

วัคซีนป้องกันเอชพีวี

31

ฤดีวิไล สามโกเศศ

บทนำ

ฮิวแมนแพปพิลโลมาไวรัส หรือเอชพีวี (Human Papillomavirus - HPV) เป็นไวรัสที่มีความสำคัญในคนทำให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูกและชาย โรคที่ไม่ใช่มะเร็ง ได้แก่ หูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ และ recurrent respiratory papillomatosis เอชพีวีเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกทั้งหมด เป็นสาเหตุของมะเร็งช่องคลอดและอวัยวะเพศหญิง มะเร็งบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก (anogenital cancer) ในเพศชาย นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของมะเร็งของช่องปากและคอหอย (oropharynx) อีกด้วย^{1,2} มะเร็งปากมดลูกพบเป็นอันดับ 2 ของมะเร็งในสตรีทั่วโลกรองมาจากมะเร็งเต้านม ในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 500,000 คน โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 50 คือประมาณ 250,000 คนต่อปี ประเทศที่กำลังพัฒนา มีอัตราการเป็นมะเร็งปากมดลูกและอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้วมาก

ในประเทศไทยมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่สองของสตรีรองจากมะเร็งเต้านม โดยมีจำนวนผู้ป่วย 9,999 ราย และเสียชีวิต 5,216 รายในปี พ.ศ. 2551 คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 24.5 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี³ ประมาณร้อยละ 8.6 ของผู้หญิงจะมีการติดเชื้อเอชพีวีที่ปากมดลูกในขณะใดขณะหนึ่ง และมากกว่าร้อยละ 73.8 ของมะเร็งปากมดลูกเกิดจากเชื้อเอชพีวี 16 และ 18⁴

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งชนิดแรกทีพบว่าเกิดจากการติดเชื้อไวรัสแต่ประการเดียว คือ เอชพีวีชนิดที่มีจีโนมก่อมะเร็ง (oncogenic HPV genotype) ความ

รู้ี่นำไปสู่การพัฒนาวัคซีน ในปัจจุบันมีวัคซีน 2 ชนิดป้องกันมะเร็งปากมดลูก เป็นวัคซีนที่มีอนุภาคคล้ายไวรัส (virus-like particles- VLPs) สามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่ได้ นับเป็นวัคซีนที่มีความสำคัญมากในยุคปัจจุบัน ซึ่งหากจะให้ได้ประโยชน์สูงสุดจะต้องให้มีการใช้อย่างแพร่หลายในกลุ่มเป้าหมาย โดยเห็นว่าควรได้วัคซีนก่อนที่จะเริ่มมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก กุมารแพทย์มีบทบาทในการดูแลประชากรวัยรุ่นจึงเป็นผู้ที่มีความสำคัญในการลดมะเร็งปากมดลูกโดยการให้วัคซีน ในปัจจุบันมีหลายประเทศได้กำหนดให้วัคซีนเอชพีวีอยู่ในแผนการให้วัคซีนแห่งชาติโดยให้แก่เด็กหญิงอายุ 11-12 ปีทุกราย และมีบางประเทศที่มีนโยบายให้วัคซีนไปจนถึงผู้ที่มีอายุ 26 ปี แม้วัคซีนจะมีประสิทธิภาพสูงมากต่อ high grade dysplasia ที่เกิดจากเอชพีวี 16 และ 18) ในสตรีที่ยังไม่ติดเชื้อมาก่อน การตรวจคัดกรองยังเป็นสิ่งจำเป็น ภูมิคุ้มกันหลักต่อเอชพีวีมีความจำเพาะต่อเอชพีวี (type specific) วัคซีนเอชพีวีที่มีในปัจจุบันซึ่งเป็นวัคซีนรุ่นแรก มี เอชพีวี 16 และ 18 ซึ่งยังไม่สามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกได้อย่างสมบูรณ์ต่อทุกเอชพีวีที่ก่อมะเร็ง (oncogenic type) กล่าวคือ วัคซีนสามารถครอบคลุมมะเร็งปากมดลูกร้อยละ 70-75 ซึ่งก็คือมะเร็งที่มีสาเหตุจากเอชพีวี 16 และ 18 ที่มีอยู่ในวัคซีน จึงถือได้ว่าในปัจจุบันมะเร็งปากมดลูกเป็นโรคที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีนซึ่งก็คือชนิดที่เกิดจากการติดเชื้อเอชพีวี 16 และ 18 นั้นเอง⁵

เอชพีวีเป็น DNA ไวรัสสายคู่ใน family Papillomaviridae⁶ มีสาย DNA เป็นวงกลม ความยาว 8,000 คู่เบส มีเปลือกเป็นโปรตีน 2 โมเลกุลคือ L1 และ L2 มีจีโนมรหัสของโปรตีน 2 ชนิดนี้ และ early protein อีก

อย่างน้อย 6 ชนิด คือ E1, E2, E4-8 ซึ่งจำเป็นสำหรับการสร้าง DNA และประกอบขึ้นเป็นไวรัสตัวใหม่ในเซลล์ที่ติดเชื้อนี้ ยีนทั้ง 2 กลุ่มเรียงตัวเป็นวงกลม ค้นโดย upstream regulatory region (URR) ขนาด 1,000 คู่เบส

