

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์

คณินิจ กิตติจันทร์เมธี, ภ.บ.*, จันทรพร ก้องวัชรพงศ์, ภ.บ.(บริหารทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)*

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 2 ของหญิงไทย และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 50 ซึ่งคิดเป็นผู้เสียชีวิตเฉลี่ย 6 คนต่อวัน ทั้งที่มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่สามารถป้องกันได้ ปัจจุบันตัวเลขผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกยังมีแนวโน้มที่สูงขึ้น ปัญหาสำคัญเนื่องจากหญิงไทยส่วนใหญ่ยังคงเข้าใจผิด คิดว่าตัวเองไม่ใช่กลุ่มเสี่ยง อายุยังน้อย ร่างกายแข็งแรง หรือมีคู่นอนเพียงคนเดียว ไม่น่าจะเกิดโรคร้ายนี้ได้ จึงไม่เห็นความสำคัญของการตรวจคัดกรองมะเร็งและฉีดวัคซีนป้องกัน ปัจจุบันประเทศไทยมีวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก 2 ชนิด คือ bivalent และ quadrivalent ซึ่งครอบคลุมเชื้อ human papillomavirus (HPV) ที่ทำให้เกิดโรค 2 และ 4 สายพันธุ์เท่านั้น อย่างไรก็ตาม สาเหตุของมะเร็งปากมดลูกเกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์อื่นอีกมาก ภายหลังปี ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ให้การรับรอง nonavalent HPV vaccine (9vHPV) ซึ่งครอบคลุมไวรัสเอชพีวี 4 สายพันธุ์เช่นเดียวกับวัคซีน quadrivalent และไวรัสเอชพีวี 5 สายพันธุ์เพิ่มเติม วัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์เป็นวัคซีนที่มีข้อบ่งใช้ในเพศหญิงและเพศชายอายุ 9 ถึง 45 ปีในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด ช่องคลอดและทวารหนักที่เกิดจากไวรัสเอชพีวี ชนิด 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58 ภาวะการเปลี่ยนแปลงก่อนเซลล์มะเร็ง(precancerous)หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia ที่เกิดจากเชื้อไวรัสเอชพีวี ชนิด 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดบริเวณอวัยวะเพศที่เกิดจากไวรัสเอชพีวีชนิด 6 และ 11 จาก 8 การศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพ และพบว่าวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์มีความปลอดภัยและได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก, วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก, ไวรัสเอชพีวี

บทนำ

มะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) เป็นมะเร็งที่พบในผู้หญิงมากที่สุดเป็นอันดับ 4 ของโลก¹ และพบอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 50 สำหรับประเทศไทยในแต่ละวันจะมีหญิงไทยได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นมะเร็งปากมดลูก 18 คน และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกโดยเฉลี่ยต่อวันถึง 6 คน² มักพบในช่วงอายุ 30-70 ปี (พบได้สูงในช่วงอายุ 45-55 ปี) แต่ก็อาจพบได้ในคนที่มี

อายุน้อยๆ เช่น 20 ปี และในผู้สูงอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปก็ได้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีประวัติการมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุยังน้อย (น้อยกว่า 17 ปี) มีคู่นอนหรือมีสามีหลายคน หรือมีสามีที่มีความสัมพันธ์ทางเพศ ซึ่งเชื่อว่าจะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV, ไวรัสเอชพีวี) โดยเชื้อไวรัสชนิดนี้จะติดต่อจากการมีเพศสัมพันธ์ที่ทำให้มีรอยถลอกของผิวหรือเยื่อในอวัยวะสืบพันธุ์ จึงทำให้เชื้อไวรัสสามารถ

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เข้าไปอยู่ที่ปากมดลูก ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของปากมดลูก จนกลายเป็นเนื้อเยื่อหรือเซลล์อึกเสบเรื้อรังและเป็นมะเร็งในที่สุด ปัจจุบันพบเชื้อไวรัสเอชพีวี มากกว่า 100 สายพันธุ์ (genotypes) โดยเชื้อไวรัสเอชพีวีสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk type) ไม่ทำให้เกิดมะเร็ง เช่น สายพันธุ์ 6 และ 11 ซึ่งเป็นสาเหตุร้อยละ 100 ของหูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ และสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk type) เช่น สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 823

ปัจจุบันประเทศไทยมีวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 2 ชนิดคือ bivalent HPV vaccine ชื่อการค้า Cervarix® ซึ่งมีประสิทธิภาพป้องกันเชื้อไวรัสเอชพีวี 2 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ 16, 18 และ quadrivalent HPV vaccine ชื่อการค้า Gardasil® ซึ่งมีประสิทธิภาพป้องกันเชื้อไวรัสเอชพีวี 4 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 แต่ข้อจำกัดของวัคซีนที่มีในปัจจุบัน คือสามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกที่มีสาเหตุจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 และ 18 ได้เท่านั้น แต่จากข้อมูลข้างต้นที่พบเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดโรคนั้นได้มากกว่า 2 สายพันธุ์ ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลของวัคซีน nonavalent HPV vaccine ในชื่อการค้า Gardasil 9® ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี ค.ศ.2014⁴ สำหรับป้องกันมะเร็งปากมดลูกที่ครอบคลุมไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ต่างๆ ได้มากขึ้น

ข้อมูลทั่วไป

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ เป็นวัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์ที่ผลิตขึ้นเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก จำนวน 9 สายพันธุ์ (สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31,

33, 45, 52, และ 58)⁴ จำหน่ายโดยบริษัท Merck & Co. ในชื่อการค้า Gardasil 9®

รูปแบบยา

สารแขวนตะกอน 0.5 mL/ขวดหรือหลอดฉีดยา⁴

เภสัชพลศาสตร์

Human papilloma virus (HPV, ไวรัสเอชพีวี) เป็น DNA virus โดยมีจีโนม 8,000 คู่เบส อยู่ในเปลือกหุ้มที่ประกอบด้วยโปรตีน L1 และ L2 รวมตัวเป็นปุ่มโปรตีน (capsomer) 72 ปุ่มล้อมรอบจีโนมของเชื้อไวรัสเอชพีวีที่บริเวณชั้นบนของเยื่อหุ้มที่ติดเชื้อ โดยโปรตีน L2 มีบทบาทในการเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ⁵

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีผลิตมาจากโปรตีน L1 ซึ่งเป็นโปรตีนหลักของเปลือกหุ้มเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ที่ต้องการผลิตวัคซีน โดยนำมาทำให้เกิดไวรัสลูกผสม (recombinant) ในเซลล์ยีสต์หรือ Baculovirus เพื่อให้ได้โปรตีน L1 ปริมาณมาก แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยหากมีโปรตีน L1 ปริมาณมาก จะเกิดกระบวนการประกอบตัวกันเอง (self-assemble) เป็นอนุภาคคล้ายไวรัส (virus-like particles, VLPs) ซึ่งมีรูปร่าง โครงสร้าง และคุณสมบัติทางแอนติเจนเหมือนกับเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ต้นแบบที่นำมาผลิตวัคซีน เพียงแต่ไม่มีโปรตีนก่อมะเร็ง⁶

จากการศึกษา ก่อนคลินิกพบว่า การเหนี่ยวนำให้เกิดแอนติบอดี (antibody) ต่อเชื้อไวรัสเอชพีวีด้วยวัคซีน L1 VLP ทำให้เกิดการป้องกันการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ยังมีการให้ซีรัมของสัตว์ที่ได้รับการฉีดวัคซีนไปยังสัตว์ ที่ไม่ได้รับวัคซีน พบว่าการป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีสามารถถ่ายทอดไปยังสัตว์ที่ไม่ได้รับวัคซีนได้ ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของวัคซีน L1 VLP สามารถกระตุ้น

ให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ได้เช่นกัน โดยเมื่อฉีด HPV VLPs เข้ากล้ามเนื้อจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง neutralizing antibody ต่อต้านเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ที่นำมาผลิตวัคซีน แอนติบอดีนี้จะออกจากกระแสเลือดในรูป transudate เข้าสู่ปากมดลูกเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี โดยเฉพาะบริเวณ transformation zone ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดมะเร็งปากมดลูกมากที่สุด⁶

สำหรับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) จะประกอบด้วย L1 VLPs ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับไวรัสเอชพีวีต้นแบบทั้ง 9 สายพันธุ์ (ตารางที่ 1)

