

ทางเลือกของผู้หญิงต่อการรักษา: ประโยชน์ต่อแม่และความเสี่ยงต่อทารก

อุดม ลิขิตวรรณวุฒิ

โกลูเทกราเวียร์กับภาวะหลอดประสาทไม่ปิด

ในเดือนพฤษภาคม 2561 ที่ผ่านมาได้มีการเผยแพร่ผลของการวิเคราะห์ก่อนการวิจัยสิ้นสุดที่ไม่ได้มีการวางแผนมาก่อน (unplanned interim analysis) ของการศึกษาเฝ้าระวังผลลัพธ์ของการคลอด (Birth Outcomes Surveillance Study) ของการกินยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ ในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศบอตสวานาที่แสดงว่ายาต้านไวรัสโกลูเทกราเวียร์ (dolutegravir) อาจทำให้ทารกของแม่ที่กินยาโกลูเทกราเวียร์ในช่วงปฏิสนธิเป็นภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defect)¹ ทำให้ห้องค์กรต่างๆที่เกี่ยวข้องรวมถึงองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration) องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency) และ องค์การอนามัยโลกออกแถลงการณ์เตือนเกี่ยวกับเรื่องนี้ ซึ่งสร้างความสับสนและกังวลต่อผู้หญิงที่มีเอชไอวี องค์กร/หน่วยงานนานาชาติและระดับประเทศ เจ้าหน้าที่สาธารณสุข และคณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชนระดับภูมิภาคของแอฟริกาเป็นอย่างมาก นอกจากนั้นแล้ว ผลการวิเคราะห์ดังกล่าวทำให้หลายประเทศในซัพซาราอานาต้องชะลอแผนที่จะเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสสูตรแรกในการรักษาผู้มีเอชไอวีจากที่ใช้อยู่เดิมเป็นสูตรที่ใช้ยาโกลูเทกราเวียร์เป็นหลักออกไปก่อน

การศึกษาเฝ้าระวังการคลอดในบอตสวานาที่มีชื่อว่าเซพามโม (Tsepamo study) มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลลัพธ์ของการคลอดลูกในผู้หญิงที่กินยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรต่างๆ ในช่วงเวลาปฏิสนธิ (conception) และระหว่างการตั้งครรภ์ สูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับการประเมินคือสูตรที่ใช้ยาเอฟฟาไวเรนซ์ (efavirenz) เป็นหลัก และสูตรที่ใช้โกลูเทกราเวียร์เป็นหลัก²

ยาต้านไวรัสโกลูเทกราเวียร์ (หรือ DTG มีชื่อการค้าว่า Tivicay และ Triumeq) เป็นยากลุ่มอินทิเกรซ อินฮิบิเตอร์ (integrase inhibitor) ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีมากและกินเพียงวันละครั้ง มีโอกาสในการดื้อยาต่ำ และมีปฏิกริยากับยาอื่นต่ำ และเมื่อราคายาถูกลงจากเดิมทำให้หลายประเทศเริ่มรวมยานี้ไว้ในสูตรการรักษาสูตรแรกของประเทศ³

การวิเคราะห์ผลก่อนการวิจัยสิ้นสุดของการวิจัยเซพามโมนี้ให้ความสนใจต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดซึ่งเกิดขึ้นในช่วงสองถึงสี่สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ ดังนั้นความเสี่ยงจะสูงมาก ในช่วงปฏิสนธิและไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ตารางข้างล่างสรุปผลของยาต้านไวรัสชนิดต่างๆต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดรวมทั้ง ในหญิงที่ไม่มีเอชไอวีด้วย

ภาวะหลอดประสาทไม่ปิดที่พบในทารกที่เกิดในบอตสวานาในช่วงสิงหาคม 2016 ถึงพฤษภาคม 2018			
สูตรยาต้านไวรัส	จำนวนการคลอด	จำนวนภาวะหลอดประสาทไม่ปิด	อัตรา
ในช่วงปฏิสนธิ หญิงไม่มีเอชไอวี (ไม่ต้องกินยาต้าน)	66,057	61	0.09%
โกลูเทกราเวียร์	426	4	0.94%
เอฟฟาไวเรนซ์	5,787	3	0.12%
ยาด้านอื่น	11,300	14	0.05%
หลังการปฏิสนธิ โกลูเทกราเวียร์	2,812	0	0.0%