ไวรัสแพปพิโลมาปรับตัวเข้ากับเซลล์อีพิทีเลียมที่ผิวหนังและเยื่อเมือกที่กำลังเจริญเติบโตของโฮสต์ และใช้กลไกของเซลล์โฮสต์สร้างไวรัสตัวใหม่¹ วงจรชีวิตของไวรัสเริ่มเมื่อมีการติดเชื้อไวรัสในเซลล์ที่อยู่ชั้นล่างสุด (basal cell layer) ของอีพิทีเลียมจากการที่มีรอยแยกในเนื้อเยื่อโปรตีน E1 และ E2 จำเป็นสำหรับการเพิ่มจำนวน DNA ของไวรัสในชั้นนี้ ต่อมาเซลล์จะถูกดันขึ้นมาอยู่ชั้นเหนือขึ้นมา (suprabasal) จะไม่มีการเพิ่มจำนวน DNA แต่จะมีการเจริญเป็นไวรัสแพปพิโลมา เมื่อเซลล์อีพิทีเลียมชั้นบนเสื่อมสภาพ ไวรัสจะแตกออกจากเซลล์สู่สิ่งแวดล้อมตามวงจรธรรมชาติ โมเลกุลสำคัญในการเพิ่มจำนวนไวรัสคือ E6 และ E7 มีปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนภายในเซลล์ได้แก่ p53 และ pRB ซึ่งทำหน้าที่เป็น tumor suppressor ยับยั้งการแบ่งตัวและการไม่รู้จักตาย (immortalized) ของเซลล์ จึงก่อมะเร็ง⁷ โปรตีน E6 และ E7 ของเอชพีวีชนิด high risk (ก่อมะเร็ง) และ low risk (ไม่ก่อมะเร็ง) มีความแตกต่างกัน ไวรัสเอชพีวีมีมากกว่า 100 otyp ประมาณ 40 otyp ทำให้เกิดการติดเชื้อที่ระบบสืบพันธุ์เรียกว่า เอชพีวีอวัยวะเพศ (genital HPV) อยู่ใน alpha genus ส่วน otyp ที่ทำให้เกิดหูดผิวหนัง (cutaneous verruciformis) อยู่ใน beta genus

เอชพีวีอวัยวะเพศชนิด low risk ไม่ทำให้เกิดมะเร็ง ที่สำคัญได้แก่ otyp 6 และ 11 ซึ่งเป็นสาเหตุร้อยละ 90 ของหูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ ซึ่งเป็นโรคที่น่ายังเกียจรักษาได้ยาก กลับเป็นซ้ำบ่อย นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของหูดที่กล่องเสียงและทางเดินหายใจในเด็ก ทำให้ทุพพลภาพและรักษายาก

เอชพีวีอวัยวะเพศชนิด high risk มีประมาณ 15 otyp เช่น otyp 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58, 59, 61 เป็นต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ squamous intraepithelial lesion (SIL) ขั้นต่ำ (low grade, LSIL) ขั้นสูง (high grade, HSIL) เกิดรอยโรคก่อนมะเร็ง cervi-

cal intraepithelial neoplasia (CIN) ชั้น I, II และ III และมะเร็งปากมดลูก เอชพีวี otyp 16 และ 18 เป็น otyp ที่สำคัญมากที่สุดเพราะเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกถึงร้อยละ 70 ทั่วโลก⁸

ภาระโรค (disease burden) จากไวรัสเอชพีวีชนิดก่อมะเร็ง (oncogenic human papilloma virus)

มะเร็งปากมดลูกเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีแน่นอนถึงร้อยละร้อย โดยจีโน otyp 16 และ 18 เป็นสาเหตุร้อยละ 70 ของ squamous cell carcinoma⁹ และประมาณร้อยละ 80 ของ adenocarcinoma ทั่วโลก ซึ่งมะเร็งอย่างหลังนี้ยากที่จะตรวจพบโดยการคัดกรองด้วยการตรวจ Pap นอกจากมะเร็งแล้ว เอชพีวี otyp 16 และ 18 ยังเป็นสาเหตุร้อยละ 50 ของ high-grade precancerous lesion (cervical intraepithelial neoplasia 2/3 [CIN2/3]) และประมาณร้อยละ 25 ของ low grade CIN (CIN1) เอชพีวี otyp 45, 33 และ 31 พบเป็นสาเหตุมะเร็งปากมดลูกบ่อยเป็นอันดับ 3, 4 และ 5 ตามลำดับซึ่งเท่ากับประมาณร้อยละ 10 ของมะเร็งปากมดลูกทั่วโลก

เอชพีวี otyp 16 มีความร้ายแรงมาก เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของมะเร็งปากมดลูก ทำให้เกิดโรคได้เร็ว เกิดการติดเชื้อแบบคงทนได้บ่อยกว่า high risk HPV ชนิดอื่นๆ¹⁰ เอชพีวี otyp 16 ยังมีฤทธิ์ร้ายแรงทำให้เกิดมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์และทวารหนัก (anogenital cancer) ในสตรีได้แก่ vulva, vagina และ anus โดยเป็นสาเหตุร้อยละ 40, 80 และ 90 ตามลำดับ^{11,12} ในเพศชายมะเร็งที่เกิดจากการติดเชื้อเอชพีวี ได้แก่ มะเร็งทวารหนักและมะเร็งองคชาติซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับเอชพีวีร้อยละ 80 และ 50 ตามลำดับ¹³

นอกจากมะเร็งอวัยวะเพศและทวารหนักแล้ว เอชพีวีชนิดก่อมะเร็ง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งเอชพีวี otyp 16) ยังเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของมะเร็งในช่องปากและคอ (oropharyngeal cancer) ในทั้งหญิงและชาย¹⁴

การศึกษามะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยพบเอชพีวี otyp 16 เป็นสาเหตุมากที่สุด ร้อยละ 42-74 รองลงมาเป็นสายพันธุ์ 18 ร้อยละ 7-20¹⁵⁻¹⁷

การติดเชื้อเอชพีวีอวัยวะเพศ การดำเนินโรคและภูมิคุ้มกัน

การติดเชื้อเอชพีวีเกิดขึ้นบ่อยมากในผู้ที่มีเพศสัมพันธ์ มีผู้ติดเชื้อราวร้อยละ 50-80 ในช่วงชีวิต¹⁸ เอชพีวีอวัยวะเพศแพร่เชื้อทางเพศสัมพันธ์ การติดเชื้อเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วตามหลังการมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก^{19,20} การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันมีทั้ง humoral และ cell mediated ภูมิคุ้มกันทาง humoral จากการติดเชื้อตามธรรมชาติเกิดขึ้นช้าและมีระดับต่ำ เพียงร้อยละ 50 ถึง 60 ของผู้ติดเชื้อเอชพีวี (ตรวจพบ HPV DNA) จะมีแอนติบอดีต่อเอชพีวีจากการตรวจโดยวิธีที่ใช้ในปัจจุบัน²¹

