

คำแนะนำฉบับที่ 1 สำหรับแพทย์ผู้ให้การดูแลผู้ป่วยโรค Neuromyelitis optica (NMO) และ Multiple Sclerosis (MS) หรือโรคที่เกี่ยวข้อง

การแพร่ระบาดของ COVID-19 ในขณะนี้ส่งผลต่อการวางแผนการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรค NMOSD, MS และโรคที่คล้ายคลึงกัน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) หรือยาปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulating drugs) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยและแพทย์ที่ดูแลรักษาเกิดความกังวลใจว่าควรใช้ยาต่อหรือไม่ และการใช้นั้นจะส่งผลต่อการติดเชื้อ COVID-19 อย่างไร ซึ่งในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลทางวิชาการที่มากพอถึงผลกระทบจากการติดเชื้อ COVID-19 ต่อโรค NMO หรือ MS อย่างไรก็ตามก็ตีคณะกรรมการบริหารฯชมรมกลุ่มโรคปลอกประสาทเสื่อมจึงมีข้อเสนอแนะแก่แพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดังนี้

1. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวด้านสุขอนามัยตามคำแนะนำมาตรฐานขององค์การอนามัยโลกและกระทรวงสาธารณสุข
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยา immunosuppressant และ immunomodulating drugs ควรใช้ยาเดิมต่อไป ไม่แนะนำให้หยุดยา
3. ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค NMO หรือ MS ที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ควรเริ่มการใช้ยาตามข้อบ่งชี้ของตัวโรค โดยมีข้อมูลที่ช่วยพิจารณา ดังนี้
 - 3.1 ในกรณีของ NMO โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที่มี AQP4-IgG positive ในกลุ่มนี้มีโอกาส relapse สูง ควรพิจารณาให้ยาตามมาตรฐาน เช่น prednisolone และหรือ azathioprine โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับคำแนะนำการปฏิบัติตัวอย่างเคร่งครัดในการป้องกันการติดเชื้อ
 - 3.2 ในกรณีของผู้ป่วยโรค MS ควรพิจารณายาที่ ไม่ได้ ลดจำนวนของ lymphocyte ตามคำแนะนำสากลในสถานการณ์ที่มีการระบาดของ corona virus

- ค่อนข้างปลอดภัยที่จะเริ่มหรือให้การรักษาต่อเนื่องด้วย Interferon beta หรือ Glatiramer Acetate (คาดการณ์ว่าจะมีจำหน่ายในประเทศไทยประมาณเดือนมิถุนายน 2563) หรือ Teriflunomide เนื่องจากยาเหล่านี้เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อโคโรนาไวรัสเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับความเสี่ยงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค MS อย่างไรก็ตามมีข้อถกเถียงว่าความเสี่ยงต่อการเกิด Viral Infection สามารถทำนายได้จากจำนวน total lymphocyte count ถึงแม้จะยังไม่มีข้อมูลทางวิชาการที่ชัดเจนนัก ดังนั้นขณะนี้จึงแนะนำให้ปฏิบัติตาม monitoring guideline ของยาแต่ละชนิดดังกล่าวตามปกติ และพิจารณาปรับเปลี่ยนการใช้ยาเมื่อพบภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ

- ความเสี่ยงของการเกิด acquiring coronavirus infection อาจเพิ่มขึ้นปานกลางในผู้ป่วยที่ได้รับยา Fingolimod การเริ่มยาชนิดนี้จึงจำเป็นต้องอธิบายถึงความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่อาจเพิ่มขึ้นสำหรับ COVID-19 อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ได้รับ Fingolimod อยู่แล้ว ความเสี่ยงที่จะเกิด rebound disease นั้นมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อ COVID-19

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเป็นซ้ำ และเข้าได้กับเกณฑ์ suboptimal response ตามแนวทางการรักษา ผู้ป่วยโรค MS ในประเทศไทย ที่ได้รับยา first-line drugs อยู่แล้วนั้น การเลือกใช้ Fingolimod มีข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับ Ocrelizumab (ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) คือสามารถหยุดยาได้ ในกรณีที่มีการติดเชื้อ coronavirus infection เกิดขึ้น