ชนิดของวัคซีน HPV

วัคซีนที่มีในปัจจุบัน มี 3 ชนิด คือ bivalent, quadrivalent และ nonavalent ซึ่งประกอบด้วยเชื้อไวรัสเอชพีวี 2, 4, และ 9 สายพันธุ์ตามลำดับ ซึ่งมีรายละเอียดแตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV)

เนื่องจากปัจจุบันมีวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีเป็นการรักษามาตรฐานมาก่อนแล้ว ดังนั้นการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบกับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ

ไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์ ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน (ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2) และการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก และกลุ่มประชากรต่างๆ (ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 3)

ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวี

การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวี มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกับยาหลอก และการศึกษาเปรียบเทียบกับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์ ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน โดยมีการศึกษาในกลุ่มประชากรและผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 4

ความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์

ข้อมูลความปลอดภัยของวัคซีน 9vHPV จากการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนดังกล่าวในประชากรกลุ่มต่างๆ ประมาณ 16,000 ราย⁷ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยาและอาการปวดศีรษะซึ่งมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยพบอาการบวมบริเวณที่ฉีดในผู้ที่ได้รับวัคซีน 9vHPV มากกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีน qHPV ทั้งในผู้หญิงอายุ 16-26 ปี (ร้อยละ 40.0 และ ร้อยละ 28.8 ตามลำดับ)⁸ และหญิงอายุ 9-15 ปี (ร้อยละ 47.8 และร้อยละ 36.0 ตามลำดับ)⁹ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีแต่ละชนิด⁷

	Bivalent (bHPV; Cervarix [®])	Quadrivalent (qHPV; Gardasil [®])	Nonavalent (9vHPV; Gardasil 9 [®])
บริษัท	GlaxoSmithKline	Merck, Sharp&Dohme	Merck, Sharp&Dohme
สายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชพีวีที่เป็นส่วนประกอบในวัคซีน (HPV types)	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
ปีที่ได้รับการรับรองจาก US. FDA	ค.ศ. 2009	ค.ศ. 2006	ค.ศ. 2014
ปริมาณ	0.5 มล.	0.5 มล.	0.5 มล.
ปริมาณ Antigen	L1 HPV 16 20 µg L1 HPV 18 20 µg	L1 HPV 6 20 µg L1 HPV 11 40 µg L1 HPV 16 40 µg L1 HPV 18 20 µg	L1 HPV 6 30 µg L1 HPV 11 40 µg L1 HPV 16 60 µg L1 HPV 18 40 µg L1 HPV 31 20 µg L1 HPV 33 20 µg L1 HPV 45 20 µg L1 HPV 52 20 µg L1 HPV 58 20 µg
สารเสริมภูมิคุ้มกัน (adjuvant)	ASO4 adjuvant system (ประกอบด้วย aluminium hydroxide 500 ไมโครกรัม และ monophosphoryl lipid A 50 ไมโครกรัม)	Aluminium salt 225 ไมโครกรัม	Aluminium salt 500 ไมโครกรัม
วิธีบริหารยา	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0, 1, 6 เดือน	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0, 2, 6 เดือน	ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0, 2, 6 เดือน
ประสิทธิภาพ	HPV disease related to genotype 16, 18; 98.1%	HPV disease related to genotype 6, 11, 16, 18; up to 100% External genital disease in men; 90.4%	HPV disease related to genotype 6, 11, 16, 18; greater than 99% HPV related to genotype 31, 33, 45, 52, 58; 96.7%

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) เปรียบเทียบกับชนิด 4 สายพันธุ์ (qHPV)