การติดเชื้อเอชพีวีส่วนใหญ่มักหายได้เอง จะตรวจพบเอชพีวีดีเอ็นเอเพียงระยะเวลาสั้นๆ ผู้ติดเชื้อมักไม่แสดงอาการ การติดเชื้อเอชพีวีอย่างคงทน (persistent infection) เป็นขั้นตอนสำคัญที่จำเป็นของการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็ง (high-grade cervical dysplasia) ซึ่งเป็นรอยโรคระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก การกำจัดเชื้อเอชพีวีและการหายของรอยโรค เช่น หูดอวัยวะเพศเกิดขึ้นจากการมี การตอบสนองทาง cell-mediated ที่ได้ผล

ผู้ติดเชื้อเอชพีวีส่วนน้อยมีการติดเชื้อแบบสงบ หรือ latent infection คือมีไวรัสในชั้น basal epithelial cell อยู่เฉยๆ หรือแบ่งตัวช้าๆ ซึ่งจะถูกระงับได้หากมีภูมิคุ้มกันอ่อน จากอายุมากขึ้นหรือมีการกดภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกในผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อใหม่ หรือไม่มีการสัมผัสเชื้อใหม่ พบได้ในผู้ที่มี cell mediated immunity บกพร่อง เช่น ผู้ติดเชื้อ เอชไอวี หรือผู้สูงอายุ

การพัฒนาสู่ระยะก่อนมะเร็ง และมะเร็งปากมดลูก

การติดเชื้อเอชพีวีอย่างคงทนมีความสัมพันธ์อย่างยิ่งต่อการเกิด high-grade CIN และมะเร็งปากมดลูก (invasive cervical cancer- ICC) การติดเชื้อเอชพีวีอย่างคงทนหมายถึง ตรวจพบเอชพีวีจีโนไทป์เดียวกันอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันไม่ต่ำกว่า 6 เดือน การติดเชื้ออย่างคงทนหรือเรื้อรัง โดยเฉพาะไทป์ 16 เป็นขั้นตอนจำเป็นที่เกิดขึ้นก่อน high grade intraepithelial neoplasia ของปากมดลูก อวัยวะเพศและช่องคลอด (CIN2/3, vaginal intraepithelial

neoplasia VAIN2/3, vulvar intraepithelial neoplasia VIN2/3)²² ความรู้ในปัจจุบัน CIN1 คือ การที่เชื้อเอชพีวีทำให้เซลล์เสื่อมแต่ไม่จำเป็นต้องกลายเป็นมะเร็ง และการกลายของเซลล์อาจเริ่มที่ระดับ CIN2 หรือ CIN3 ได้โดยไม่ต้องต่อเนื่องมาจาก CIN1 ผู้เชี่ยวชาญบางคนเชื่อว่า CIN2 คือ การมีรอยโรค low grade และ high grade อยู่ปนกัน

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก

การติดเชื้อเอชพีวีอวัยวะเพศเกิดขึ้นบ่อยมากโดยเฉพาะในหญิงวัยสาวที่มีเพศสัมพันธ์ แต่การเกิดมะเร็งปากมดลูกเกิดขึ้นน้อยเมื่อเทียบกับการติดเชื้อเอชพีวี ผู้ติดเชื้อเอชพีวีมีเพียงส่วนน้อยที่จะติดเชื้ออย่างคงทน (persistent infection) ผู้ที่ติดเชื้ออย่างคงทนก็ไม่ได้กลายเป็นมะเร็งทุกราย อย่างไรก็ตามผู้ที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เป็นรอยโรคแบบ high-grade precancerous จะได้รับการรักษาโดยตัดรอยโรคออกอย่างพอเพียง (adequate ablation treatment) ทุกราย เพราะไม่สามารถทำนายได้ว่ารายใดจะกลายเป็นมะเร็งหรือรายใดจะหายไปเอง²³ การติดเชื้อเอชพีวีและการเป็นมะเร็งปากมดลูกอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมมาเกี่ยวข้อง

Odds ratio สำหรับการติดเชื้อเอชพีวีชนิดก่อมะเร็งและการเกิดมะเร็งปากมดลูกสูงมากกว่า 100 เท่า (281.9 เท่า สำหรับเอชพีวี 16 และ 222.5 เท่าสำหรับเอชพีวี 18)²⁴ เป็นความสัมพันธ์ที่สูงมากเมื่อเทียบกับความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่กับการเป็นมะเร็งปอดในผู้หญิง ซึ่งมี Odds ratio 10 เท่า ปัจจัยอื่นที่อาจมีส่วนร่วมเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในผู้ติดเชื้อเอชพีวีได้แก่ การสูบบุหรี่ การเริ่มมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกเมื่ออายุน้อย การตั้งครรภ์หลายครั้ง การกินยาคุมกำเนิดเป็นเวลานาน การติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ร่วมด้วย (เช่น *Chlamydia trachomatis*, anogenital herpes simplex)

โรคที่เกิดจากการติดเชื้อเอชพีวีชนิดความเสี่ยงต่ำ**(low risk HPV)**

เอชพีวีชนิดความเสี่ยงต่ำ (low-risk HPV) ทยัพ 6 และ 11 เป็นสาเหตุร้อยละ 90 ของหูดหงอนไก่อวัยวะเพศ (condyloma accuminata) เป็นสาเหตุส่วนน้อยของ low-grade cervical lesion และยังเป็นสาเหตุของ recurrent respiratory laryngeal papillomatosis ซึ่งเป็นโรคที่พบได้ยาก มีทั้งแบบเริ่มในเด็ก (pediatric onset) และในผู้ใหญ่ (adult onset) เป็นโรคที่มีความรุนแรงและอาจเสียชีวิตได้²⁵

วัคซีนป้องกันเอชพีวี

ในปัจจุบันยังไม่มีเทคโนโลยีที่จะเพาะเชื้อเอชพีวีได้ แต่ความรู้ทางด้านโมเลกุลวิทยาช่วยให้สามารถศึกษาทางระบาดวิทยาและการดำเนินโรคตามธรรมชาติ ตลอดจนศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเอชพีวีและมะเร็งปากมดลูกได้ การพัฒนาการตรวจดีเอ็นเอของเอชพีวีมีประโยชน์ในตัดสินใจรักษาและยังมีประโยชน์ในการพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