1 ภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเป็นความผิดปกติของทารกแต่กำเนิดที่เกิดขึ้นในช่วงเดือนแรกของการตั้งครรภ์ทำให้กระดูกสันหลังของทารกไม่เชื่อมต่อกัน เมื่อทารกยังอยู่ในท้องของแม่ทำให้ทารกในครรภ์เสียชีวิตหรือไม่สามารถมีชีวิตอยู่รอดได้หลังคลอด อาการที่พบมากของภาวะหลอดสมองไม่ปิดคือ กระดูกไขสันหลังผิดปกติ (spina bifida) สาเหตุหลักของภาวะหลอดประสาทไม่เปิดคือแม่ขาดกรดโฟลิก (folic acid) ในช่วงตั้งครรภ์ กรดโฟลิกเป็นวิตามินบีชนิดหนึ่งซึ่งร่างกายต้องการในการสร้างเซลล์ใหม่ และสำหรับหญิงตั้งครรภ์อาจช่วยป้องกันการแท้งลูก หรือป้องกันภาวะผิดปกติของกระดูกสันหลังในทารก

2 ในปี 2014 ที่การวิจัยเซพามโมเริ่ม ยาด้านสูตรที่มีเอฟฟาไวเรนซ์เป็นหลักเป็นยาสูตรแรกที่ยอมรับใช้ในประเทศบอตสวานา ดังนั้นการวิจัยเซพามโมจึงถูกออกแบบมาเพื่อประเมินความปลอดภัยของยาต้านไวรัส ในหญิงตั้งครรภ์สามสูตรด้วยกันคือสูตรที่ใช้เอฟฟาไวเรนซ์เป็นหลัก สูตรที่ใช้โกลูเทกราเวียร์เป็นหลัก และสูตรที่ใช้ยาในกลุ่ม โปรทีเอส อินฮิบิเตอร์เป็นหลัก ในปี 2016 บอตสวานาเปลี่ยนยาสูตรแรกเป็น โกลูเทกราเวียร์ร่วมกับเทโนฟอโฟเวียร์และลามิวูดีน โครงการจึงมีการวิเคราะห์ผลเพิ่มขึ้นเพื่อประเมินผลและความปลอดภัยของ โกลูเทกราเวียร์ในหญิง ในช่วงปฏิสนธิเทียบกับยาด้านสูตรอื่นเพื่อเป็นการเตรียมการสำหรับหลักเกณฑ์การรักษานับใหม่ขององค์การอนามัยโลก

3 อย่างไรก็ตามหากใช้โกลูเทกราเวียร์เพียงชนิดเดียวแล้วโอกาสที่จะนำไปการดื้อยาก็ยังมีอยู่ และหากจะเปลี่ยนการรักษาไปใช้โกลูเทกราเวียร์ร่วมกับยาด้านอื่นโดยเฉพาะในประเทศที่ทรัพยากรจำกัดควรมีการตรวจเช็ดยาจากก่อน ดูรายละเอียดได้จาก Resistance to Dolutegravir - A Chink in the Armor? โดย Daniel R. Kuritzkes ใน The Journal of Infectious Diseases <https://academic.oup.com/jid/article/218/5/673/4956225>

ผลของการวิเคราะห์ในเดือนพฤษภาคมแสดงว่า โดลูเทกราเวียร์เพิ่มความเสถียรต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิด ในช่วงปฏิสนธิมากกว่ายาต้านไวรัสอื่นเกือบถึงเก้าเท่า

ในการประชุม AIDS 2018 แพทย์หญิงรีเบคคา แซสท์ (Dr. Rebecca Zash) นำเสนอผลการวิเคราะห์เพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัยชะพาม โมที่รวมข้อมูลใหม่เพิ่มเติมหลังจากหลังจากเดือนพฤษภาคม 2018 ที่ผ่านมาซึ่งมีทารกอีก 170 คนที่เกิดโดยแม่ที่กินยา โดลูเทกราเวียร์ในช่วงปฏิสนธิและทารกทั้งหมดนี้ไม่มีภาวะหลอดสมองไม่ปิดเลย แต่อย่างไรก็ตามเมื่อรวมจำนวนทารกจำนวนนี้เข้าไปด้วยแล้วก็ตาม อัตราการของทารกที่มีภาวะหลอดสมองไม่ปิดที่เกิดจากแม่ที่กิน โดลูเทกราเวียร์ในช่วงปฏิสนธิก็ยังสูงกว่ายาต้านไวรัสชนิดอื่นถึงเจ็ดเท่า และการวิจัยนี้ยังคงดำเนินต่อไปจนถึงเดือนมีนาคม 2020 ซึ่งคาดว่าจะมีทารกที่ปฏิสนธิเมื่อแม่ใช้ยา โดลูเทกราเวียร์อีกจำนวน 1,200 คน⁴

ข้อแนะนำและปฏิกิริยา

การเปิดเผยผลการวิเคราะห์ก่อนการวิจัยสิ้นสุดของการวิจัยชะพาม โม ในเดือนพฤษภาคมที่กล่าวมาทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป และองค์การอนามัยโลกต้องออกเอกสารเตือนเกี่ยวกับการรักษาผู้ที่มีเอชไอวีด้วยยา โดลูเทกราเวียร์โดยแนะนำให้ผู้หญิงวัยเจริญพันธ์ที่ได้รับการรักษา โดย โดลูเทกราเวียร์อยู่ให้คุมกำเนิดเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ และแนะนำไม่ให้ผู้หญิงที่ใช้โดลูเทกราเวียร์อยู่หยุดใช้โดลูเทกราเวียร์โดยที่ไม่ปรึกษาแพทย์ก่อน