การศึกษา	วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการศึกษา	ประชากรที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา
Joura E, et al. (2015) ⁹	ประเมินประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ชนิด 6, 11, 16 และ 18 และอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณปากมดลูก ช่องคลอดและปากช่องคลอดที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 ในหญิงอายุ 16-26 ปี	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทาง (randomized, double-blind) ในหลายสถาบันเปรียบเทียบกับ 9vHPV และ qHPV	N = 14,204 ราย: ได้รับ 9vHPV 7,099 ราย และได้รับ qHPV 7,105 ราย	- ประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 6, 11, 16 และ 18 ของ 9vHPV ไม่ต่าง (noninferiority) กับ qHPV - อุตบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้ที่ได้ 9vHPV พบ 0.1 รายต่อ 1,000 คน (0.1 per 1000 person-years) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้ qHPV พบ 1.6 รายต่อ 1,000 คนต่อปี
Vesikari T, et al. (2015) ⁹	ประเมินความปลอดภัย และประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV และ qHPV ในหญิงอายุ 9 -15 ปี	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัย (randomized, blind participant) เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV	N = 600 ราย: ได้รับ 9vHPV 300 ราย และได้รับ qHPV 300 ราย	การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ ไวรัสเอชพีวี 6/11/16/18 เกิดขึ้นทั้งกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 9vHPV และ qHPV แต่การสร้างแอนติบอดีจำเพาะสำหรับไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 มีในกลุ่มที่ได้รับ 9vHPV เท่านั้น โดยอายุ 9-12 ปี มีระดับแอนติบอดีที่สูงกว่าอายุ 13-15 ปี
Van Damme P, et al. (2016) ¹⁰	ประเมินความปลอดภัย และประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV และ qHPV ในชายอายุ 16-26 ปี	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทาง (randomized, double-blind) เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV	N = 500 ราย: ได้รับ 9vHPV 249 ราย และได้รับ qHPV 251 ราย	- ระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเอชพีวี 6/11/16/18 ใกล้เคียงกันในผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV ค่าเฉลี่ยระดับแอนติบอดี (geometric mean titers, GMTs) ต่อไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 พบว่า ภายหลังได้รับยาครบ 3 เข็ม ผู้ที่ได้รับ 9vHPV มีระดับแอนติบอดี 2-15 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ qHPV - รายงานการเกิดการปวดบริเวณที่ฉีดยา ผู้ที่ได้รับ 9vHPV พบร้อยละ 77.8 ผู้ที่ได้รับ qHPV พบร้อยละ 70.2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.053)

HPV = human papillomavirus, GMTs = geometric mean titers, 9vHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ qHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก และกลุ่มประชากรต่างๆ