วัคซีนเอชพีวีที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในปัจจุบันเป็นวัคซีนรุ่นที่ 1 เพื่อป้องกัน (first-generation prophylactic HPV vaccine) ผลิตโดยวิธีพันธุวิศวกรรม โดยตัดต่อดีเอ็นเอที่เป็นยีนของ late protein L1 ซึ่งมีรหัสสำหรับสร้างชิ้นส่วนเปลือก (capsid) ที่ประกอบเป็นเปลือกนอกของไวรัสแสดงออกในเซลล์ยีสต์ หรือ baculovirus ชิ้นส่วนเปลือกเหล่านี้จะรวมตัวกันตัวเองเป็นอนุภาคคล้ายไวรัส (viral-like particles-VLPs) ซึ่งไม่สามารถก่อโรคได้ เพราะปราศจากสารพันธุกรรมดีเอ็นเอข้างใน⁵ วัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในปัจจุบันมี 2 ชนิด ต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 โดสในเวลา 6 เดือน วัคซีนทั้ง 2 ชนิดต่างกันในจำนวนสายพันธุ์ และ แอดจูแวนท์ (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. วัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ (Quadrivalent HPV vaccine- Gardasil™ ผลิตโดย Merck) มี VLPs ของเอชพีวี 16 และ 18 เพื่อป้องกันมะเร็งปากมดลูก และ VLPs ของเอชพีวี 6 และ 11 เพื่อป้องกันหูดหงอนไก่อวัยวะเพศ มี amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (AAHS) 225 ไมโครกรัม เป็นแอดจูแวนท์
2. วัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ (Bivalent HPV vaccine- Cervarix™ ผลิตโดย GlaxoSmithKline) มี VLPs

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบและการให้วัคซีนป้องกันอิวแมนแพปพิลโลมาไวรัส (เอชพีวี) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน

	วัคซีน quadrivalent (Gardasil™)	วัคซีน bivalent (Cervarix™)
ผู้ผลิต	Merck & Co, Inc.	GlaxoSmithKline
การให้วัคซีน	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่ 0, 2 และ 6 เดือน	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่ 0, 1 และ 6 เดือน
ปริมาตรต่อโดส	0.5 มล.	0.5 มล.
แอนติเจน (VLPs)	40 มคก. HPV-16 20 มคก. HPV-18 20 มคก. HPV-6 40 มคก. HPV-11	20 มคก. HPV-16 20 มคก. HPV-18
แอดจูแวนท์	Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate 225 มคก.	Aluminum hydroxide 500 มคก. + 50 มคก. ASO4 (Al(OH)3+ MPL)
ระบบผลิต	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (bread yeast), expressing L1	<i>Trichoplusia ni</i> in insect cell line infected with L1 encoding recombinant baculovirus
อุณหภูมิ เก็บรักษาวัคซีน	เก็บในตู้เย็น 2-8°C. ห้ามแช่แข็ง	เก็บในตู้เย็น 2-8°C. ห้ามแช่แข็ง

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5, 46)

ของเอชพีวี 16 และ 18 เพื่อป้องกันมะเร็งปากมดลูก ใช้ แอลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ใหม่ประกอบด้วย aluminum hydroxide 500 ไมโครกรัม กับ 3-deacylated monophosphoryl lipid A (ASO4) 50 ไมโครกรัม

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในคน

จากการศึกษาระยะที่ I และ II ของวัคซีนป้องกัน เอชพีวีทั้ง quadrivalent และ bivalent พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัย อาสาสมัครทนต่อวัคซีนได้ดี และกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี วัคซีนทั้ง 2 ชนิด กระตุ้นให้เกิด seroconversion ต่อเอชพีวีทั้ง 4 ชนิดในวัคซีนอย่างน้อยร้อยละ 99 ของอาสาสมัคร^{26,27} วัคซีนมีประสิทธิภาพสูงถึงร้อยละ 100 ในการป้องกันการติดเชื้ออย่างคงทนและการเกิดรอยโรคจากเอชพีวีทั้ง 16 และ 18 ภูมิคุ้มกันสูงสุดในเดือนที่ 7 หรือ 1 เดือนหลังให้เข็มที่ 3 ระดับแอนติบอดีจากการฉีดวัคซีนสูงกว่าจากการติดเชื้อตามธรรมชาติ 50 ถึง 100 เท่า

การศึกษาระยะที่ III ของเอชพีวีวัคซีนชนิด quadrivalent และ bivalent ทำในหลายประเทศในอาสาสมัครหลายเชื้อชาติ แม้จะเป็นวัคซีนอนุภาคคล้ายไวรัส เช่นเดียวกันแต่ผลการศึกษาวัคซีนทั้ง 2 ชนิดไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ทุกแง่มุม เพราะมีความแตกต่างกันในด้านแอลูมิเนียมที่ใช้ อายุอาสาสมัคร เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร เชื้อชาติและประเทศที่ทำการศึกษาวิจัย ข้อมูลพื้นฐาน ความชุกของเชื้อเอชพีวีในแต่ละท้องถิ่น ตลอดจนเกณฑ์วัดผล อย่างไรก็ตามผลการศึกษารูปได้ว่าวัคซีนทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพสูงมากใกล้เคียงร้อยละ 100 ต่อ high-grade dysplasia จากเอชพีวี 16 และ 18 เมื่อวิเคราะห์ตามแผนการศึกษา (per-protocol population) ในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบและไม่มีการติดเชื้อมาก่อน²⁸⁻³⁵ แต่การวิเคราะห์แบบ intention to treat คู่มือต่อผู้ที่มิในวัคซีนและผลต่อเอชพีวีทุกหทัยอาจมีผลที่แตกต่างกัน ขึ้นกับความแตกต่างของความชุกของเอชพีวีในประชากร ข้อสรุปที่ชัดเจนและเป็นไปตามคาดคือประสิทธิผลจะด้อยลงในสตรีที่มีการติดเชื้ออยู่แล้วเพราะวัคซีนทั้ง 2 ชนิดเป็นวัคซีนป้องกันโรค มิใช่วัคซีนรักษาโรค

สำหรับการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือการติดเชื้อมาก่อนได้รับวัคซีน วัคซีนชนิด bivalent มีประสิทธิภาพร้อยละ 92 ในการป้องกันการติดเชื้อเอชพีวี 16/18 อย่างคงทนเกิน 12 เดือนในผู้ที่ได้รับวัคซีน 3 โดส แต่จำนวนอาสาสมัครน้อยเกินไปที่จะดูประสิทธิภาพต่อรอยโรคระดับ CIN2 ขึ้นไป

สำหรับวัคซีนชนิด quadrivalent เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยที่มีการติดเชื้อเอชพีวี 6,11,16, 18 มาก่อนแล้วหายไปหลังได้วัคซีนพบว่าสามารถป้องกันรอยโรคที่ปากมดลูกจากเอชพีวี 6,11,16,18 ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน พบ 7 ราย และ 8 รายมีรอยโรคที่อวัยวะเพศภายนอก (external genital lesion) จากเอชพีวีสายพันธุ์ในวัคซีนที่เคยติดเชื้อมาก่อน³⁶ การศึกษาที่สำคัญของวัคซีนเอชพีวีในผู้หญิงอายุ 24-45 ปีที่มีเพศสัมพันธ์ พบว่ามีประสิทธิภาพสูง ร้อยละ 90.5 [95%CI 73,97] ในการป้องกันการติดเชื้อและรอยโรคจากหทัย 6,11,16,18 และมีประสิทธิภาพ ร้อยละ 83 [95%CI 50,95] ต่อหทัย 16,18 ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน³⁷

วัคซีนชนิด quadrivalent มีประสิทธิภาพเกือบร้อยละ 100 ต่อ CIN2+, adenocarcinoma in situ (AIS), VIN2/3, VAIN2/3 จากเอชพีวี 16, 18 เมื่อติดตามเฉลี่ย 3.6 ปีในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อหทัยมาก่อน^{34,36} และมีประสิทธิภาพร้อยละ 99-100 ต่อหูดอวัยวะเพศ²⁹

โดยสรุป วัคซีนป้องกันเอชพีวีที่มีอยู่ในปัจจุบัน มีความปลอดภัยสูง กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันรอยโรคก่อนมะเร็งจากเอชพีวีสายพันธุ์ที่มีในวัคซีน (ตารางที่ 2)

ทั้งวัคซีนชนิด quadrivalent และ bivalent สามารถลดผลการตรวจ Pap ที่ผิดปกติ และลดขบวนการตรวจและรักษาทางนรีเวชลงได้ เป็นผลประโยชน์ที่เพิ่มขึ้นของวัคซีน นอกจากนี้การติดตามการติดเชื้อและการเกิดโรคจากเชื้อเอชพีวีหทัยที่ไม่ได้อยู่ในวัคซีนแต่มีพันธุกรรมที่ใกล้เคียงในเอชพีวีกลุ่ม A7 และ A9 พบว่าวัคซีนมีผลป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีหทัย 31 ได้ร้อยละ 42.6 [95% CI 15.3,66.4] และป้องกันรอยโรค (CIN1-3, AIS) จาก

เอชพีวีท่ายป์ 31 ใ้ร้อยละ 56.9 [95%CI 28,74]³⁸

วัคซีนชนิด bivalent มีประสิทธิภาพร้อยละ 92.5 [96%CI 79.9,98.3] ในการป้องกันรอยโรคระดับ CIN2+ ขึ้นไปที่เกิดจากเอชพีวี 16,18 และประสิทธิภาพร้อยละ 98.1 [96%CI 88.4,100] เมื่อทราบท่ายป์ที่เป็นสาเหตุของ

รอยโรค³² วัคซีนชนิด bivalent มีการป้องกันข้ามท่ายป์ อย่างมีนัยสำคัญสำหรับป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีท่ายป์ 31 แบบคงทน (6-12 เดือน) โดยมีประสิทธิภาพร้อยละ 78.7 [96.1%CI 70.2, 85.2] และ 70.4 [96.1%CI 66.1, 88.1] ที่ 6 และ 12 เดือนตามลำดับ และมีประสิทธิภาพต่อเอชพีวี

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของ bivalent humanpapillomavirus vaccine (HPV2) และ quadrivalent papillomavirus vaccine (HPV4) ในเพศหญิง

Vaccine/Endpoint/HPV type	Vaccine		Control		Vaccine efficacy	
	No.	Cases	No.	Cases	%	(CI*)
Bivalent vaccine (HPV2)[†]						(96.1%CI)
CIN2/3 or AIS ³²						
HPV 16 and /or 18	7,344	4	7,312	56	92.9	(79.9-98.3)
HPV 16	6,303	2	6,165	46	95.7	(82.9-99.6)
HPV 18	6,794	4	6,746	15	86.7	(39.7-98.7)
Quadrivalent vaccine (HPV4)[§]						95%CI)
CIN2/3 or AIS ^{**}						
HPV 6,11,16,18	7,864	2	7,865	110	98.2	(93.3-99.8)
HPV 16	6,647	2	6,455	81	97.6	(91.1-99.7)
HPV 18	7,382	0	7,316	29	100.0	(86.6-100)
VIN 2/3 or Vain2/3 ^{**}						
HPV 6,11,16,18	7,900	0	7,902	23	100.0	(92.6-100.0)
HPV 16	6,654	0	6,647	17	100.0	(76.5-100.0)
HPV 18	7,414	0	7,343	2	100.0	(<0-100)
Genital warts ^{††}						
HPV 6 and/or 11	6,932	2	6,858	189	99.0	(96.2-99.9)

*Confidence interval

[†]Phase III trial. According to protocol efficacy analysis including females aged 15-25 years who received all 3 vaccine doses, were seronegative at day 1- month 6 for respective HPV type, normal or low grade cytology at day 1, with case counting beginning day 1 after 3rd vaccine dose; mean duration of follow up post first vaccine dose: 34.9 months

[§] Combined analysis of one phase II trial and two phase III trials. Per protocol efficacy analysis included females aged 16 -26 years who received all 3 vaccine doses, were seronegative at day 1 and HPV DNA negative at day 1 through month 7 for respective HPV type, with case counting beginning 1 month after third vaccine dose; mean duration of follow-up post first vaccine dose:42 months.

^{**} Source: Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylaxis efficacy of quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genitalial lesions. Cancer Prev Res 2009;868-78.