บางหน่วยงาน เช่น องค์การยาแห่งสหภาพยุโรปแนะนำให้ใช้ยา โดลูเทกราเวียร์ในหญิงที่ต้องการตั้งครรภ์และหากว่าตรวจพบว่าผู้หญิงที่ใช้โดลูเทกราเวียร์อยู่ตั้งครรภ์และอยู่ในไตรมาสแรก องค์การยาแห่งสหภาพยุโรปแนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยาสูตรอื่น

องค์การอนามัยโลกและองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้เพิ่มเติมว่าควรปรึกษากับผู้ที่มีเอชไอวีที่อยู่ในวัยเจริญพันธ์เกี่ยวกับการรักษาสูตรอื่นที่ไม่รวม โดลูเทกราเวียร์ โดยที่องค์การอนามัยโลกแนะนำว่าสูตรการรักษาสูตรแรกที่ใช้เอพฟาไวเร็นซ์เป็นหลักเป็นสูตรทางเลือกแทนสูตรที่รวม โดลูเทกราเวียร์ และสำหรับผู้ที่มีเอชไอวีที่ตั้งครรภ์นั้นองค์การอนามัยโลกแนะนำให้เนื่องจากขาดโฟเลต (folate deficiency) เป็นสาเหตุของภาวะหลอดประสาทไม่ปิด ดังนั้นหญิงตั้งครรภ์ควรกินอาหารเสริมสำหรับกรด โฟลิกเป็นประจำทุกวันก่อนและระหว่างการตั้งครรภ์

นอกจากนั้นแล้วแผนฉุกเฉินของประธานาธิบดีสหรัฐอเมริกาว่าด้วยการแก้ปัญหาเอ็ดส์หรือที่เรียกกันว่าเพ็พฟาร์ (The US President's Emergency Plan for AIDS Relief - PEPFAR) ซึ่งเป็นแหล่งทุนความช่วยเหลือระหว่างประเทศที่เกี่ยวกับการบรรเทาปัญหาเกี่ยวกับเอ็ดส์ที่ใหญ่ที่สุดแห่งหนึ่งมีแผนที่จะส่งเสริมให้ประเทศต่างๆ ในโลกที่ได้รับการสนับสนุนจากเพ็พฟาร์ให้เปลี่ยนไปใช้โดลูเทกราเวียร์เป็นสูตรแรกของการรักษาผู้ที่มีเอชไอวี หลังจากการเปิดเผยผลเกี่ยวกับ โดลูเทกราเวียร์กับภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเพ็พฟาร์จึงแนะนำว่าสำหรับ โครงการที่เพ็พฟาร์สนับสนุนอยู่ผู้ที่มีเอชไอวีทุกคนที่ต้องการตั้งครรภ์ควรใช้สูตรการรักษาที่มีเอพฟาไวเร็นซ์เป็นหลัก อย่างไรก็ตามเพ็พฟาร์ก็ยังแนะนำให้ โดลูเทกราเวียร์ควรเป็นยาสูตรแรกที่แนะนำให้ผู้ที่มีเอชไอวีใช้

คำเตือนและข้อแนะนำเหล่านี้ทำให้เจ็ดประเทศตัดสินใจที่จะไม่ให้ โดลูเทกราเวียร์แก่ผู้หญิงที่อยู่ในช่วงอายุที่จะมีบุตรได้ (women of childbearing age) และอีกหกประเทศจะให้ โดลูเทกราเวียร์แก่ผู้หญิงหากว่าผู้หญิงตกลงที่จะทำการคุมกำเนิด⁵

หลังจากที่มีข้อแนะนำเกี่ยวกับเรื่องนี้ในเดือนพฤษภาคม องค์การอนามัยโลกได้มีข้อแนะนำเพิ่มเติมในเดือนกรกฎาคมว่า โดลูเทกราเวียร์มีความปลอดภัยสำหรับผู้หญิงที่ตั้งครรภ์เกินกว่า 8 อาทิตย์ไปแล้วซึ่งความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดนั้นผ่านพ้นไปแล้ว และ โดลูเทกราเวียร์สามารถใช้ในผู้หญิงในวัยเจริญพันธ์และวัยรุ่นหญิงได้หากว่ามีการคุมกำเนิดอย่างสม่ำเสมอ สำหรับเอพฟาไวเร็นซ์นั้นสามารถใช้ในหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธ์ได้จนกว่าความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดจะผ่านพ้นไป และองค์การอนามัยโลกเน้นว่าในการพัฒนาแผนการรักษาผู้ที่มีเอชไอวีของแต่ละประเทศควรต้องชั่งน้ำหนักระหว่างผลประโยชน์และความเสี่ยงต่อทั้งแม่และทารก การเข้าถึงอุปกรณ์/วิธีการคุมกำเนิดต่างๆของประเทศและควรคำนึงถึงทางเลือก ในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดต่างๆที่มีอยู่ในประเทศ

