

ตำราวัคซีน และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ปี 2556



สำนักโรคติดต่อทั่วไป
กรมควบคุมโรค
กระทรวงสาธารณสุข



8.7

วัคซีนป้องกันเอชพีวี

Human Papillomavirus Vaccine

บทนำและระบาดวิทยา

เชื้อไวรัสแปปิโลมา (*Human Papillomavirus*, HPV) เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อเนื้อเยื่อเยื่อผิว บริเวณอวัยวะเพศ ปัจจุบันพบเชื้อ HPV มากกว่า 100 สายพันธุ์ (genotypes) โดยมีประมาณ 40 สายพันธุ์ที่ก่อโรคบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก การติดเชื้อส่วนใหญ่หายได้เองมีส่วนน้อยที่เกิดการติดเชื้อคงอยู่นาน (persistent infection) โดยพบเชื้อ HPV คงอยู่นานกว่า 1 ปี ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) และมะเร็งปากมดลูก¹ เชื้อ HPV แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่ สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk type) ไม่ทำให้เกิดมะเร็ง เช่น สายพันธุ์ 6 และ 11 ซึ่งเป็นสาเหตุร้อยละ 90 ของหูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ และหูดที่กล่องเสียงในเด็ก และสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk type) เช่น สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 35 และ 45 ทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุปากมดลูกหรือโรคก่อนมะเร็ง และกลายเป็นมะเร็งในที่สุด ความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุปากมดลูกนี้แบ่งได้เป็น ความผิดปกติของเซลล์ชั้นต้น หรือ low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) ซึ่งหมายถึงรอยโรคก่อนมะเร็งชนิด CIN1 และความผิดปกติของเซลล์ชั้นสูง หรือ high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ซึ่งหมายถึงรอยโรคก่อนมะเร็งชนิด CIN2 และ CIN3 สายพันธุ์ 16 และ 18 เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 70² จากการศึกษามะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยพบว่า สายพันธุ์ 16 เป็นสาเหตุร้อยละ 40-80 รองลงมาเป็นสายพันธุ์ 18 ร้อยละ 7-23^{3,4} การติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ใดสายพันธุ์หนึ่งไม่ค่อยก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์อื่น ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อซ้ำได้ และการติดเชื้อตามธรรมชาติกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคได้น้อย

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับที่ 2 รองจากมะเร็งเต้านมในหญิงไทย ปัจจุบันมะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ โดยมีอุบัติการณ์ (age-standardized incidence rate) เท่ากับ 24.5 ต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี ในแต่ละปีพบหญิงไทยเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงถึง 10,000 คน มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเสียชีวิตประมาณ 5,000 คน หรือประมาณ 14 คนต่อวัน เนื่องจากมักมาพบแพทย์ในระยะท้ายของโรค ค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกประมาณ 350 ล้านบาทต่อปี และมะเร็งปากมดลูกเกือบทั้งหมด

เกิดจากการติดเชื้อ HPV ซึ่งเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ความพยายามเพื่อลดอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยได้ดำเนินมาอย่างต่อเนื่องทั้งการป้องกันแบบปฐมภูมิ โดยให้การศึกษาแก่ประชาชนให้หลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HPV เช่นการมีเพศสัมพันธ์แบบไม่ปลอดภัยกับคู่นอนหลายคนร่วมกับการป้องกันแบบทุติยภูมิโดยการตรวจคัดกรองเพื่อรักษารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกโดยวิธีการตรวจเซลล์ผิดปกติจากเยื่อปากมดลูก โดยวิธี Papanicolaou (Pap) smear และตรวจดูรอยโรคโดยวิธีป้ายกรดน้ำส้ม หรือ Visual Inspection with Acetic acid (VIA) ส่วนการฉีดวัคซีน HPV เป็นการสร้างภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ HPV ถือเป็น การป้องกันมะเร็งปากมดลูกแบบปฐมภูมิมาตรการหนึ่ง