- สำหรับ Natalizumab ซึ่งในประเทศไทยจัดอยู่ใน second-line drugs เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง และไม่ลดจำนวน lymphocyte เนื่องจาก COVID-19 ไม่ใช่ neurotropic virus ถึงแม้จะมีรายงาน case COVID-19 ในน้ำไขสันหลัง แต่จำนวนน้อยมากที่พบมี encephalitis ดังนั้นน่าจะเป็นการเหมาะสมที่จะใช้ extended interval dosing เพื่อลดโอกาสเสี่ยงของการเกิด COVID-19 encephalitis

- สำหรับ Alemtuzumab หรือ Cladribine (คาดการณ์ว่าจะมีจำหน่ายในประเทศไทยภายในสิ้นปี 2563 นี้) นั้น ความเสี่ยงของการเกิด viral Infection จะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายในระยะเวลา 3 ถึง 6 เดือนหลังได้รับยา จึงแนะนำว่าไม่ควรเริ่มยาในกลุ่มนี้ในระยะเวลาที่มีการระบาดของ coronavirus ดังนั้นการเลือกใช้ Natalizumab และ Ocrelizumab จะมีความปลอดภัยกว่าสำหรับ active disease

สำหรับผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย Alemtuzumab หรือ Cladribine มาแล้ว แนะนำให้เลื่อนการให้ยา รอบถัดไปสำหรับการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดจนกว่าความเสี่ยงของการเกิด coronavirus infection จะผ่านไป มีข้อมูลพบว่า มีความปลอดภัยที่จะไม่เกิดการกำเริบซ้ำของโรค MS ในผู้ป่วยที่มีระยะ

ระหว่าง first และ second alemtuzumab treatments ห่างกัน 18 เดือน ส่วน Cladribine นั้น มี ข้อมูลไม่ชัดเจนระหว่างระยะห่างของ first and second treatment course ที่สามารถเลื่อนการรักษา ได้

ถ้าวางแผนจะให้การรักษาด้วย Alemtuzumab หรือ Cladribine สำหรับ new disease activity แนะนำให้ใช้ DMTs ชนิดอื่น หรือ ให้เลื่อนเวลาให้ยาออกไปจนกว่าจะพ้นระยะการระบาดของ COVID-19

- ผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab จะมีความเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อ coronavirus เพิ่มขึ้นปานกลางหลัง ได้รับยา เนื่องจากยามีผลลดจำนวนเม็ดเลือดขาว lymphocyte เป็นระยะเวลานาน จึงควรหลีกเลี่ยงการ เริ่มยานี้ ในกรณี que ผู้ป่วยเคยได้รับยา rituximab มาก่อนและครบกำหนดรอบการให้ยา rituximab แล้ว นั้น ถ้าเป็นไปได้ให้เลื่อนเวลาให้ยาออกไปจนกว่าจะพ้นระยะการระบาดของ COVID-19 แต่ถ้าจำเป็นต้อง ให้ยา ต้องเน้นย้ำการ isolate ตัวเองและป้องกันการติดเชื้ออย่างยั้งยวด

4. ถ้าผู้ป่วยมีอาการของ COVID-19 หรือตรวจพบเชื้อ COVID-19 ให้พิจารณาตามความรุนแรงของการติดเชื้อ ชนิดของยาที่ใช้ และ ปัจจัยเสี่ยงของคนไข้ที่จะเกิดอาการรุนแรง (อายุมากกว่า 60 ปี มีโรค COPD หรือโรคปอด เรื้อรังอื่น ๆ โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจเรื้อรัง โรคหัวใจแต่กำเนิด โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะอ้วน (BMI \geq 35) ตับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำและ lymphocyte $<$ 1000 cells/mm³) การหยุด ยาจำเป็นต้องประเมินความเสี่ยงของการเป็นซ้ำ **ทั้งนี้การรักษาขึ้นกับอาการของคนไข้และจะต้องปรึกษากับ แพทย์ผู้ดูแลรักษาเป็นราย ๆ ไป** โดยมีข้อมูลเพื่อร่วมพิจารณาดังนี้

4.1 ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อ Mild degree และไม่มีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น อาจพิจารณาให้ยารักษาเดิมที่ใช้อยู่ต่อ ทั้งนี้จะต้องคอยเฝ้าระวังอาการอย่างเคร่งครัด

4.2 ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อ Mild degree และมีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น กลุ่มนี้จะได้ยารักษา COVID-19 ตาม คำแนะนำ ได้แก่ hydroxychloroquine, darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir มีข้อพิจารณาดังนี้