ในการประชุม AIDS 2018 ครั้งนี้ องค์การอนามัยโลกได้จัดการประชุมเกี่ยวกับเกณฑ์การรักษาเอชไอวีฉบับล่าสุดขึ้นและสำหรับการใช้โดลูเทกราเวียร์ในหญิงนั้น คำที่ใช้พรรณนาถึงผู้หญิงที่ไม่ควรใช้โดลูเทกราเวียร์ของเกณฑ์การรักษาที่ได้รับการปรับปรุงใหม่ถูกเปลี่ยนจาก “ที่อยู่ในวัยเจริญพันธ์” (of productive age) ที่ใช้ในข้อแนะนำที่ออกในเดือนพฤษภาคมมาเป็น “ความสามารถที่จะมีบุตร” (childbearing potential) ซึ่งจากมุมมองของสิทธิของผู้หญิงคำว่า “ที่อยู่ในวัยเจริญพันธ์” เป็นคำที่ครอบคลุมและเกี่ยวข้องกับสิทธิของผู้หญิง โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการตัดสินใจที่ผู้หญิงมีสิทธิที่จะตัดสินใจเลือกได้เสมอไม่ว่าจะอยู่ในช่วงอายุใดก็ตาม การใช้คำใหม่ดังกล่าวเป็นการยอมรับถึงสิทธิของบุคคลทั้งชายและหญิง

⁴ รายละเอียดการนำเสนอผลการวิเคราะห์นี้สามารถอ่านเพิ่มเติมได้ใน Dolutegravir: update on infant neural tube defects from Botswana โดย Keith Alcorn <http://www.aidsmap.com/print/Dolutegravir-update-on-infant-neural-tube-defects-from-Botswana/page/3312898/> และ <https://www.medscape.com/viewarticle/899806>

⁵ จาก Dolutegravir: update on infant neural tube defects from Botswana ในหมายเหตุ 4

ในการเลือกตั้งสินใจเกี่ยวกับเรื่องใดเรื่องหนึ่งและสะท้อนถึงการยึดเอาผู้หญิง (หรือตัวบุคคล) เป็นศูนย์กลางของการทำงาน ความสามารถหรือศักยภาพในการมีบุตรเป็นคำที่นักบรรณคดีที่เกี่ยวข้องมีความสะดวกใจมากกว่าคำเดิม⁶



การบรรณคดีของกลุ่มผู้หญิงจากแอฟริกาเพื่อการเข้าถึง โดลูเทกราเวียร์ในการประชุมขององค์การอนามัยโลกเกี่ยวกับหลักเกณฑ์การรักษาผู้มีเอชไอวี

คณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชนของแอฟริกาหรือแอฟโพรแค็บ (African Community Advisory Board - AfroCAB) ออกแถลงการณ์ในวันที่ 17 กรกฎาคมที่ผ่านมาเกี่ยวกับเรื่องนี้ว่าข้อเสนอขององค์กรต่างๆเกี่ยวกับเรื่องนี้ทั้งจากองค์กรระหว่างประเทศและหน่วยงานระดับประเทศที่เกี่ยวข้องมีทั้งข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์และข้อแนะนำที่ให้ข้อมูลผิดพลาดและสร้างความตื่นตระหนก และที่สำคัญไปกว่านั้นคือข้อแนะนำเหล่านั้นไม่เอ่ยถึงการปรึกษาหารือกับชุมชนที่เกี่ยวข้องเลย

แอฟโพรแค็บมีความเห็นว่าข้อมูลจากการวิเคราะห์ดังกล่าวเป็นเรื่องสำคัญแต่ต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมก่อนที่จะออกคำแนะนำดังที่ผ่านมาเพราะในอดีตมีตัวอย่างที่การวิจัยในสัตว์แสดงว่าเอพฟาไวเร็นส์ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิดในสัตว์ทดลองและทำให้เกิดความกังวลต่อความปลอดภัยของเอพฟาไวเร็นส์ต่อหญิงตั้งครรภ์และทารก ดังนั้นองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและองค์การยาแห่งสหภาพยุโรปจึงออกคำเตือนต่อการใช้อีพฟาไวเร็นส์ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ แต่จากการใช้อีพฟาไวเร็นส์ในการรักษาคนจำนวนมากและเป็นเวลาหลายปีรวมทั้งหญิงที่ตั้งครรภ์พิสูจน์ว่าความกังวลดังกล่าวไม่เป็นจริงทำให้หลักเกณฑ์การรักษาหลายหลักเกณฑ์แนะนำให้ใช้อีพฟาไวเร็นส์เป็นยาหลักในสูตรการรักษาสูตรแรก ส่วนการวิจัย โดลูเทกราเวียร์ในสัตว์และใน โด๊สที่สูงมากไม่พบภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิดในสัตว์ทดลองเลย และเมื่อพิจารณาถึงประโยชน์ โดลูเทกราเวียร์แล้วประเทศที่เกี่ยวข้องควรมีการปรึกษาหารือกับผู้มีเอชไอวีและชุมชนเกี่ยวกับเรื่องนี้ก่อนที่จะตัดสินใจชะลอการนำเอา โดลูเทกราเวียร์ไปใช้เป็นสูตรการรักษาสูตรแรกของประเทศ

