

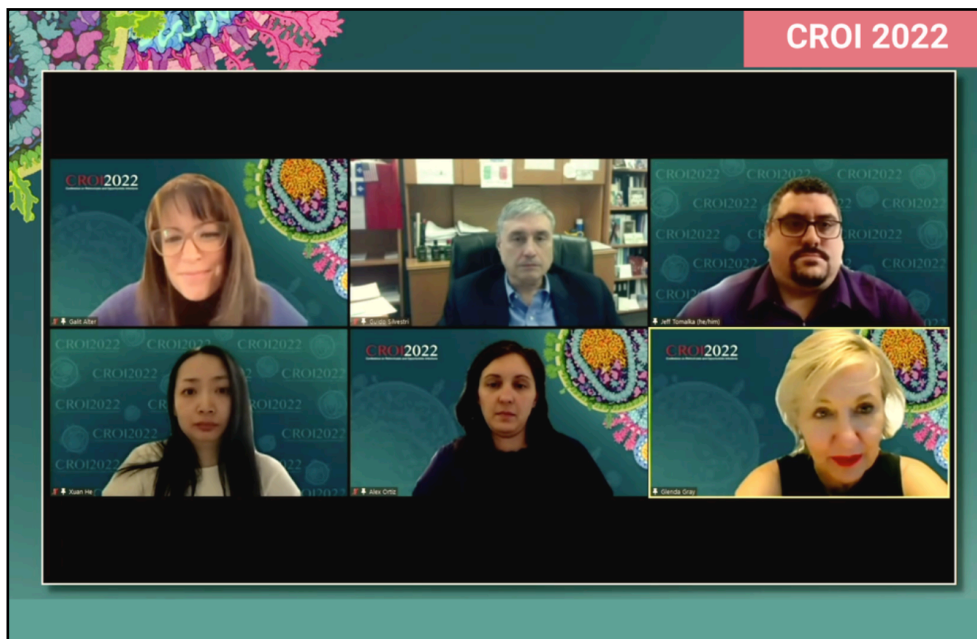
การวิจัยวัคซีนเอชไอวีจากการประชุม CROI

อุดม ลิขิตวราภรณ์

ในการประชุมเกี่ยวกับเรโทรไวรัสและการติดเชื้อฉวยโอกาส (Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections หรือ CROI) ของปี 2022 ที่ผ่านมา ศาสตราจารย์ พญ. เกลนต้า อี เกรย์ (Prof. Glenda E. Gray) จากสภาการวิจัยทางการแพทย์ของประเทศอาฟริกาใต้ (South African Medical Research Council) กล่าวว่าการศึกษาวิจัยวัคซีนป้องกันเอชไอวีที่เป็นการวิจัยขนาดใหญ่ดำเนินการในอาฟริกาใต้แสดงว่าสูตรการฉีดวัคซีนที่ใช้ในการวิจัยนั้นไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในหญิงอายุน้อยได้ และนักวิจัยกำลังวิเคราะห์ผลของการวิจัยนั้นอยู่เพื่อหาข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์ต่อการวิจัยวัคซีนเอชไอวีในอนาคต¹

การวิจัยดังกล่าวเป็นการวิจัยมีชื่อว่าอิมโบโคโด (Imbokodo) ที่ต้องการประเมินวัคซีนที่ใช้ฉีดปูพื้นที่เรียกว่า Ad26.Mos4.HIV ใช้ไวรัสอะดีโนชนิด 26 (adenovirus 26) ที่ก่อให้เกิดไข้หวัดธรรมดาเป็นพาหะนำเอาชิ้นส่วนของไวรัสเอชไอวีสายพันธุ์ต่างๆที่ถูกเรียงลำดับโดยคอมพิวเตอร์ในลักษณะของโมเสก (mosaic) เข้าสู่ร่างกาย ไวรัสอะดีโนชนิด 26 นี้คล้ายกับไวรัสที่ใช้เป็นพาหะนำเข้าสู่ของวัคซีนโควิด-19 โดยบริษัทแอสตราเซนเนกา (AstraZeneca) และบริษัทจอห์นสันแอนด์จอห์นสัน (Johnson & Johnson) นอกจากวัคซีนปูพื้นแล้วการวิจัยอิมโบโคโดใช้วัคซีนอีกชนิดหนึ่งที่ประกอบด้วยโปรตีนของเปลือกหุ้มเอชไอวีสำหรับกระตุ้น