การศึกษา	วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการศึกษา	ประชากรที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา
Van Damme P, et al. (2015) ¹¹	ประเมินประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV ในหญิงและชาย อายุ 9-15 ปี เปรียบเทียบกับหญิงอายุ 16-26 ปี	รวบรวมการวิจัยแบบเหตุไปหาผล 3 การศึกษา (cohort study) แบบหลายสถาบัน ในผู้ที่ได้รับ 9vHPV	N = 3,074 ราย: หญิงอายุ 9-15 ปี 1,935 ราย ชายอายุ 9-15 ปี 669 ราย และหญิงอายุ 16-26 ปี 470 ราย ที่ได้รับ 9vHPV	ภายหลัง 4 สัปดาห์ ร้อยละ 99 เกิดการสร้างแอนติบอดีจำเพาะต่อไวรัสเอชพีวีชนิด 6/11/16/18/31/33/45/ 52/58 โดยการตอบสนองไม่แตกต่างกันระหว่างหญิงและชายอายุ 9-15 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงอายุ 16-26 ปี
Castell-sague X, et al. (2015) ¹²	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV และประเมินการตอบสนองของวัคซีน 9vHPV โดยวัดจากระดับซีรั่มแอนติบอดี เปรียบเทียบระหว่างชายอายุ 16-26 ปีและหญิงอายุ 16-26 ปี	ไม่ระบุวิธีการศึกษาที่ชัดเจน แต่ศึกษาในหลายสถาบัน	N = 2,520 ราย: ชายรักต่างเพศ (heterosexual men, HM) 1,106 ราย ชายรักร่วมเพศ (men who have sex with men, MSM) 313 ราย และหญิง 1,101 รายที่ได้รับ 9vHPV	- ค่าเฉลี่ยระดับแอนติบอดี (GMTs) ในเดือนที่ 7 ต่อไวรัสเอชพีวีชนิด 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 พบว่าค่าเฉลี่ยในกลุ่ม HM กับกลุ่มหญิงไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่ม MSM มีค่า GMTs ต่ำกว่าหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) - รายงานการปวดบวมบริเวณที่ฉีดหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบในขายน้อยกว่าหญิง โดยรายงานที่พบอุบัติการณ์สูงสุดคือ ปวด บวม แดง คันบริเวณที่ฉีด
Garland SM, et al. (2015) ¹³	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพการได้รับ 9vHPV ในหญิงอายุ 12-26 ปีที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรค qHPV มาก่อน	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทาง (randomized, double-blind) เปรียบเทียบระหว่างการได้รับ 9vHPV กับยาหลอก	N = 924 ราย: ได้รับ 9vHPV 618 ราย และได้รับยาหลอก 306 ราย	- ผู้ที่ได้รับ 9vHPV ซึ่งเคยได้ qHPV มาก่อน มีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 สูงกว่าผู้ที่ไม่เคยได้รับ qHPV - มีรายงานผื่นแดงคันบริเวณที่ฉีดยา (injection-site reaction) ใน 9vHPV ร้อยละ 91.1 เปรียบเทียบกับยาหลอกร้อยละ 43.9
Kosalaraksa P, et al. (2015) ¹⁴	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการได้รับวัคซีน 9vHPV ควบคู่กับวัคซีนคอตีบบาดทะยัก โอรอน และโปลิโอ (Tdap-IPV) ซึ่งเป็นวัคซีนมาตรฐานที่แนะนำในหญิงและชายอายุ 11-15 ปี	การทดลองแบบสุ่มและเปิด (randomized, open-label) ในหลายสถาบัน เปรียบเทียบผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ Tdap-IPV พร้อมกันกับผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ Tdap-IPV ห่างกัน 1 เดือน	N = 1,054 ราย: กลุ่มที่ได้รับ 9vHPV ควบคู่กับ Tdap-IPV 526 ราย และ กลุ่มที่ได้รับ 9vHPV ห่าง Tdap-IPV 1 เดือน 528 ราย	- ระดับแอนติบอดี Tdap-IPV ไม่แตกต่างกัน (noninferiority) ในผู้ที่ได้รับ 9vHPV กับ Tdap-IPV พร้อมกัน และได้รับ 9vHPV ห่างกับ Tdap-IPV 1 เดือน การสร้างแอนติบอดีจำเพาะ (seroconversion) ต่อ 9vHPV เกิดร้อยละ 99.8 ในทั้ง 2 กลุ่ม - รายงานบวมแดงบริเวณที่ฉีดยาในกลุ่มที่ได้ 9vHPV พร้อมกับ Tdap-IPV สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาห่างกัน 1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.006)
Clinical Trials.gov Identifier NCT01984697 ¹⁵	ประเมินความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกัน ในหญิงและชายอายุ 9-14 ปี ที่ได้รับ 9vHPV แบบ 2 ครั้งและในหญิง 9-14 ปี และหญิงอายุ 16-26 ปี ที่ได้รับ 9vHPV 3 ครั้ง	การทดลองแบบสุ่มและเปิด (randomized, open-label) เปรียบเทียบชายหญิง 9-14 ปี ที่ได้รับ 9vHPV แบบ 2 ครั้ง และหญิง 9-14 ปี และ 16-26 ปีที่ได้รับ 9vHPV 3 ครั้ง	N = 1,518 ราย: หญิงอายุ 9-14 ปี 753 ราย ชายอายุ 9-14 ปี 451 ราย และหญิงอายุ 16-26 ปี 314 ราย	Seroconversion rate ในชายหญิงอายุ 9-14 ปีที่ได้รับวัคซีน 2 ครั้ง (0, 6 หรือ 12 เดือน) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหญิงอายุ 16-26 ปีที่ได้รับวัคซีน 3 ครั้ง (0, 2, 6 เดือน) ที่ระยะเวลา 1 เดือน ร้อยละ 97.9 และ 100 ตามลำดับ และการตอบสนองในการสร้างภูมิคุ้มกันในกลุ่มชายหญิงอายุ 9-14 ปีที่ได้รับวัคซีน 2 ครั้ง มีระดับสูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหญิงอายุ 16-26 ปีที่ได้รับวัคซีน 3 ครั้ง (0, 2, 6 เดือน)

HPV = human papillomavirus, HM = heterosexual men, MSM = men who have sex with men, GMTs = geometric mean titers, 9vHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ qHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) ต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวี

การศึกษา	วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการศึกษา	ประชากรที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา
Huh WK, et al. (2017) ¹⁶	ประเมินประสิทธิภาพของ 9vHPV ต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก ปากช่องคลอด และช่องคลอด และศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อบริเวณปากมดลูก ปากช่องคลอด และช่องคลอด	การทดลองแบบสุ่มปกปิด สองทาง (randomized, double-blind) เปรียบเทียบผู้ที่ได้รับวัคซีน 9vHPV และ qHPV ในหญิงอายุ 16-26 ปี	N = 14,215 ราย: ได้รับ 9vHPV 7,106 ราย และได้รับ qHPV 7,109 ราย	- การป้องกันการเกิดมะเร็งโดยวัดผลจากอุบัติการณ์การเกิดความเสี่ยงของโรคบริเวณปากมดลูก ปากช่องคลอดและช่องคลอด เมื่อติดตาม 1 ปีพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ 9vHPV พบ 0.5 รายต่อ 10,000 ราย (0.5 per 10,000 person-years) ต่ำกว่าผู้ที่ได้รับ qHPV พบ 19 รายต่อ 10,000 ราย (19 per 10,000 person-years) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.0001) - วัคซีน 9vHPV ลดอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสเอชพีวีมาก่อน แต่ในผู้ที่เคยติดเชื้อไวรัสเอชพีวีพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนทั้ง 2 ชนิด ไม่ต่างกัน
Mayrand MH, et al. (2015) ¹⁷	ประเมินประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อหรือเป็นสาเหตุของโรคต่างๆ	การทดลองแบบสุ่มปกปิด สองทาง และมีกลุ่มควบคุม (active comparator-controlled, double-blind, randomized) เปรียบเทียบผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV	N = 14,204 ราย: ได้รับ 9vHPV 7,099 ราย และได้รับ qHPV 7,105 ราย	- ประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ ซึ่งอาจก่อให้เกิดเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็งระดับสูงบริเวณมดลูก ปากมดลูก และช่องคลอด ในกลุ่มที่ได้รับ 9vHPV ร้อยละ 97.4 - ประสิทธิภาพในการป้องกันการทำให้ดกลหรือการผ่าตดเนื้อออกบริเวณปากมดลูกหรืออวัยวะเพศเพื่อการวินิจฉัยมะเร็งร้อยละ 96.2 - ประสิทธิภาพในการป้องกันการตัดปากมดลูกออกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 ร้อยละ 87.5 4

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์⁷

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
ปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีดยา	พบได้บ่อยมาก
ปวดศีรษะ	พบได้บ่อยมาก
เวียนศีรษะ	พบได้บ่อย
คลื่นไส้	พบได้บ่อย

หมายเหตุ: อาการไม่พึงประสงค์รายงานด้วยความถี่อย่างน้อยร้อยละ 0.1 ระหว่างการทดลองทางคลินิก โดยแบ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมาก: $\geq 1/10$; พบได้บ่อย: $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$

อาการปวดศีรษะ จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทาง systemic ที่พบบ่อยที่สุดในการให้วัคซีน ตามมาด้วยอาการไข้ คลื่นไส้ เวียนศีรษะ และอาการปวดเมื่อย โดยพบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในกลุ่ม 9vHPV และ qHPV ไม่แตกต่างกัน⁷

นอกจากนี้ยังมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง 3 เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการฉีดวัคซีน ได้แก่

- กรณีที่ 1 เด็กชายอายุ 10 ปี มีประวัติโรคประจำตัวภูมิแพ้และหอบหืด ภายหลังได้รับวัคซีน 1 เข็มมีอาการหอบหืดกำเริบเข้ารับรักษาตัวที่โรงพยาบาล ภายหลัง 1 วันอาการดีขึ้น¹¹

- กรณีที่ 2 หญิงอายุ 21 ปี มีประวัติโดนแมงมุมกัดก่อนได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 เป็นเวลา 5 วัน โดยภายหลังได้รับวัคซีน 1 วันมีอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรงและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีไข้ คอแข็ง วินิจฉัยว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสหรือเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีน สามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหลังจากนั้น 2 วัน และอาการหายเป็นปกติหลังจากนั้นอีก 8 วันต่อมา¹¹

- กรณีที่ 3 หญิงอายุ 18 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการมีต่อมทอนซิลอักเสบเป็นหนอง ภายหลังที่ได้รับวัคซีน 9vHPV เข็มแรก 2 วัน และรักษาตัวจนหายเป็นปกติ¹³