แอฟโพรแค็บยืนยันว่าการปฏิเสธไม่ให้ผู้มีเอชไอวีได้ใช้โดลูเทกราเวียร์โดยเฉพาะที่ผสมรวมกับยาอีกสองชนิดอยู่ในเม็ดเดียวกันที่เรียกว่าทีแอลดี (TLD ซึ่งประกอบด้วยโดลูเทกราเวียร์ ทินอโฟโพรเวียร์ และลามิวูดีน) นั้นไม่ควรเป็นทางเลือกหนึ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากว่าไม่มีการปรึกษาหารือกับผู้มีเอชไอวีและชุมชนก่อน การนำเอา โดลูเทกราเวียร์ไปใช้นั้นควรเสริมด้วยการเข้าถึงวิธีการคุมกำเนิดต่างๆที่ได้ผล รวมทั้งการให้การศึกษาแก่ผู้หญิงเกี่ยวกับ โดลูเทกราเวียร์ การคุมกำเนิด และทางเลือกในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรต่างๆ

ในการประชุม AIDS 2018 ที่ผ่านมากลุ่มผู้หญิงมีเอชไอวีจัดการประท้วงเรียกร้องให้ผู้ที่เกี่ยวข้องเลิกมองผู้หญิงว่าเป็นเพียงภาชนะสำหรับการมีบุตรเท่านั้นและให้ความสำคัญต่อการเข้าถึงทางเลือกในการรักษาต่างๆที่มีอยู่และต่อสิทธิของบุคคลในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับความต้องการและสถานะของแต่ละคน และกลุ่มผู้หญิงมีเอชไอวีจาก 18 ประเทศของแอฟริกาประกาศอย่างชัดเจนว่าในการประชุมที่เมืองคิกาลี ประเทศรวันดา (Kigali, Rwanda) เมื่อวันที่ 13-14 กรกฎาคม 2561 ก่อนหน้าการประชุม AIDS 2018 หลังจากที่ได้อัปเดตอย่างรอบคอบถึงผลประโยชน์ต่างๆและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ของโดลูเทกราเวียร์แล้ว กลุ่มผู้หญิงจากแอฟริกาเห็นว่าผลประโยชน์ของโดลูเทกราเวียร์มีน้ำหนักมากกว่าความเสี่ยง นอกจากนั้นแล้วกลุ่มผู้หญิงจากแอฟริกาเน้นว่าเหตุการณ์ดังกล่าวชี้ให้เห็นถึงความสำคัญในการผสม

⁶ จาก AIDS 2018: The Story is Messy โดย Emily Bass ใน <https://www.avac.org/blog/aids2018-story-messy>

ผลจากการเข้าถึงการวางแผนครอบครัวซึ่งเป็นสิ่งที่จำเป็นเป็นอย่างยิ่งเข้ากับการดูแลรักษาเอชไอวีเพื่อส่งเสริมสุขภาพอนามัยเจริญพันธุ์สำหรับทุกคน⁷



การณรงค์เรียกร้องเพื่อโดลูเทกราเวียร์ในการประชุม AIDS 2018 จาก นสพ. The Telegraph

ผลกระทบที่อาจเป็นไปได้ของการไม่ใช่โดลูเทกราเวียร์

การนำเสนออีกมุมมองหนึ่งทำให้การชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงของยาต้านไวรัส โดยเฉพาะประโยชน์ต่อแม่และความเสี่ยงต่อทารกเป็นเรื่องที่ทำทนายมากยิ่งขึ้น

พญ. เคเลน ดักเดล (Dr. Caitlin Dugdale) จากโรงเรียนแพทย์ Massachusetts General Hospital อธิบายถึงผลกระทบของโดลูเทกราเวียร์เปรียบเทียบกับเอพฟาไวเรนซ์โดยใช้โมเดลทางแพทยศาสตร์ในการประเมินพัฒนาการของเอชไอวีและผลต่างๆที่จะเกิดขึ้น โมเดลดังกล่าว (CEPAC) เป็นโมเดลที่ได้รับการพิสูจน์ผลและได้รับการยอมรับแล้วเป็นอย่างดีในการทำนายรูปแบบของการแพร่ระบาดของเอชไอวีและการดูแลรักษาของประเทศแอฟริกาใต้⁸