ผลของการวิจัยที่ทำก่อนหน้าโครงการนี้แสดงว่าการใช้วัคซีนสองชนิดร่วมกันกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของแอนติบอดีและการตอบสนองของเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ (T-cell) ที่สูงมากและป้องกันลิงที่ฉีดทดลองไม่ให้ติดเชื้อเอชไอวี (SIV) ได้ ไวรัสเอชไอวีเป็นไวรัสที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี (HIV) ที่ทำให้ลิงป่วยเป็นโรค อย่างไรก็ตามวัคซีนที่ใช้ร่วมกันนี้ไม่สามารถกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้างแอนติบอดีที่มีฤทธิ์กว้างที่จะทำให้เอชไอวีสายพันธุ์ต่างๆหมดฤทธิ์ได้ (broadly neutralizing antibodies หรือ bNAbs)



ศ. พญ. เกลนต้า เกรย์ (มุมขวาด้านล่าง) ในการประชุม CROI 2022

ภาพจาก nam aidsmap

การวิจัย HVTN 705 หรือการวิจัยอิมโบโคโดเป็นการวิจัยทางคลินิกระยะสองปี (IIb) ที่เริ่มเมื่อปีค.ศ. 2017 และมีผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นหญิงมากกว่า 2,600 คนที่มีอายุระหว่าง 18 ถึง 35 ปีและมีความเสี่ยงสูงต่อเอชไอวี ที่อาศัยอยู่ในประเทศมาลาวี (Malawi) โมซัมบิก (Mozambique) อาฟริกาใต้ แซมเบีย (Zambia) และซิมบับเว (Zimbabwe) ผู้หญิงที่เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 22 ปี และส่วนมากบอกว่ามีคู่เพศสัมพันธ์หนึ่งหรือสองคนในช่วงหนึ่งเดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย แต่ 18% ของผู้เข้าร่วมการวิจัยบอกว่ามีคู่เพศสัมพันธ์ 5 คนหรือมากกว่า ประมาณ 70% มีคู่เพศสัมพันธ์ที่อายุมากกว่าตัวเอง และหนึ่งในสามของผู้เข้าร่วมการวิจัยบอกว่าคู่ของตนหรือคู่เพศสัมพันธ์คนหลักเป็นคู่สัมพันธ์ของคนอื่นด้วย ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมการวิจัยบอกว่ามีเพศสัมพันธ์เพื่อแลกเปลี่ยนกับเงินหรือรางวัลอื่นๆด้วยในรอบเดือนที่ผ่านมา ประมาณ

¹ Why did an HIV vaccine fail in the Imbokodo trial? โดย Liz Highleyman เมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2565 ใน <https://www.aidsmap.com/news/feb-2022/why-did-hiv-vaccine-fail-imbokodo-trial>

70% บอกว่าใช้ถุงยางอนามัยเป็นบางครั้งและ 18% บอกว่าไม่ใช้ถุงยางอนามัยเลย และประมาณหนึ่งในสามเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์เมื่อเข้าร่วมการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดถูกสุ่มออกเป็นสองกลุ่ม ผู้เข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มแรกได้รับฉีดวัคซีน Ad26.Mos4.HIV รวมทั้งฉีดเข็มภายในช่วงเวลาหนึ่งปี ส่วนผู้เข้าร่วมการวิจัยอีกกลุ่มจะได้รับฉีดวัคซีนเลียนแบบ (placebo) เป็นจำนวนสี่เข็ม และในการฉีดวัคซีนเข็มที่สามและสี่ ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับฉีดวัคซีนกระตุ้นเพิ่มอีกครั้งละหนึ่งเข็ม วัคซีนกระตุ้นเป็นวัคซีนที่มีโปรตีนเปลือกนอก gp140 ของเอชไอวีสายพันธุ์ซี (HIV Clade C) ซึ่งเป็นเอชไอวีสายพันธุ์หลักของแอฟริกาใต้ ส่วนผู้เข้าร่วมการวิจัยอีกกลุ่มก็จะได้รับฉีดวัคซีนเลียนแบบเพิ่มครั้งละหนึ่งเข็มเช่นกัน นอกจากนั้นแล้วการวิจัยได้จัดสรรยาต้านไวรัสชนิดกินสำหรับป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีก่อนการสัมผัสเชื้อหรือเพิร์พชนิดกิน (oral PrEP) ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสองกลุ่มด้วย แต่แทบจะไม่มีผู้เข้าร่วมการวิจัยคนใดเลยที่มีระดับยาต้านไวรัสที่สูงพอต่อการป้องกันเอชไอวี

ในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2021 การวิจัยอิมโบโคโดถูกยุติก่อนกำหนดเนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิ (primary analysis) แสดงว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพเพียง 25.2% ซึ่งผู้เชี่ยวชาญด้านสาธารณสุขกล่าวว่าวัคซีนป้องกันเอชไอวีต้องมีประสิทธิภาพอย่างน้อย 50% จึงจะยุติการแพร่ระบาดของเอชไอวีได้

ผลการวิเคราะห์แสดงว่าสองปีหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มแรกผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ได้รับฉีดวัคซีนที่ใช้ทดลอง 51 คนติดเชื้อเอชไอวี และผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ได้รับฉีดวัคซีนเลียนแบบ 63 คนติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งคิดเป็น 3.6 รายต่อ 100 ปี-คน เปรียบเทียบกับ 4.3 รายต่อ 100 ปี-คน ตามลำดับ (3.6 vs 4.3 cases per 100 person-years) ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งหมายความว่าอาจจะเป็นผลของโอกาสก็ได้

การใช้วัคซีนสองชนิดด้วยกันเช่นนี้มีความปลอดภัยที่ดีไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง ผลข้างเคียงที่พบมากคือปวดหรือระบบในบริเวณที่ฉีดซึ่งพบมากในกลุ่มที่ได้รับฉีดวัคซีนที่ใช้ในการทดลอง ศ. เกรย์ กล่าวว่าไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันดังที่พบในวัคซีนโควิด-19 ที่ใช้ไวรัสอะดีโนชนิด 26 เป็นพาหะ

เมื่อวิเคราะห์ผู้เข้าร่วมการวิจัยตามกลุ่มอายุแล้ววัคซีนที่ใช้ทดลองไม่สามารถลดการติดเชื้อเอชไอวีได้เป็นอย่างมากในกลุ่มอายุต่างๆ อย่างไรก็ตาม ศ. เกรย์ ตั้งข้อสังเกตว่ามีร่องรอยของประสิทธิผลที่สูงกว่าในผู้หญิงที่มีอายุมาก ในหญิงอายุระหว่าง 31 ถึง 35 ปี ผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนทดลอง 3 คนติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับผู้หญิง 8 คนในกลุ่มอายุเดียวกันที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบและติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตามจำนวนดังกล่าวเป็นจำนวนที่น้อยมากไม่สามารถสรุปผลได้

ศ. เกรย์ กล่าวว่าทีมวิจัยยังคงทำการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไปอีกซึ่งหวังว่าจะช่วยทำให้นักวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับความสัมพันธ์เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันหรือปัจจัยที่เพิ่มการป้องกันเอชไอวี

การวิจัย HVTN 706 ที่เรียกว่าการวิจัยโมเสโก (Mosaico trial) เป็นการวิจัยอีกโครงการหนึ่งที่ได้รับการออกแบบให้เป็นการวิจัยคู่ขนานของการวิจัยอิมโบโคโด การวิจัยโมเสโกใช้สูตรการฉีดวัคซีนเช่นเดียวกับการวิจัยอิมโบโคโดโดยมีวัคซีน Ad26.Mos4.HIV เป็นวัคซีนบูพื้นแต่วัคซีนที่ใช้ฉีดกระตุ้นเป็นวัคซีนที่ใช้โปรตีนเปลือกนอกของเอชไอวีสายพันธุ์ต่างๆที่เป็นสายพันธุ์หลักของภูมิภาคต่างๆของโลกรวมถึงเอชไอวีสายพันธุ์ซีด้วย

การวิจัยโมเสโกมีผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นชายเกย์และชายที่มีเพศสัมพันธ์กับคนทั้งสองเพศ (bisexual) และหญิงเปลี่ยนเพศ (transgender women) เกือบ 4,000 คนจากทวีปอเมริกาเหนือและอเมริกาใต้และยุโรป การวิจัยโมเสโกยังคงดำเนินการวิจัยต่อไปอยู่

ศ. เกรย์ หวังว่าวัคซีนกระตุ้นที่ปรับปรุงนี้อาจจะช่วยเพิ่มประสิทธิผลของวัคซีนได้ นอกจากนั้นแล้วการวิจัยโมเสโกถูกออกแบบทางสถิติให้สามารถแสดงถึงความแตกต่างที่ไม่มากนักของประสิทธิผลของวัคซีนได้ ซึ่ง ศ. เกรย์ กล่าวว่าหากว่าการวิจัยโมเสโกแสดงถึงประสิทธิผลที่ดีแล้ว เราจะต้องนำเอาวัคซีนนี้ที่วัคซีนกระตุ้นถูกปรับปรุงให้ดีขึ้นกลับมาทดลองใหม่ในแอฟริกาใต้

