


โดลูเทกราเวียร์ในช่วงปฏิสนธิ/ตั้งครรภ์: ข้อแนะนำและข้อมูลที่ยังมีการพัฒนาอยู่เสมอ

แปลโดย อุดม ลิขิตวรรณวุฒิ

เว็บไซต์ Clinical Care Options มีบทความเกี่ยวกับข้อแนะนำที่ทันสมัยเกี่ยวกับยาต้านไวรัส โดลูเทกราเวียร์และหญิงตั้งครรภ์โดย ศาสตราจารย์ พญ. จิน เรอเน แอนเดอร์สัน ผู้เชี่ยวชาญด้านนรีเวชวิทยาและสูติศาสตร์และผู้อำนวยการโปรแกรมสุขภาพของผู้หญิงที่อยู่กับเอชไอวีของมหาวิทยาลัยจอห์นส์ฮอปกินส์ สหรัฐอเมริกา ดังรายละเอียดด้านล่าง¹



Jean Rene Anderson, MD
Department of Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins University
Director, Johns Hopkins HIV Women's Health Program
Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

เมื่อเดือนพฤษภาคม 2561 การประเมินผลระหว่างการวิจัยที่ไม่มีการวางแผนมาก่อนของการวิจัยที่สนับสนุนโดยสถาบันสุขภาพแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา ที่มีชื่อว่าการวิจัยชะพามโม (Tsepamo) ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการคลอดบุตรในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาต้านไวรัสในประเทศบอสวานาที่พบว่าทารก 4 คนมีภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (neural tube defects - NTDs) ที่คลอดโดยผู้หญิง 426 คนที่ได้รับยาต้านไวรัส โดลูเทกราเวียร์ (dolutegravir - DTG) ในช่วงปฏิสนธิ คิดเป็นความชุกของโรค 0.94% เปรียบเทียบกับ 0.12% ในผู้หญิงที่ได้รับยาต้านไวรัสที่ไม่รวมโดลูเทกราเวียร์ในช่วงตั้งครรภ์ การสังเกตนี้ทำให้คณะผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการรักษาผู้หญิงตั้งครรภ์ที่มีเอชไอวีและการป้องกันการติดต่อจากมารดาสู่ทารกของกระทรวงสุขภาพและบริการมนุษยของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาโดลูเทกราเวียร์ในผู้หญิงที่พยายามจะตั้งครรภ์หรือที่อยู่ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เรามีการเรียนรู้เป็นอย่างมากตั้งแต่วางงานชิ้นแรกนี้และดีฉันอยากแชร์ข้อมูลต่างๆ ให้แก่ท่าน รวมถึงความคิดของดีฉันว่าข้อมูลเหล่านี้จะมีผลต่อการปฏิบัติอย่างไร

ข้อมูลที่มีมากขึ้นเกี่ยวกับการใช้โดลูเทกราเวียร์ในระหว่างการตั้งครรภ์

การวิจัยชะพามโมได้ทำการวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมอีกสองครั้งตั้งแต่การวิเคราะห์ที่ไม่ได้วางแผนมาก่อนที่ก่อให้เกิดการตื่นตระหนกเป็นอย่างมาก ในการวิเคราะห์เพิ่มเติมเมื่อเดือนพฤษภาคม 2562 ความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในทารกที่คลอดโดยผู้หญิง 1,683 คนที่ได้รับยาโดลูเทกราเวียร์ถูกลดลงมาเป็น 0.30% แต่ก็ยังคงสูงกว่าทารกกลุ่มที่ได้สัมผัสกับยาต้านไวรัสสูตรอื่น ซึ่งในทารกที่คลอดโดยผู้หญิง 14,792 คนที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่ไม่รวมโดลูเทกราเวียร์ด้วยความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเท่ากับ 0.10% และในทารกที่คลอดโดยผู้หญิง 7,959 คนที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่รวมยาเอฟฟาเวเรนซ์ (efavirenz - EFV) นั้นความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเท่ากับ 0.04% และเปรียบเทียบกับความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในทารก 89,372 คนที่คลอดโดยแม่ที่ไม่มีเอชไอวีเท่ากับ 0.08% ส่วนการวิเคราะห์เพิ่มเติมล่าสุดที่น่าเสนอในการประชุมเอตส์ 2020 ที่เป็นการประชุมเสมือน (virtual meeting) พบว่ามีทารกอีก 2 คนที่มีภาวะหลอดประสาทไม่ปิดตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2562 ถึงวันที่ 30 เมษายน 2563 ส่งผลในความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดโดยรวมเท่ากับ 0.19% สำหรับทารกที่ได้สัมผัสกับโดลูเทกราเวียร์ในช่วงปฏิสนธิเปรียบเทียบกับ 0.11% สำหรับทารกที่ได้สัมผัสกับยาต้านไวรัสที่ไม่ใช่โดลูเทกราเวียร์ระหว่างปฏิสนธิ

