024.
 53. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.
 54. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
 55. Oddis CV. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. *J Intern Med.* 2016;280(1):63-74.
 56. Louthrenoo W, Kasitanon N, Katchamart W, Aiewruengsurat D, Chevairakul P, Chiowchanwisawakit P, et al. 2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(9):1166-84.
 57. Barsotti S, Lundberg IE. Current Treatment for Myositis. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2018;4(4):299-315.
 58. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(11):619-26.
 59. Hallowell RW, Amariei D, Danoff SK. Intravenous Immunoglobulin as Potential Adjunct Therapy for Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(10):1682-8.
 60. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153).

สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