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานข้อมูลด้านความปลอดภัยหลังจากวัคซีน 9vHPV ได้รับการรับรองให้จำหน่ายในปี ค.ศ. 2014 โดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรครายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับวัคซีน qHPV ที่เกิดขึ้นไปยัง Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) เป็นข้อมูลที่ได้จากการฉีดวัคซีนตั้งแต่เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2006 ถึงเดือนมีนาคม ค.ศ. 2014¹⁸ ประเมินร้อยละ 92 ของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกจัดเป็นระดับไม่ร้ายแรง ได้แก่ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ไข้และอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา

(ปวด บวม และแดง) การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล VAERS ในปี ค.ศ. 2015 พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับการฉีดวัคซีน 9vHPV ทั้งสิ้น 386 ฉบับ เมื่อเทียบกับรายงานที่เกี่ยวข้องกับ qHPV จำนวน 1,581 ฉบับ เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นมากที่สุดหลังการฉีดวัคซีน 9vHPV ในปี ค.ศ. 2015 ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา

ข้อบ่งใช้

วัคซีน 9vHPV ภายใต้ชื่อ Gardasil 9® (แบบ 3 เข็ม) ได้รับทะเบียนจากประเทศต่างๆ ดังนี้

- เดือนธันวาคม ค.ศ. 2014¹⁹ ได้รับทะเบียนยาจากสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้ในหญิงอายุ 9-26 ปีและชายอายุ 9-15 ปีสำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งทวารหนัก ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11

- เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2015²⁰ ได้รับทะเบียนยาจากประเทศแคนาดา ในข้อบ่งใช้ดังนี้

- หญิงอายุ 9-45 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์

- หญิงอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งทวารหนักสาเหตุมาจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58

- ชายอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็ง

ทวารหนัก ภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11

- เดือนมีนาคม ค.ศ. 2015²¹ ได้รับทะเบียนยาจากสหภาพยุโรป ในข้อบ่งใช้สำหรับหญิงและชายอายุ 9 ปีขึ้นไปในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก และภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวี รวมถึงหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีบางชนิด

- เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2015²² / เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2016²³ ได้รับทะเบียนยาจากประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ ตามลำดับ ในข้อบ่งใช้ดังนี้

- หญิงอายุ 9-45 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก ภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็ง หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และการติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58

- ชายอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งทวารหนัก ภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็ง รอยโรคที่อวัยวะเพศภายนอกและการติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58

- เดือนธันวาคม ค.ศ. 2015²⁴ องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มการรับรองการใช้ในเพศชายอายุ 16-26 ปี

- เดือนตุลาคม ค.ศ. 2016²⁵ องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มการรับรองการฉีดแบบ 2 เข็มในหญิงและชายอายุ 9-14 ปี

- เดือนตุลาคม ค.ศ. 2018²⁶ องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มการรับรองการใช้ในหญิง

และชายอายุ 27-45 ปี

สำหรับประเทศไทย Gardasil® 9 ได้รับทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย²⁷ ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2560 ในข้อบ่งใช้สำหรับเด็กและผู้ใหญ่ในช่วงอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันโรคและการติดเชื้อ ดังนี้

- ป้องกันโรคต่อไปนี้

- มะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอดและมะเร็งทวารหนักที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58

- หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (Condyloma acuminata) ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11

- ป้องกันการติดเชื้อและภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็ง (precancerous) หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58⁴ ดังนี้

- ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) ระดับ 2/3 และ มะเร็งปากมดลูกระยะก่อนเป็นมะเร็งลุกลามชนิด adenocarcinoma (adenocarcinoma in situ : AIS)

- ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) ระดับ 1

- ภาวะปากช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (vulvar intraepithelial neoplasia : VIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

- ภาวะช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (vaginal intraepithelial neoplasia : ValN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

- ภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (anal intraepithelial neoplasia : AIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

ปัจจุบันหลายองค์กรที่เกี่ยวข้องกับการให้คำแนะนำการได้รับวัคซีนเพื่อป้องกันโรค ได้มีแนวทางการฉีดวัคซีน 9vHPV ไว้ดังนี้ (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 คำแนะนำการฉีดวัคซีน 9vHPV