ในการประเมิน พญ. เคเลน และทีมเปรียบเทียบผลกระทบของการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่มีโดลูเทกราเวียร์เป็นหลักและสูตรการรักษาที่ใช้เอพฟาไวเรนซ์เป็นหลักต่อการเสียชีวิต ต่อการแพร่เชื้อทางเพศสัมพันธ์ ต่อการแพร่เชื้อจากแม่สู่ลูก และต่อผลของการตั้งครรภ์ที่ผิดปกติภายในระยะเวลาห้าปีข้างหน้าคาดว่าจะมีผู้หญิงจำนวน 3.5 ล้านคนที่ได้รับการรักษา นอกจากนั้นแล้ว โมเดลการประเมินยังรวมถึงทารกอีก 1.1 ล้านคนที่คาดว่าจะเกิดจากผู้หญิงที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในช่วงเวลาดังกล่าว

การประเมินตั้งสมมุติฐานว่าโดลูเทกราเวียร์มีประสิทธิภาพดีกว่าเอพฟาไวเรนซ์ในการควบคุมหรือลดปริมาณไวรัสให้ต่ำจนวัดไม่ได้ และโดลูเทกราเวียร์จะนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิดในทารกเหมือนกับที่พบในการวิจัยชะพามโม และเอพฟาไวเรนซ์จะทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิดเช่นเดียวกับที่พบในการวิจัย โครงการต่างๆที่ประเมินผลของเอพฟาไวเรนซ์

ผลของการประเมินโดยโมเดล CEPAC แสดงว่าการรักษาด้วยโดลูเทกราเวียร์จะทำให้ผู้หญิงมีเอชไอวีรอดชีวิตมากกว่าเอพฟาไวเรนซ์ 28,400 คน และป้องกันการแพร่เอชไอวีจากเพศสัมพันธ์ได้มากกว่าเอพฟาไวเรนซ์ 52,800 ราย และป้องกันการทารกไม่ให้เกิดเอชไอวีจากแม่ได้มากกว่าเอพฟาไวเรนซ์ 5,000 คน

แต่เอพฟาไวเรนซ์จะหลีกเลี่ยงภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิดได้มากกว่าการใช้โดลูเทกราเวียร์ถึง 10,000 ราย ป้องกันการตายของทารกได้มากกว่าโดลูเทกราเวียร์ถึง 8,400 ราย และทำให้เด็กมีชีวิตอยู่รอดและไม่มีเอชไอวีได้มากกว่าโดลูเทกราเวียร์อีก 5,400 ราย

⁷ จาก IAS2018: Communique of the Kigali Dolutegravir Stakeholder Meeting of African Women Living with HIV, hosted by AfroCAB ใน <https://www.projectinform.org/hiv-news/ias2018-communique-of-the-kigali-dolutegravir-stakeholder-meeting-of-african-women-living-with-hiv-hosted-by-afrocab/>

⁸ จากหมายเหตุ 4 ข้างบน

โมเดลที่ใช้มีความไวต่อสันนิษฐานเกี่ยวกับภาวะเจริญพันธ์ ประสิทธิภาพของการรักษาของสูตรยาต่างๆ และภาวะความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิด ซึ่งหมายถึงว่าการประเมินจะสามารถปรับปรุงให้ดีขึ้นเมื่อนำเอาข้อมูลใหม่ๆจากการเฝ้าระวังมาใช้ในการประเมินต่อไปในอนาคต

ผลการประเมินดังกล่าวอาจทำให้การเลือกระหว่างโดลูเทกราเวียร์และเอฟฟาไวเร็นซ์ยุ่งยากขึ้นไปอีก ดร. แม็กกี้ ลิตเติล (Dr. Maggie Little) ผู้นำเสนออีกคนของการประชุมเรื่องนี้มีความเห็นว่าตัวเลขแต่เพียงอย่างเดียวไม่สามารถให้คำตอบเกี่ยวกับเรื่องนี้ได้ เมื่อพิจารณาถึงประโยชน์ของโดลูเทกราเวียร์แล้วจะเห็นว่าโดลูเทกราเวียร์ไม่เพียงแต่ช่วยชีวิตผู้หญิงมีเอชไอวีเท่านั้นแต่มันยังช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้หญิงดีขึ้นด้วย และไม่ใช่ว่าสิ่งที่เหมาะสมเสมอไปว่าผู้หญิงมีเอชไอวีทุกคนต้องการมีบุตร การใช้นโยบายกำหนดทางเลือกในการรักษาสำหรับหญิงในกรณีนี้อาจเป็นเรื่องที่ไม่เหมาะสมเพราะความเสียสละที่นโยบายทำให้ผู้หญิงมีเอชไอวีต้องทำ (ใช้เอฟฟาไวเร็นซ์ที่มีประสิทธิภาพต่ำกว่าและมีผลข้างเคียงสูงกว่าโดลูเทกราเวียร์) เพื่อทารกนั้นไม่เหมือนกับความเสียสละที่ผู้หญิงเป็นคนตัดสินใจเลือกเอง ดังนั้น ดร. แม็กกี้เห็นว่านโยบายที่เหมาะสมสำหรับกรณีนี้คือการส่งเสริม/สนับสนุนให้ผู้หญิงสามารถตัดสินใจเองที่เหมาะสมกับบริบทของแต่ละคนมากกว่า