^{††} Source: FDA. Product approval-prescribing information [package insert]. Gardasil [human papillomavirus (Type 6/11/16/18) vaccine recombinant], Merck & Co, Inc: Food and Drug Administration 2009. Available from: <http://www.fda.gov/biologicsblood-vaccine/aprovedproduct/ucm09042.htm>. Accessed May 25,2010.

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 46)

ท้ายพี 45 ร้อยละ 75.7 [96.1%CI 60.4,85.7] และร้อยละ 63 [96.1%CI 18.4,84.7] ที่ 6 และ 12 เดือน ตามลำดับ ดังนั้นจึงคาดว่าประโยชน์ของวัคซีนเอชพีวีจะมากกว่าการครอบคลุมเฉพาะท้ายพีที่มีในวัคซีนคือท้ายพี 16,18

ภูมิคุ้มกันจากวัคซีน

เมื่อฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ ภูมิคุ้มกันต่อท้ายพีที่มีในวัคซีนจะมีไตเตอร์สูงกว่าภูมิคุ้มกันตามหลังการติดเชื้อตามธรรมชาติมาก ระดับภูมิคุ้มกันในเลือดจะสูงสุดเมื่อ 1 เดือนหลังเข็มที่ 3

หลังจากนั้นภูมิคุ้มกันจะค่อยๆลดลงแต่จะคงระดับไปนานไม่ต่ำกว่า 6 ปีที่มีรายงานการติดตามที่ผ่านมาและยังต้องติดตามระยะยาวต่อไป^{27,39}

การให้พร้อมทั้งวัคซีนอื่น

ภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent พร้อมกับวัคซีนตับอักเสบบี วัคซีนมินนิงโกคอคคัส วัคซีนไอกรนและบาดทะยักสำหรับผู้ใหญ่ พบว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดี⁵

ระยะเวลาที่ป้องกันโรค

การศึกษาในระยะที่ III โดยติดตามผลระยะยาวเพื่อดูระยะเวลาที่วัคซีนได้ผลในการป้องกันโรคเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับวัคซีนป้องกันเอชพีวี ขณะนี้มีการติดตามระยะยาวสำหรับวัคซีนทั้ง 2 ชนิดในประเทศฟินแลนด์

ข้อมูลของวัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent เมื่อติดตามที่ 48 เดือนพบว่า ระดับแอนติบอดีต่อเอชพีวี 18 ลดลงจนตรวจไม่พบในร้อยละ 40 ของอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน แต่ไม่พบว่าการติดเชื้อหรือรอยโรค CIN2/3 จากเอชพีวี 18 ในผู้ได้รับวัคซีน ในขณะที่เกิดการติดเชื้อและรอยโรคในกลุ่มยาหลอก คิดเป็นประสิทธิภาพร้อยละ 98.4 [95%CI 90,100]³⁴

การติดตามวัคซีนเอชพีวี monovalent 16 พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันยังคงสูงหลังฉีดวัคซีน 8.5 ปี แม้จะวัดแอนติบอดีในอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนบางราย

ไม่ได้⁴⁰

นอกจากนี้ยังมีผลการทดลองที่แสดงให้เห็นว่า วัคซีนทำให้เกิด immune memory ที่มีประสิทธิภาพสูง⁴¹ ทำให้มีระดับแอนติบอดีสูงขึ้นมากอย่างรวดเร็วเมื่อฉีดวัคซีนกระตุ้นที่ 5 ปี ขณะนี้ยังบอกไม่ได้ว่าวัคซีนจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันนานเท่าไร จำเป็นต้องติดตามการศึกษาระยะยาวต่อไปและยังไม่มีความแนะนำให้ฉีดกระตุ้น

ประสิทธิภาพของวัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent ในเพศชาย

การศึกษาในอาสาสมัครชายที่มีสุขภาพดี 4,065 ราย อายุ 16-26 ปี ที่มีคู่นอนไม่เกิน 5 คน ใน 18 ประเทศแบบ randomized placebo controlled, double blinded เพื่อดูประสิทธิภาพในการลด external genital lesion จากเอชพีวี 6, 11, 16, 18 อาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนครบ 3 ครั้งตามกำหนด และไม่มีอาการติดเชื้ออยู่ก่อน พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกัน external genital lesion ร้อยละ 90.4 ในระยะเวลาติดตามมัธยฐาน 2.8 ปี หลังได้รับวัคซีนครั้งแรก สามารถลด condyloma accuminata ได้ ร้อยละ 89.4 แสดงให้เห็นประโยชน์ของเอชพีวีวัคซีนชนิด quadrivalent ในเพศชาย⁴²

การให้วัคซีนเอชพีวีทั่วโลก

การที่เป็นวัคซีนป้องกันมะเร็ง วัคซีนป้องกันเอชพีวีจึงเป็นวัคซีนที่มีความสำคัญ ปัจจุบันมีวัคซีน 2 ผลิตภัณฑ์ได้รับการขึ้นทะเบียนมากกว่า 120 ประเทศทั่วโลก วัคซีนนี้มีประโยชน์มากในประเทศกำลังพัฒนาที่มีอุบัติการณ์และอัตราการตายจากมะเร็งปากมดลูกสูงและมีการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกไม่ทั่วถึง การให้วัคซีนควรให้แก่เด็กหญิงก่อนวัยรุ่นและวัยรุ่นเพื่อที่จะได้ประโยชน์จากวัคซีนมากที่สุด โดยให้แน่ใจว่ามีภูมิคุ้มกันก่อนที่จะเริ่มมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก การให้วัคซีนในเด็กวัยรุ่นจะมีการสร้างแอนติบอดีต่อเอชพีวีสูงกว่าผู้ใหญ่⁴³

ในปี ค.ศ. 2006 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) รับรองขึ้นทะเบียนเอชพีวีวัคซีน