การวิจัยอีกสาม โครงการได้เพิ่มข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดสำหรับทารกที่คลอดโดยผู้หญิงที่สัมผัสกับโดลูเทกราเวียร์ในช่วงปฏิสนธิและรวมถึงการประเมินภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในทารกที่ตายในครรภ์และการทำแท้ง การวิจัยโครงการแรกรวมข้อมูลการเฝ้าระวังจากสถานบริการสุขภาพอีก 22 แห่งในบอสวานาที่ไม่ได้รวมอยู่ในการวิจัยชะพามโมที่รายงานว่าความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิด (ทั้งที่ได้รับการยืนยันและที่อาจเป็นไปได้) เท่ากับ 0.66% (1 ราย จากจำนวน 152 คน) ในทารกที่คลอดโดยผู้หญิงที่สัมผัสกับโดลูเทกราเวียร์ระหว่างการปฏิสนธิ ส่วนทารกที่คลอดโดยผู้หญิงที่สัมผัสกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นนั้น (จำนวน 381 คน) ไม่พบภาวะหลอดประสาทไม่ปิดหรือความชุกเท่ากับศูนย์ และ ในทารกที่คลอดโดยผู้หญิงที่ไม่มีเอชไอวีนั้นความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเท่ากับ 0.09% (2 รายจากจำนวน 2,328 คน)

การวิจัยโครงการที่สองรวมข้อมูลที่มองไปข้างหน้าเกี่ยวกับภาวะผิดปกติของระบบประสาทจากทะเบียนการตั้งครรภ์กับยาต้านไวรัส (Antiretroviral Pregnancy Registry) หมายเหตุ ข้อมูลเกือบทั้งหมด (~ 75%) มาจากประเทศที่

¹ จาก Dolutegravir During Conception/Pregnancy: Evolving Data and Recommendations เมื่อ 21 ธันวาคม 2563 ใน <https://www.clinicaloptions.com/hiv/programs/hiv-in-women/clinicalthought/ct4/page-1>

ต้องเสริมกรดโฟลิกเข้าไปในอาหารซึ่งเป็นที่รู้กันว่าช่วยลดความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดได้เป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้พบว่าความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในทารกที่คลอดโดยแม่ที่ดื่มนมผสมกับโกลูเทกราเวียร์ในช่วงก่อนและหลังการปฏิสนธิ (periconception) เท่ากับ 0.4% (จำนวน 248) ส่วนทารก 485 คนที่คลอดจากแม่ที่สัมผัสกับยาเอลวิเทกราเวียร์ (elvitegravir) หรือยาเรียลทิกกราเวียร์ (raltegravir - RAL) ในช่วงก่อนและหลังการปฏิสนธินั้นไม่มีภาวะหลอดประสาทไม่ปิดเลย

การวิจัยที่สามเป็นการวิจัยย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้หญิงที่ได้สัมผัสกับยาด้านไวรัสในช่วงก่อนและหลังการปฏิสนธิของการศึกษาระดับประเทศของบราซิลซึ่งไม่พบภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในการตั้งครรภ์ 384 ครั้งทารกถูกสัมผัสกับโกลูเทกราเวียร์ หรือในการตั้งครรภ์ 1,109 ครั้งทารกถูกสัมผัสกับยาเอพฟาไวเรนซ์หรือยาเรียลทิกกราเวียร์

ผู้ให้บริการควรตีความข้อมูลเหล่านี้ได้อย่างไร?