ผลของการติดตามเฝ้าระวังที่พบว่ามีการทารกที่เป็นภาวะหลอดประสาทไม่ปิด 4 รายจากทารกเกือบหกร้อยคน (596) ที่ปฏิสนธิเมื่อแม็กกินโดลูเทกราเวียร์นั้นอาจเป็นความบังเอิญก็ได้ คำที่ผู้เชี่ยวชาญต่างๆ ใช้ต่อเรื่องนี้คือ “สัญญาณ” เพราะเป็นสิ่งที่พบในการศึกษาเดียวและจากจำนวนการคลอดที่ไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนการคลอดทั้งหมด และหลังจากเดือนพฤษภาคมไปแล้วยังไม่พบปัญหานี้อีกเลย สัญญาณดังกล่าวเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องมีการติดตามต่อไป และจากบทเรียนที่ผ่านมาการ(รับ)ตอบสนองต่อสัญญาณที่ไม่พึงประสงค์โดยการเปลี่ยนแปลงหลักเกณฑ์การรักษาที่มีผลกระทบต่อคนจำนวนมากนั้นอาจเป็นเรื่องที่ผลิผลลามาเกินไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งการด่วนตัดสินใจโดยที่ไม่มีการปรึกษากับผู้ที่ได้รับผลกระทบ สิ่งที่สามารถทำได้ในขณะนี้คือการให้ข้อมูลที่ทันสมัยและครบถ้วนทุกด้านให้แก่ผู้หญิงที่ต้องการมีบุตรต่อไปให้ครบถ้วนเพื่อให้สามารถตัดสินใจได้โดยอิสระ และการให้ข้อมูลเพิ่มเติมอย่างต่อเนื่องเมื่อมีข้อมูลใหม่เพิ่มเติม และการปรึกษาร่วมกับผู้หญิงที่ได้รับผลกระทบก่อนที่จะมีคำแนะนำหรือนโยบายใด

กรณีนี้แสดงให้เห็นถึงความยากลำบากในการชั่งน้ำหนักระหว่างความปลอดภัยต่อแม่และความปลอดภัยต่อทารกเพราะมีปัจจัยต่างๆมากมายที่จำเป็นต้องพิจารณาร่วมกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อคำนึงถึงสิทธิของบุคคลและอิสระในการเลือก ความเสมอภาคและการเข้าถึงบริการต่างๆที่มีคุณภาพต่างกันประกอบด้วย กรณีดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการตัดสินใจเกี่ยวกับคุณธรรมนั้นไม่มีมาตรฐานหรือเกณฑ์ที่จะช่วยในการตัดสินใจแต่เพียงอย่างเดียวไม่ว่าจะเป็นตัวเลขที่แสดงผลกระทบต่างๆ หรืออุดมการณ์ คำนึงอย่างใดอย่างหนึ่งแต่เพียงอย่างเดียวอาจไม่ให้คำตอบที่ทุกคนพึงพอใจเสมอไป ทางออกที่เป็นไปได้คือการปรึกษาร่วมกับผู้มีส่วนได้เสียอย่างต่อเนื่องเพื่อหาทางออก/ทางเลือกร่วมกัน ซึ่งอาจเป็นวิธีที่ช่วยให้หลุดพ้นจากปัญหาที่ระอื่กระอ่วนเช่นนี้ได้ และการด่วนตัดสินใจโดยผู้บริหารแต่เพียงลำพังนั้นไม่ใช่ทางออกที่เหมาะสมแน่นอน