ชนิดของวัคซีน

วัคซีน HPV ประกอบด้วยโปรตีนที่เปลือกหุ้ม (capsid protein) ชนิด L1 ของเชื้อ HPV ซึ่งผลิตโดยวิธีวิศวกรรมพันธุศาสตร์ (genetic engineering) มีคุณสมบัติคือสามารถรวมตัวเป็นอนุภาคคล้ายไวรัสได้ (virus-like particles, VLPs)

ส่วนประกอบของวัคซีน

วัคซีน HPV ที่จำหน่ายในประเทศไทยมี 2 ชนิด ได้แก่

1. ชนิด 2 สายพันธุ์ (bivalent) ประกอบด้วยสายพันธุ์ 16 และ 18 ซึ่งใช้เซลล์ baculovirus ในขบวนการผลิต มีส่วนประกอบของโปรตีนชนิด L1 ของเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 อย่างละ 20 มคก., aluminium hydroxide 500 มคก. และ 3-desacylated monophosphoryl lipid A (MPL) เป็น adjuvant 50 มคก. ชื่อการค้าคือ Cervarix™ ผลิตโดยบริษัท GSK

2. ชนิด 4 สายพันธุ์ (quadrivalent) ประกอบด้วยสายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ซึ่งใช้เซลล์ ของยีสต์ ชนิด Saccharomyces cerevisiae ในขบวนการผลิต มีส่วนประกอบของโปรตีนชนิด L1 ของเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16 และ 18 ปริมาณ 20, 40, 40 และ 20 มคก. ตามลำดับ และมี aluminium hydroxyphosphate sulfate เป็น adjuvant ชื่อการค้าคือ Gardasil™ ผลิตโดยบริษัท MSD

ขนาดบรรจุ

วัคซีน HPV ทั้งสองชนิด บรรจุกล่องละ 1 โด๊ส เป็นน้ำแขวนตะกอน อยู่ในรูปของเข็มฉีดยาพร้อมใช้ (pre-filled syringe) ปริมาณ 0.5 มล.

ขนาดและวิธีการใช้

ฉีด 1 โด๊ส (0.5 มล.) เข็มกล้ามเนื้อ จำนวน 3 ครั้ง โดยฉีดเดือนที่ 0, 1-2 และ 6

บุคคลที่ควรได้รับวัคซีน และอายุที่ควรรับวัคซีน

แนะนำให้วัคซีน HPV ชนิด 2 หรือ 4 สายพันธุ์ ในผู้หญิงอายุระหว่าง 9-26 ปี เน้นให้ในเด็กผู้หญิงอายุ 11-12 ปี ควรให้วัคซีนก่อนเริ่มมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก ประสิทธิภาพของวัคซีนจะสูงหากฉีดในผู้ที่ไม่เคยได้รับเชื้อ HPV มาก่อน หรือไม่เคยมีเพศสัมพันธ์มาก่อน การฉีดในผู้ที่มีอายุมากกว่า 26 ปี อาจพิจารณาได้เป็นกรณีไป ส่วนสตรีที่เคยมีเพศสัมพันธ์แล้วสามารถฉีดวัคซีนได้ แต่ควรให้คำแนะนำว่าวัคซีนอาจมีประสิทธิภาพลดลงหากเคยติดเชื้อ HPV มาก่อน แต่วัคซีนยังให้ประโยชน์ในการป้องกันโรคจากสายพันธุ์ที่มีในวัคซีน ซึ่งยังไม่เคยติดเชื้อมาก่อนได้

สำหรับผู้ชายให้ใช้ชนิด 4 สายพันธุ์เท่านั้น ให้ฉีดอายุระหว่าง 9-26 ปี โดยแนะนำให้วัคซีนในเด็กผู้ชาย อายุ 11-12 ปีทุกคน และให้ในเด็กผู้ชายอายุ 13-21 ปีที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน และอาจพิจารณาให้ในผู้ชาย อายุ 22-26 ปี เพื่อป้องกันหูดอวัยวะเพศ⁵ สำหรับกลุ่มเสี่ยงสูงเช่น ชายรักรักชาย ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ติดเชื้อ เอชไอวีแนะนำให้ฉีดทุกรายจนถึงอายุ 26 ปี⁶