ชนิด quadrivalent และ Advisory committee on Immunization Practice (ACIP) แนะนำให้วัคซีนนี้แก่เด็กหญิงอายุ 11-12 ปีทุกราย และเก็บตกในเพศหญิงอายุ 13-26 ปีที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีน อาจเริ่มให้วัคซีนป้องกันเอชพีวีได้ตั้งแต่อายุ 9 ปีขึ้นไปหากแพทย์พิจารณาเห็นสมควร เพื่อป้องกันโรคที่เกี่ยวข้องกับ HPV 6, 11, 16, 18 (ได้แก่รอยโรคระยะก่อนมะเร็ง และมะเร็งของอวัยวะเพศ ช่องคลอด ปากมดลูก และหูดหงอนไก่อวัยวะเพศ)⁴⁴ ต่อมาในเดือนตุลาคม ค.ศ. 2009 ACIP ยอมรับวัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent ให้ใช้ได้กับผู้ชายอายุ 9-26 ปีเพื่อป้องกันหูดหงอนไก่อวัยวะเพศ โดยยังไม่อยู่ในแผนการให้วัคซีนสำหรับทุกคน⁴⁵

ในเดือนตุลาคม ค.ศ. 2009 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและ ACIP รับรองวัคซีนเอชพีวีชนิด bivalent เพื่อป้องกันระยะก่อนมะเร็งในผู้หญิงอายุ 10-26 ปี⁴⁶

ในประเทศไทย สมาคมโรคติดต่อในเด็กแห่งประเทศไทย และราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย แนะนำวัคซีนนี้ในเด็กผู้หญิงอายุ 11-12 ปี โดยเป็นวัคซีนเสริม วัคซีนนี้ยังไม่ได้อยู่ในแผนการให้วัคซีนของกระทรวงสาธารณสุข วัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยให้ใช้กับผู้ชายอายุ 9-18 ปีเพื่อป้องกันหูดหงอนไก่ด้วย⁴⁷

ความปลอดภัยของวัคซีนรุ่นที่ 1

วัคซีนเอชพีวีเป็นวัคซีนที่ไม่มีชีวิต ไม่มีสารพันธุกรรมของไวรัส ไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อจึงมีความปลอดภัยสูง แอดจูแวนท์ที่ใช้ประกอบในวัคซีนชนิด quadrivalent คือชนิดเดียวกับที่ใช้มานานกว่า 20 ปีในวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี แอดจูแวนท์ที่ใช้ในวัคซีนชนิด bivalent เป็นแอดจูแวนท์ชนิดใหม่ใช้ผนังเซลล์ของแบคทีเรียที่ทำให้ปราศจากพิษ จากการวิเคราะห์ข้อมูลการใช้วัคซีน 45,988 โดสที่มีแอดจูแวนท์ ASO4 พบว่าปลอดภัย⁴⁸ การศึกษาระยะที่ III ของวัคซีนทั้ง 2 ชนิดพบว่าอาสาสมัครทนต่อวัคซีนได้ดี ปฏิกริยาจากวัคซีนที่พบมากกว่ากลุ่มยาหลอก มีเพียงการเจ็บ บวม แดงตรง

ตำแหน่งที่ฉีดยา อย่างไรก็ตามการออกแบบการวิจัยได้มุ่งที่จะพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1 ใน 10,000 รายของผู้ที่ได้รับวัคซีน ดังนั้นการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังวัคซีนออกสู่ท้องตลาด และการศึกษาระยะที่ IV จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อดูปฏิกริยาจากวัคซีนที่พบได้ยากจากการสำรวจในสหรัฐอเมริกาพบว่าการรายงานปฏิกริยาจากการฉีดวัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent มากกว่า 23 ล้านโดส ไม่ได้แสดงว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ได้รับวัคซีนมากขึ้นกว่าปกติในกลุ่มอายุเดียวกัน⁴⁹

ขนาดและวิธีการใช้

วัคซีนชนิด quadrivalent และ bivalent มีวิธีการให้วัคซีนและขนาดที่เหมือนกันคือ โดสละ 0.5 มล. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ควรฉีดที่กล้ามเนื้อต้นแขน ให้วัคซีน 3 ครั้ง ครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 1 เดือน (วัคซีนชนิด bivalent) หรือ 2 เดือน (วัคซีนชนิด quadrivalent) ครั้งที่ 3 ห่างจากเข็มแรก 6 เดือน

ระยะห่างระหว่างเข็มแรกและเข็มที่ 2 ไม่ต่ำกว่า 4 สัปดาห์ ระยะห่างระหว่างเข็มที่ 2 และเข็มที่ 3 ไม่ต่ำกว่า 24 สัปดาห์ หากให้โดสใดในระยะเวลาที่สั้นกว่าที่แนะนำให้ฉีดซ้ำ แต่ถ้าฉีดช้ากว่ากำหนดให้นับเข็มต่อไปได้เลย ไม่ต้องเริ่มต้นใหม่ การให้พร้อมกับวัคซีนอื่นทั้งชนิดวัคซีนเชื้อตาย หรือวัคซีนเชื้อเป็น หรือให้วัคซีนอื่นก่อนหรือตามหลังวัคซีนเอชพีวี สามารถให้ได้เพราะวัคซีนเอชพีวีทั้ง 2 ชนิดที่มีอยู่เป็นวัคซีนเชื้อตาย

ควรให้วัคซีนเอชพีวีชนิดเดียวกันจนครบทั้ง 3 เข็ม ไม่มีข้อมูลการให้วัคซีนเอชพีวีสลับชนิดกัน หรือให้แทนกัน ไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพของการให้วัคซีนเอชพีวีสลับชนิด อย่างไรก็ตามหากไม่ทราบที่เคยฉีดชนิดใดมาก่อนหรือกรณีขาดแคลนวัคซีนชนิดใดชนิดหนึ่งอาจให้ชนิดใดชนิดหนึ่งต่อไปโดยหวังผลป้องกันเอชพีวี 16 และ 18 ในกรณีต้องการป้องกันหูดหงอนไก่จากเอชพีวี 6 และ 11 การให้วัคซีนชนิด quadrivalent ไม่ครบ 3 โดสอาจได้ผลไม่เต็มที่⁴⁷

การให้วัคซีนในกรณีพิเศษ ข้อควรระวังและข้อห้าม

สามารถให้วัคซีนแก่ผู้มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (จากโรค หรือจากยากดภูมิคุ้มกัน) อย่างไรก็ดี การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันอาจต่ำกว่าผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ การเจ็บป่วยเล็กน้อยไม่เป็นข้อห้ามในการให้วัคซีน แต่ถ้าป่วยปานกลางหรือรุนแรงให้เลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปก่อน จนกว่าจะหายเป็นปกติ