แต่ผู้เชี่ยวชาญด้านวัคซีนบางคนคิดว่าจำเป็นต้องใช้แนวทางใหม่ที่ล้ำหน้ากว่านี้ ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าการวิจัยอิมโบโคโดและการวิจัยโมเสโกจะเป็นการวิจัยสุดท้ายที่เกี่ยวกับวัคซีนที่จะกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีที่ไม่สามารถต่อต้านเอชไอวีได้ (non-neutralizing antibodies) ผู้เชี่ยวชาญที่เชื่อว่าแอนติบอดีที่มีฤทธิ์กว้างที่จะทำให้เอชไอวีสายพันธุ์ต่างๆหมดฤทธิ์ได้ (broadly neutralizing antibodies) เป็นหัวใจสำคัญในการป้องกันเอชไอวีมีเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ นักวิจัยจำนวนหนึ่งกำลังศึกษาเกี่ยวกับแนวทางใหม่ๆที่กระตุ้นแอนติบอดีที่มีฤทธิ์กว้าง ซึ่งบางแนวทางเป็นการใช้เทคโนโลยีเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) ที่ประสบความสำเร็จเป็นอย่างมากในวัคซีนโควิด-19 โดยบริษัทไฟเซอร์และบริษัท โมเดอร์นา²

² สถาบันโรคภูมิแพ้และโรคติดต่อแห่งชาติ (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) สหรัฐอเมริกาแถลงข่าวเมื่อวันที่ 14 มีนาคม 2565 เกี่ยวกับการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1 HVTN 302 เพื่อทดลองวัคซีน mRNA สามชนิด ที่จะรับผู้เข้าร่วมการวิจัยอายุระหว่าง 18 ถึง 55 ปีจำนวน 108 คนจากหน่วยการวิจัย 11 แห่งในสหรัฐอเมริกา ดูรายละเอียดได้จาก <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-three-mrna-hiv-vaccines>

ศ. เกรย์ เน้นว่าอัตราการติดเชื้อเอชไอวีของผู้หญิงจากแอฟริกาสูงกว่าอัตราการติดเชื้อเอชไอวีของชายมีเพศสัมพันธ์กับชายและชายที่มีเพศสัมพันธ์กับคนทั้งสองเพศในประเทศร่ำรวยเพราะคนในประเทศร่ำรวยมีเครื่องมือการป้องกันเอชไอวีที่หลากหลายให้เลือกใช้ได้ ดังนั้นชุดเครื่องมือการป้องกันเอชไอวีหลายๆชนิดอาจจะเป็นสิ่งจำเป็นในการต่อต้านการระบาดของเอชไอวีในแอฟริกา และวัคซีนเอชไอวีเป็นเครื่องมือที่จำเป็นอย่างหนึ่งในการปราบปรามอัตราการติดเชื้อที่สูง

* * *

ในเวทีเสวนาผู้เชี่ยวชาญด้านวัคซีนและแอนติบอดีของการประชุมสมาคมเอ็ดส์สากล (International AIDS Society - IAS) ของปี 2021 ศาสตราจารย์ ลินน์ มอริส (Prof. Lynn Morris) จากมหาวิทยาลัยวิทวอเตอร์สแรนด์ (Witwatersrand) ประเทศแอฟริกา ได้กล่าวว่าหากการวิจัยวัคซีนเอชไอวีมีเงินสนับสนุนเหมือนกับวัคซีนโควิด-19 ในช่วง 18 เดือนที่ผ่านมาแล้วมันจะช่วยให้มีการวิจัยวัคซีนเอชไอวีหลาย โครงการที่มีแนวความคิดแตกต่างกันเกิดขึ้นไล่เลี่ยทับซ้อนกันเหมือนกับวัคซีนโควิด-19 และมันจะส่งเสริมให้อุตสาหกรรมยาเข้ามาเกี่ยวข้องและใช้ศักยภาพของอุตสาหกรรมในทำการวิจัยเกี่ยวกับวัคซีนเอชไอวีขนาดใหญ่และในการผลิตวัคซีนในปริมาณที่มากกว่าวัคซีนนั้นได้ผล³