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องสามารถรับวัคซีนได้ เพราะมีไข้วัดชนิดเชื้อมีชีวิต ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีความเสี่ยงที่จะเกิด persistent infection และเป็นมะเร็งหลังจากติดเชื้อได้สูงกว่าคนปกติ⁷⁻⁹ จึงสมควรพิจารณาให้วัคซีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวีจากมารดา โดยควรให้ช่วงอายุ 11-12 ปี ทั้งหญิงและชาย ก่อนมีเพศสัมพันธ์

ปฏิกิริยาจากวัคซีน

ส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรง อาจพบปฏิกิริยาเฉพาะที่ได้แก่ อาการปวด บวม ผื่นแดงและคันบริเวณที่ฉีดประมาณหนึ่งในสี่อาจพบอาการไข้ได้ประมาณร้อยละ 10 มักหายได้เอง ไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง¹⁰⁻¹²

การฉีดวัคซีนในวัยรุ่นมีรายงานอาการหน้ามืด เป็นลม หลังได้รับวัคซีน พร้อมกันหลายคนเป็นลักษณะ mass psychogenic response¹³ จึงควรสังเกตอาการหลังให้วัคซีนประมาณ 30 นาที

ข้อห้ามใช้

- ตั้งครรภ์ หากตั้งครรภ์ในช่วงที่ยังฉีดไม่ครบให้เลื่อนไปฉีดต่อหลังคลอด แต่ยังไม่มีความหลักฐานว่าวัคซีนมีอันตรายต่อทารกในครรภ์
- ผู้ที่แพ้ยีสต์ ไม่ควรฉีดแบบ 4 สายพันธุ์ เพราะผลิตจากยีสต์

ภูมิคุ้มกันที่ก่อกำเนิด

วัคซีน HPV ทั้งชนิด 2 และ 4 สายพันธุ์สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่บรรจุในวัคซีนได้ดี โดยถ้าดูจากการป้องกันการก่อโรคนิวซิน CIN2 ขึ้นไป ที่เกิดจากเชื้อสายพันธุ์ 16 และ 18 ในผู้ที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อ HPV มาก่อน จะพบว่าวัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์มีประสิทธิภาพร้อยละ 95¹⁴ และชนิด 2 สายพันธุ์มีประสิทธิภาพร้อยละ 93¹⁵ หากวัดประสิทธิภาพโดยรวมผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อนฉีดวัคซีนด้วย จะพบว่าประสิทธิภาพดังกล่าวลดลง โดยประสิทธิภาพของวัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์จะลดลงเหลือร้อยละ 44 และประสิทธิภาพในการป้องกัน CIN2 ขึ้นไปจากเชื้อ HPV ไม่ว่าจะสายพันธุ์ใดที่รวมผู้ที่ติดเชื้อ HPV มาก่อนฉีดวัคซีนด้วย จะพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ลดเหลือเพียงร้อยละ 18⁸ และประสิทธิภาพของวัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ลดเหลือเพียงร้อยละ 30¹⁵