4.2.1 ยา Hydroxychloroquine ไม่มี drug interaction กับยาดังต่อไปนี้ prednisolone, azathioprine, mycophenolate, methotrexate, interferon-beta, rituximab แต่ยา Hydroxychloroquine เมื่อให้ร่วมกับ fingolimod ที่เป็น first dose จะเกิด arrhythmia ได้มากขึ้น และการให้ยา hydroxychloroquine ร่วมกับ teriflunomide จะมีผลให้เกิด marrow suppression ได้มากขึ้นมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น ซึ่งถึงแม้ว่าจะ หยุดการให้ teriflunomide ในช่วงที่ให้การรักษา COVID-19 ระดับยา active metabolite ของ teriflunomide

จะยังอยู่ได้นาน อาจจำเป็นต้องเฝ้าระวัง marrow suppression โดยการ check CBC ที่ขึ้นกว่า protocol การรักษา COVID-19 ตามปกติ และเฝ้าระวังการติดเชื้ออื่น ๆ ร่วมด้วย หรือถ้าจำเป็นให้ใช้กระบวนการเร่งกำจัดยา (accelerated elimination procedure) สำหรับ Teriflunomide ตามคำแนะนำในเอกสารกำกับยา

4.2.2 ยาในสูตร darunavir/ritonavir หรือ lopinavir/ritonavir ไม่พบ drug interaction ใน azathioprine, mycophenolate, rituximab **แต่มี drug interaction** กับยาดังต่อไปนี้

Darunavir และ ritonavir **เพิ่มระดับ**ของ prednisolone แต่**ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา**

Darunavir และ ritonavir มี **moderate interaction** กับ methotrexate ทำให้มี liver toxicity มากขึ้น จำเป็นต้องตรวจ LFT เป็น baseline ก่อนเริ่มยา และ เจาะซ้ำอย่างน้อย 1 สัปดาห์หลังให้ยาร่วมกัน หลังจากนั้นให้ประเมินอาการ อาจจำเป็นต้องเจาะถี่กว่า protocol ตามปกติในช่วงที่ให้ยากูกัน

Darunavir และ ritonavir มี **moderate interaction** กับ interferon-beta ทำให้มี liver toxicity มากขึ้น จำเป็นต้องตรวจ LFT เป็น baseline ก่อนเริ่มยา และ เจาะซ้ำอย่างน้อย 1 สัปดาห์หลังให้ยาร่วมกัน หลังจากนั้นให้ประเมินอาการ อาจจำเป็นต้องเจาะถี่กว่า protocol ตามปกติในช่วงที่ให้ยากูกัน


Darunavir และ ritonavir มี **major interaction** กับ teriflunomide ทำให้มี liver toxicity มากขึ้น จำเป็นต้องตรวจ LFT เป็น baseline ก่อนเริ่มยา และ เจาะซ้ำอย่างน้อย 1 สัปดาห์หลังให้ยาร่วมกัน หลังจากนั้นให้ประเมินอาการ อาจจำเป็นต้องเจาะถี่กว่า protocol ตามปกติในช่วงที่ให้ยากูกัน หรือถ้าจำเป็นให้ใช้กระบวนการเร่งกำจัดยา (accelerated elimination procedure) สำหรับ Teriflunomide ตามคำแนะนำในเอกสารกำกับยา

Lopinavir อาจ**เพิ่ม** risk ของ arrhythmia ถ้าให้ร่วมกับ fingolimod (rare side effect) ให้พิจารณาการตรวจ EKG เป็น baseline ก่อนเริ่มยา และอาจตรวจ EKG ซ้ำหลังให้ยากูกันที่ 24 และ 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นอาจพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

Ritonavir อาจ**เพิ่มระดับ**ยา mycophenolate แต่**ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา** อาจเพิ่มการ monitor side effect ของ mycophenolate มากขึ้น

4.2.3 สูตรยา favipiravir จะทำให้การขับยา (drug excretion) **ลดลง**ในยาต่อไปนี้ dexamethasone และ methotrexate และ**ลด**ขบวนการ metabolism ของยา mycophenolate mofetil แต่**ไม่มีข้อมูล** drug

interaction ว่าจะมีผลกับยาดังต่อไปนี้หรือไม่ (การที่ไม่มีข้อมูลไม่ได้หมายความว่าไม่มี drug interaction) ได้แก่ prednisolone, azathioprine, interferon-beta, fingolimod, teriflunomide และ rituximab



พญ. สสิธร ศิริโท



ประธานชมรมโรคปลอกประสาทเสื่อมแห่งประเทศไทย

23 มีนาคม 2563