ศ. มอริส เปรียบเทียบว่าในปัจจุบันมีวัคซีนโควิด-19 แปรชนิดที่ได้รับอนุมัติ และมีการวิจัยวัคซีนโควิด-19 อีก 32 โครงการที่กำลังดำเนินการวิจัยเพื่อประเมินประสิทธิภาพของวัคซีน ส่วนวัคซีนเอชไอวีนั้นตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงปัจจุบันมีการวิจัยวัคซีนเอชไอวีเพียง 7 โครงการเท่านั้นที่เป็นการวิจัยระดับที่จะประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนและมีเพียงโครงการเดียวที่แสดงว่าวัคซีนที่ใช้ทดลองมีแสดงถึงประสิทธิภาพในการป้องกันเอชไอวีอย่างอ่อนๆ ใดๆก็ตาม ศ. มอริส เน้นว่าไวรัสเอชไอวีเป็นไวรัสที่ยากต่อการทำวัคซีนป้องกันมากกว่าไวรัสที่ก่อให้เกิดโควิด-19 และเธอคาดว่าความผิดหวังจากโครงการวิจัยวัคซีนที่ผ่านๆมาจะไม่ไขความผิดหวังครั้งสุดท้าย

ศ. มอริส อธิบายถึงปัจจัยต่างๆที่ทำให้ไวรัสเอชไอวีเป็นไวรัสที่ยากต่อการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันมัน ไวรัสซาร์สโควิทู (SARS-CoV-2) ที่ทำคนป่วยเป็นโควิด-19 นั้นไม่ซุกกักเร็วภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติของคนจะสามารถกำจัดมันออกไปจากร่างกายได้ แต่สำหรับเอชไอวีนั้นภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติของร่างกายกำจัดมันออกไปไม่ได้ ดังนั้นวัคซีนเอชไอวีที่จะได้ผลจะต้องทำงานได้ดีกว่าภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ

ไวรัสเอชไอวีเป็นไวรัสประเภทเรโทรไวรัส (retro virus) ซึ่งแทนที่จะถูกกำจัดออกไปจากร่างกาย มันหายตัวไปด้วยการผนวกตัวมันเข้ากับดีเอ็นเอของเซลล์มนุษย์ทำให้ภูมิคุ้มกันของคนมองไม่เห็นมัน

ไวรัสเอชไอวียังปรวนแปรและแปลงพันธุได้ง่ายกว่าไวรัสซาร์สโควิทู และมันสามารถติดต่อทั้งยาและแอนติบอดีได้ง่ายกว่าสำหรับบางคนแล้ว เมื่อติดเชื้อเอชไอวีไปหลายปีแล้ว คนจำนวนน้อยมากนี้จะเกิดภูมิคุ้มกันที่เรียกว่าแอนติบอดีที่มีฤทธิ์กว้างต่อเอชไอวีสายพันธุ์ต่างๆ แอนติบอดีที่มีฤทธิ์กว้างนี้จะสามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีได้หากว่ามันเกิดขึ้นทันทีเมื่อประสบกับไวรัส แต่มันไม่เป็นเช่นนั้น และยังไม่มีการวิจัยที่จะเร่งกระบวนการพัฒนาแอนติบอดีที่มีฤทธิ์กว้างได้อย่างไร

สำหรับโควิด-19 นั้นภูมิคุ้มกันของร่างกายมีปฏิกิริยาที่แรงต่อองค์ประกอบหนึ่งของไวรัสซาร์สโควิทูคือโปรตีนเดี่ยว (spike protein) แต่เท่าที่รู้กันไม่มีองค์ประกอบใดของไวรัสเอชไอวีที่กระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันเกิดการตอบสนองที่แรงหรือที่กว้างพอ ดังนั้นวัคซีนเอชไอวีจะต้องกระตุ้นหลายๆส่วนของเปลือกนอกของไวรัสเอชไอวี

ถึงแม้ว่าการวิจัยอิมโมโคโคโคจะแสดงว่าวัคซีนที่ใช้ทดลองไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและจะต้องรอดูผลของการวิจัยโมเสโกต่อไปว่าวัคซีนเอชไอวีที่ใช้ทดลองจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันตามความคาดหวังหรือไม่ ซึ่งหากการวิจัยโมเสโกไม่ประสบความสำเร็จอีกเช่นกัน เราก็คงจะห่างไกลต่อการมีวัคซีนเอชไอวีที่สามารถลดการติดเชื้อได้อีกเช่นเคย แต่การวิจัยวัคซีนเอชไอวีที่ใช้เทคโนโลยีเอ็มอาร์เอ็นเอได้เริ่มแล้ว ทำให้วงการยังคงมีความหวังต่อวัคซีนเอชไอวีอยู่บ้าง

³ HIV vaccines and immunotherapies “would be further along” if they had the resources of COVID-19, says leading antibody โดย Gus Cairns เมื่อ 28 กรกฎาคม 2564 ใน <https://www.aidsmap.com/news/jul-2021/hiv-vaccines-and-immunotherapies-would-be-further-along-if-they-had-resources-covid>