อย่างไรก็ดีหากวัดประสิทธิภาพในการป้องกัน CIN2 ขึ้นไปจากเชื้อ HPV ไม่ว่าจะสายพันธุ์ใด เฉพาะในผู้ที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อ HPV ก่อนฉีดวัคซีน พบว่าวัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ มีประสิทธิภาพร้อยละ 70¹⁵ วัคซีนทั้งสองชนิดสามารถป้องกันโรคจากสายพันธุ์อื่นได้บ้าง เช่น สายพันธุ์ 31, 33, 45 แต่ไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในภาพรวม วัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ ป้องกันหูดอวัยวะเพศที่เกิดจากสายพันธุ์ 6, 11 ได้ร้อยละ 90 แต่ป้องกันหูดทั้งหมดไม่ว่าจะสายพันธุ์ใดๆ ได้ร้อยละ 63¹⁶ หลังจากได้มีการใช้อย่างกว้างขวางในหลายประเทศ มีข้อมูลยืนยันประสิทธิภาพชัดเจน เช่นในอเมริกา มีอุบัติการณ์การติดเชื้อลดลงในวัยรุ่นอายุ 14-19 ปี ถึงร้อยละ 56 ทั้งๆ ที่ความครอบคลุมในการฉีดมีเพียงร้อยละ 32 แสดงถึงประสิทธิภาพที่ร้อยละ 82¹⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าวัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ สามารถป้องกันมะเร็งอวัยวะเพศในผู้ชายจากสายพันธุ์ในวัคซีนได้ร้อยละ 90.4 และจากทุกสายพันธุ์ได้ร้อยละ 83.8¹⁸

วัคซีนทั้งสองชนิดกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อสายพันธุ์ของ HPV ที่บรรจุในวัคซีนได้ดีกว่าการติดเชื้อตามธรรมชาติ ซึ่งไม่ค่อยกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกัน และระดับแอนติบอดีในวัยรุ่นอายุ 9-15 ปี จะสูงกว่ากลุ่มอายุ 46-55 ปี^{19,20} เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีตอบสนองดีต่อวัคซีน มี seroconversion ร้อยละ 96 แต่ระดับไต่อเตอร์ของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะต่ำกว่าเด็กปกติ²¹

วัคซีนทั้งสองชนิดไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาหรือกำจัดการติดเชื้อ HPV ที่เกิดขึ้นมาก่อน ส่วนประสิทธิภาพของวัคซีนจะยาวนานเพียงใดคงต้องรอการติดตามข้อมูลต่อไป

หมายเหตุ

- ทั้งนี้ผู้ที่ได้รับวัคซีนยังจำเป็นต้องได้รับการตรวจคัดกรองหารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกเหมือนผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน เนื่องจากวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันเชื้อ HPV เฉพาะสายพันธุ์ 16 และ 18 แต่ไม่สามารถป้องกันอย่างสมบูรณ์สำหรับสายพันธุ์ที่ไม่บรรจุในวัคซีน แต่ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรองใดๆ ก่อนฉีดวัคซีน
- วัคซีนไม่ใช่เชื้อมีชีวิต จึงสามารถให้ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ และไม่ทำให้เกิดเป็นมะเร็ง

การเก็บและการหยดอายุ

เก็บที่อุณหภูมิ +2 ถึง +8°C ไม่ควรเก็บในช่องแช่แข็งและหลีกเลี่ยงการถูกแสง

เอกสารอ้างอิง

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus type associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
3. Chaicharoen S, Herrero R, Munoz N, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 50-7.
4. Thomas DB, Ray RM, Koetsawang A, et al. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. Risk factors for invasive cervical carcinoma with human papillomavirus type 16 and 18 DNA. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 723-31.
5. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* December 23, 2011 / 60(50):1705-1708. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a3.htm>. Accessed on July 11, 2013.
6. CDC. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(50):1705-8.
7. Suwankanta N, Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Underlying histopathology of HIV-infected women with squamous cell abnormalities on cervical cytology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(3):441-4.

8. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59-67.
9. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(2):127-34.
10. Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. *Vaccine* 2008;26(49):6244-57.
11. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, 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(9574):1693-702.
12. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, 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(5):332-40.
13. Buttery JP, Madin S, Crawford NW, et al. Mass psychogenic response to human papillomavirus vaccination. *Med J Aust* 2008;189(5):261-2.
14. Koutsky LA, for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
15. Paavonen J, Naud P, Salmeron J. 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 double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.
16. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16 and 18]). Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011. Available at <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>. Accessed on July 11, 2013.
17. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis.* 2013 Aug;208(3):385-93.
18. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):401-11.
19. Olsson SE, Villa LL, Costa RL. 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.

20. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374: 1975-85.
21. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(2):197-204.