ประเด็นสำคัญอีกประการหนึ่งของกรณีนี้คือข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของโดลูเทกราเวียร์ต่อทารกในครรภ์และหญิงตั้งครรภ์นั้นมีน้อยมากทั้งนี้เนื่องจากว่าในการวิจัยในคนที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาโดยมากแล้วจะไม่รวมผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ทั้งนี้เนื่องจากความกังวลถึงความปลอดภัยของยาที่ใช้ในการวิจัยที่อาจมีต่อทารกในครรภ์จากการสำรวจยาต่างๆที่ได้รับอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกากระหว่างปีค.ศ. 2000 ถึง 2010 พบว่า 97% ของยาทั้งหมดที่ได้รับอนุมัติไม่สามารถระบุความเสี่ยงของยาต่อทารกในครรภ์ได้ ดังนั้นสิ่งที่จำเป็นและเร่งด่วนในขณะนี้คือการติดตามเฝ้าระวังเพื่อรวบรวมและประเมินผลข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้โดลูเทกราเวียร์ในหญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรกเพื่อช่วยในการระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ที่ชัดเจนกว่าที่มีอยู่ในขณะนี้ และการวิจัยที่รวมหญิงตั้งครรภ์ด้วยรวมถึงการติดตามเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาในระยะยาวหลังจากที่ยามีใช้โดยทั่วไปแล้ว (postmarketing surveillance) ก็จะช่วยให้สามารถรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์และต่อทารกในครรภ์มีเพิ่มมากขึ้นได้⁹

นอกจากนั้นแล้วกรณีนี้ยังเน้นให้เห็นถึงความสำคัญต่อการวิจัยเกี่ยวกับความปลอดภัยของยาต้านไวรัสในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งอาจรวมถึงการติดตามเฝ้าระวังเกี่ยวกับการคลอดทั้งการคลอดที่ทารกมีชีวิตรอดและการคลอดที่ทารกตายตอนคลอดเพื่อเปรียบเทียบระหว่างยาต้านไวรัสชนิดต่างๆอย่างเป็นระบบ และกรณีนี้สะท้อนถึงความจำเป็นที่วงการวิจัยต้องมีวิธีการที่ดีกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบันที่จะประเมินความปลอดภัยของยาต่อหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ก่อนที่จะมีการนำยาใหม่นั้นไปขยายผลใช้ในระดั้บกว้างต่อไป¹⁰

⁹ จาก Protecting Mothers and Babies - A Delicate Balancing Act โดย Sonja A. Rasmussen, M.D., Wanda Barfield, M.D., M.P.H., and Margaret A. Honein, Ph.D., M.P.H. เผยแพร่ใน The New England Journal of Medicine <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp180968>

¹⁰ จากบทบรรณาธิการ Dolutegravir for HIV: a lesson in pregnancy safety research เผยแพร่ใน The Lancet [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31265-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31265-0/fulltext)

สิ่งที่น่าสังเกตอีกประการเกี่ยวกับกรณีนี้คือทั้งก่อนการประชุม AIDS 2018 และในระหว่างการประชุมปฏิบัติการ และความคิดเห็นต่างๆของกลุ่มณรงค์และองค์กร/หน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งหลายไม่ได้รวมถึงความคิดเห็นหรือความรู้สึกของหญิงตั้งครรภ์จากบอตสวานากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย โดลูเทกราเวียร์เลยว่ามีความคิดเห็นอย่างไรต่อเรื่องนี้อย่างไร และต่อการเอายาใหม่ที่ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์มาให้พวกเขาใช้ และพวกเขาได้รับแจ้งและอธิบายถึงความเสี่ยงต่างๆก่อนที่จะเริ่มใช้ยาหรือไม่ จึงเป็นเรื่องที่ควรติดตามดูกันต่อไป

เมื่อประเมินทุกอย่างแล้วไม่ว่าความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิดของ โดลูเทกราเวียร์จะพัฒนาต่อไปและจบลงอย่างไรก็ตาม แนวโน้มที่โดลูเทกราเวียร์จะถูกนำไปขยายผลใช้อย่างกว้างขวางในระดับโลกมีความเป็นไปได้มาก โดยเฉพาะเมื่อพิจารณาถึงราคายาชื่อสามัญ (generic drug) ของโดลูเทกราเวียร์ที่ลดลงจากราคายาต้นตำรับเป็นอย่างมาก ทำให้ประโยชน์ของการรักษาผู้มีเอชไอวีและประโยชน์ต่อสาธารณสุขของโดลูเทกราเวียร์มีมากกว่ายาต้านไวรัสอื่นดังที่รายงานในการประเมินผลกระทบโดย โมเดลทางคณิตศาสตร์ในอินเดียที่แสดงว่าการรักษาผู้มีเอชไอวีด้วยสูตรการรักษาแรกที่มีโดลูเทกราเวียร์เป็นหลักจะสามารถยืดอายุของผู้มีเอชไอวีให้ออกไปอีก 2.8 ปี ลดการติดเชื้อรายใหม่ได้อีก 13,000 คนภายใน 5 ปีโดยที่ไม่เพิ่มค่าใช้จ่ายให้แก่รัฐบาลกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน¹¹

¹¹ ดูรายละเอียดได้จาก State-of-the-art HIV treatment regimen could save lives and prevent new infections in India เผยแพร่ใน <https://www.news-medical.net/news/20180430/State-of-the-art-HIV-treatment-regimen-could-save-lives-and-prevent-new-infections-in-India.aspx>