โดยรวมแล้วเราควรมีความมั่นใจ ความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดที่พบในทารกที่คลอดจากผู้หญิงที่ได้สัมผัสกับโกลูเทกราเวียร์ในการวิจัยชะพามโมยังคงลดลงอยู่เรื่อยๆ ถึงแม้ว่าอัตราของทารกที่เป็นภาวะหลอดประสาทไม่ปิดของทารกที่สัมผัสกับโกลูเทกราเวียร์จะยังคงเป็นอัตราที่สูงกว่าทารกที่ได้รับยาด้านไวรัสชนิดอื่นที่ไม่ใช่โกลูเทกราเวียร์ก็ตาม แต่ความแตกต่างนั้นน้อยมากและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนั้นแล้ว ความเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้จะต้องถูกไตร่ตรองซึ่งน้ำหนักอย่างรอบคอบถึงประโยชน์ของโกลูเทกราเวียร์ ในปัจจุบันโกลูเทกราเวียร์เป็นยาหนึ่งของสูตรการรักษาแรกที่ได้รับการแนะนำสำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีเอชไอวีที่ได้รับการจัดลำดับ A1 โดยกระทรวงสุขภาพและบริการมนุษย์ของสหรัฐอเมริกาที่แสดงถึงทั้งการแนะนำที่หนักแน่นและหลักฐานที่แน่นอนแตกต่างกันที่สนับสนุนการแนะนำดังกล่าว โกลูเทกราเวียร์ทำให้เกิดการดื้อยาได้ยาก สามารถให้ร่วมกับยาอื่นๆ ในเม็ดเดียวกัน และผลข้างเคียงของยาน้อย ด้วยเหตุผลเหล่านี้โกลูเทกราเวียร์อาจถูกเลือกใช้ในยาด้านไวรัสสูตรต่างๆ สำหรับคนไข้ที่ได้รับการรักษา โดยเร็วทันทีหลังการวินิจฉัยและก่อนที่จะรู้ผลของการตรวจไวรัสดื้อยา ในบริบทของการตั้งครรภ์โกลูเทกราเวียร์มีข้อได้เปรียบในการลดไวรัสเอชไอวีอาร์เอ็นเอได้เร็วกว่ายาด้านไวรัสกลุ่มอื่นๆ ดุลพินิจต่างๆ เหล่านี้ทำให้คณะผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการรักษาผู้หญิงตั้งครรภ์ที่มีเอชไอวีและการป้องกันการติดต่อจากมารดาสู่ทารกของกระทรวงสุขภาพและบริการมนุษย์ของสหรัฐอเมริกาปรับปรุงแนวทางการรักษาให้ทันสมัยต่อไปปัจจุบันด้วยการแนะนำให้โกลูเทกราเวียร์เป็นยาด้านไวรัสที่ควรใช้กับผู้หญิงที่พยายามจะตั้งครรภ์และสำหรับตลอดช่วงเวลาของการตั้งครรภ์

ในการให้บริการของเรา เราจะต้องตระหนักว่าความเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดกับโกลูเทกราเวียร์ ประโยชน์ของยาด้านไวรัสสูตรที่มียาโกลูเทกราเวียร์ และควรมีการปรึกษากับผู้หญิงที่อาจจะเริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัสในช่วงไตรมาสแรกหรือผู้หญิงที่มีแผนที่จะตั้งครรภ์เกี่ยวกับความเสี่ยงและประโยชน์ต่างๆ ของยาด้านไวรัสสูตรอื่นๆ ที่สามารถใช้เป็นทางเลือก ประเด็นสำคัญที่ต้องแนะนำนั้นรวมถึง:

1. ในสหรัฐอเมริกา ความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในประชากรทั่วไปเท่ากับ 0.07% (หรือ 7 รายต่อการตั้งครรภ์ 10,000 ราย - 7/10,000) ซึ่งคิดเป็นการตั้งครรภ์ที่เกิดปัญหา 3,000 รายในแต่ละปี ยกเว้นยาเอพฟาไวเรนซ์แล้ว ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะกำหนดความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดกับการใช้ยาด้านไวรัสชนิดอื่นที่มี ใช้อยู่ในสหรัฐอเมริกาในขณะนี้ ในช่วงก่อนและหลังการปฏิสนธิได้
2. เป็นที่รู้กันว่ากรดโฟลิกช่วยลดความเสี่ยงของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดในประชากรทั่วไป และบริการสาธารณสุขของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ทุกคนและผู้หญิงที่อาจจะตั้งครรภ์ให้กินกรดโฟลิกอย่างน้อยวันละ 400 ไมโครกรัม อาหารในสหรัฐอเมริกาเสริมด้วยกรดโฟลิกเป็นประจำอยู่แล้ว (ซึ่งต่างจากบอสวานา) จึงสามารถช่วยลดความชุกของภาวะหลอดประสาทไม่ปิดถึงครึ่งหนึ่ง อย่างไรก็ตามการวิจัยโครงการต่างๆ ในปัจจุบันไม่แสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่างโกลูเทกราเวียร์กับปัญหาการเผาผลาญอาหารโฟเลตผิดปกติ และในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่าอาหารเสริมโฟเลตป้องกันภาวะหลอดประสาทไม่ปิดที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับการใช้โกลูเทกราเวียร์ อย่างไรก็ตามผู้หญิงที่มีเอชไอวีที่ตั้งครรภ์หรือที่คิดที่จะตั้งครรภ์ควรได้รับอาหารเสริมโฟเลตตาม โดสที่แนะนำเพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดให้น้อยที่สุดไม่ว่าจะใช้ยาด้านไวรัสสูตรไหนก็ตาม
3. ภาวะหลอดประสาทไม่ปิดส่วนมากเกิดขึ้น ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ก่อนที่หลอดประสาทจะปิดซึ่งเป็นเวลาประมาณ 6 อาทิตย์หลังจากการมีประจำเดือนครั้งสุดท้ายและมักจะก่อนที่ผู้หญิงจะรู้ว่าตั้งครรภ์ ในเกือบทุกกรณีคณะผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ที่ใช้โกลูเทกราเวียร์อยู่ให้ใช้โกลูเทกราเวียร์ต่อไปและควรได้รับการดูแลโดยแพทย์ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เนื่องจากว่าความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทที่ยังมีอยู่บ้างแต่น้อยมาก และข้อมูลแสดงว่าการเปลี่ยนสูตรยาด้านไวรัสระหว่างการตั้งครรภ์อาจทำให้ปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้นได้ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกได้และที่อาจทำให้เกิดการดื้อยาด้านไวรัสได้
4. ข้อมูลไม่ได้แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อภาวะหลอดประสาทไม่ปิดต่อทารกของผู้หญิงที่เริ่มยาโกลูเทกราเวียร์ในระหว่างตั้งครรภ์
5. กรณีของการตั้งครรภ์ที่สัมผัสกับยาด้านไวรัสทุกกรณีควรต้องรายงานให้แก่ทะเบียนการตั้งครรภ์กับยาด้านไวรัส
6. แพทย์และคนไข้ควรปรึกษากันถึงความต้องการที่จะมีบุตรในอนาคต ความเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้และประโยชน์ของการตั้งครรภ์ในช่วงที่กินยาด้านไวรัสต่างๆ รวมทั้งโกลูเทกราเวียร์ และทางเลือกของการคุมกำเนิดทั้งก่อน ระหว่าง และหลังการตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่ตั้งใจ