การเป็นลมหมดสติหลังการฉีดวัคซีนพบได้ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ควรสังเกตอาการ 15 นาทีหลังฉีดวัคซีน

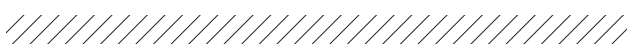
ห้ามฉีดวัคซีนในผู้ที่แพ้วัคซีนหรือส่วนประกอบของวัคซีนแบบเฉียบพลัน (immediate hypersensitivity) ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาอย่างเฉียบพลันห้ามฉีดวัคซีนเอชพีวีชนิด quadrivalent

วัคซีนเอชพีวีชนิด bivalent ในกระบอกฉีดสำเร็จรูป มี latex ที่ยางลูกสูบกระบอกฉีด ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ latex แบบปฏิกิริยาแพ้เฉียบพลัน วัคซีนเอชพีวีในขวดวัคซีนขนาดเดี่ยว (single dose vial) ไม่มี latex⁴⁷

ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรอง โดยการทำ Pap หรือตรวจ HPV DNA หรือตรวจภูมิคุ้มกันต่อ เอชพีวีก่อนการฉีดวัคซีนเอชพีวีในทุกอายุ

ไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนเอชพีวีในหญิงตั้งครรภ์ หากตั้งครรภ์หลังฉีดวัคซีนไปแล้วแต่ยังไม่ครบโดสให้เลื่อนเข็มต่อไปจนกว่าจะคลอดบุตรแล้ว ไม่ต้องตรวจการตั้งครรภ์ก่อนให้วัคซีน หากตั้งครรภ์ระหว่างการฉีดวัคซีนไม่ต้องทำปฏิบัติการใดๆ

ผู้ที่เคยมีหูดหงอนไก่ หรือเคยมีผลการตรวจปากมดลูกผิดปกติ แนะนำให้ฉีดวัคซีนได้เพราะจะยังได้ประโยชน์จากวัคซีนต่อท้ายปีในวัคซีนที่ยังไม่มีการติดเชื้อประสิทธิภาพจะลดลงหากมีการติดเชื้อแล้ว ควรอธิบายให้ผู้รับวัคซีนเข้าใจให้ได้ว่าวัคซีนนี้เป็นวัคซีนป้องกัน ไม่ใช่วัคซีนรักษาโรค ไม่สามารถรักษาการติดเชื้อที่เป็นมาก่อนการให้วัคซีน⁴⁷



เอกสารอ้างอิง

1. Munoz N, Castellsague, Berrington de Gonzalez, Lutz Gisman. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl3):S3/1-10.
2. Chaturvedi AK. Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV- related Cancers Among Men and Women. *J Adolescent Health*. 2010;46(Suppl):S20-6.
3. GLOBOCAN 2008(IARC) [Internet]. Section of Cancer Information. [cite 2011 Mar 27]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/oesophagus.asp>
4. World Health Organization (WHO) [Internet]. Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report Update. September 15, 2010. Thailand. WHO, ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer 2010. [cited 2011 Mar 16]. Available from: <http://www.who.int/hpvcentre>.
5. Garland SM, Smith JS. Human Papillomavirus vaccine: Current Status and Future Perspective. *Drugs*. 2010;70:1079-98.
6. Bonnez W, Reichman R. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principle and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1841-51.
7. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus- induced oncogenesis. *J Virol*. 2004;78:11451-60
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
9. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus

type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121:621-32.

10. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1072-9.

11. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009;113:917-24.

12. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124:2375-83.

13. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321-2.

14. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1944-56.

15. Chicharoen S, Herrero R, Muñoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *Natl Cancer Inst*. 1998;90:50-7.

16. Bhattarakosol P, Poonnaniti A, Niruthisard S. Detection and typing of human papillomavirus in cervical cancer in the Thai. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(Suppl1):S56-64.

17. Sukasem C, Pairoj W, Saekang N, Pombubpha H, Srichunrasami C, Pongtippan A, et al.

Molecular epidemiology of human papillomavirus genotype in women with high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer: will a quadrivalent vaccine be necessary in Thailand? *J Med Virol*. 2011; 83:119-26.

18. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection —CDC fact sheet [Internet]. [cite 2010 Apr 17]. Available from: <http://www.cdc.gov/STD/HPV/STDFact-HPV.htm>

19. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG*. 2002;109:96-8.

20. Burchall AN, Tellier P-P, Hanley J, Coutlee F, Franco L. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology*. 2010;21:31-7.

21. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000;181:1911-9.

22. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168:123-37.

23. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9: 425-34.

24. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer

CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-65.

25. Somers GR, Tabrizi SN, Borg AJ, Garland SM, Chow CW. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population: a clinicopathologic study. *Pediatr Pathol LabMed.* 1997;17:53-64.

26. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.

27. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.

28. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.

29. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-8.

30. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:325-39.

31. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted

vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a doubleblind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301-14.

32. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161-70.

33. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine.* 2008;26:6844-51.

34. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.

35. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693-702.

36. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and external anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. *Hum Vaccin.* 2009;5:696-704.

37. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety,

immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papilloma virus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373:1949-57.

38. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926-35.

39. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.

40. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009;27:5612-9.

41. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25:4931-9.

42. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of Quadrivalent Vaccine Against HPV infection and Disease in Males. *N Engl J Med*. 2011;364:401-11.

43. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women.

Pediatrics 2006 ;118:2135.

44. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-24.

45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:630-2.

46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:626-9.

47. วัคซีนป้องกันเอชพีวี. ใน อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์ วันทปรียา พงษ์สามารถ วรรณต์ ไวดาบ จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา ชนเมธเตชะแสนศิริ วีระชัย วัฒนวีระเดช. บรรณาธิการ. คู่มือวัคซีน 2010-2011 กรุงเทพมหานคร: บริษัทปียอนด์เอนเทอร์ไพรส์จำกัด; 2553. น.177- 87.

48. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009;5:332-40.

49. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009;302:750-7.