	ACOG Bulletin ²⁸	WHO ²⁹	CDC ³⁰
อายุที่เริ่มฉีด	11-12 ปี	9-14 ปี ก่อนเริ่มมีเพศสัมพันธ์	11-12 ปี แต่สามารถเริ่มให้ได้ตั้งแต่ 9 ปี
อายุสูงสุดที่ควรฉีด	26 ปี		26 ปี (ไม่แนะนำให้ฉีดในผู้ใหญ่ อายุ 27-45 ปี)
การบริหารยา	- กรณีรับวัคซีนเข็มแรกก่อนอายุ 15 ปี แนะนำให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6-12 เดือน - กรณีเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน แนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 - กรณีรับวัคซีนเข็มแรกอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป แนะนำให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน	- กรณีรับวัคซีนเข็มแรกก่อนอายุ 15 ปี แนะนำให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6-12 เดือน (ไม่เกิน 15 เดือน) - กรณีเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน แนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 - กรณีรับวัคซีนเข็มแรกอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป แนะนำให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน - ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือผู้ที่ติดเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV) แม้มีอายุน้อยกว่า 15 ปี ควรฉีด 3 เข็ม โดยไม่จำเป็นต้องคัดกรองการติดเชื้อ HPV หรือ HIV ก่อนฉีดวัคซีน	- กรณีรับวัคซีนเข็มแรกก่อนอายุ 15 ปี แนะนำให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6-12 เดือน - กรณีเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน แนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 - กรณีรับวัคซีนเข็มแรกอายุตั้งแต่ 15-26 ปี แนะนำให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน - ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือติดเชื้อ HIV ช่วงอายุ 9-26 ปี ควรฉีด 3 เข็ม
ขนาดยา	สำหรับเด็ก: อายุ 9 ถึง 14 ปี^{29,30} - แบบ 2 เข็ม ฉีด 0.5 mL ระยะเวลาที่ 0 และ 6-12 เดือน (ยกเว้นผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง) - แบบ 3 เข็ม ฉีด 0.5 mL ระยะเวลาที่ 0, 2, และ 6 เดือน (และผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุกช่วงอายุ) หมายเหตุ: - สำหรับแบบ 2 เข็ม ถ้าให้ยาเข็มที่สองเร็วกว่า 5 เดือนหลังจากที่ได้รับเข็มแรก แนะนำให้ยาเข็มที่สามเป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือนห่างจากเข็มที่สอง และอย่างน้อย 5 เดือนห่างจากเข็มแรก - แนะนำให้ฉีดแบบ 3 เข็มในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งอาจมีภูมิคุ้มกันในร่างกายลดลง ได้แก่ ภาวะแอนติบอดีต่อ B lymphocyte บกพร่อง, ติดเชื้อ HIV, มีการปลูกถ่ายอวัยวะ, ผู้ที่ใช้ยากดภูมิ, ภาวะ T lymphocyte บกพร่องทั้งหมดหรือบางส่วน, เนื้องอกร้ายแรงหรือมะเร็ง, โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune disease)³¹ สำหรับผู้ใหญ่: 15 ถึง 45 ปี⁴ ฉีด 0.5 mL ระยะเวลาที่ 0, 2, และ 6 เดือน		
รูปแบบการบริหารยา	บริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular; IM) บริเวณที่ต้นแขนหรือบริเวณต้นขาด้านบน สังเกตผู้ป่วยเป็นเวลา 15 นาทีหลังการฉีดยา⁴		

ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists, WHO = World Health Organization, CDC = Centers for Disease Control and Prevention

ข้อมูลวัคซีนในกลุ่มพิเศษ

การใช้ในเด็ก

ไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี⁴

ผู้สูงอายุ

ไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้สูงอายุ (บุคคลอายุ 65 ปีขึ้นไป)⁴

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีข้อมูลการศึกษา⁴

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีข้อมูลการศึกษา⁴

สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

Gardasil 9® เพิ่มโอกาสเกิดความพิการ การสูญเสียอวัยวะ หรือภาวะแท้งได้ หากจำเป็นต้องได้รับในระหว่างตั้งครรภ์ ควรเลื่อนการให้วัคซีนออกไป และกลับมาให้อีกครั้งเมื่อสิ้นสุดการตั้งครรภ์แล้ว และยังไม่มียืนยันว่า วัคซีนถูกขับออกทางน้ำนมได้หรือไม่ จึงไม่ควรได้รับวัคซีน Gardasil 9® ในระหว่างเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมแม่⁴

ผู้ที่อยู่ในระหว่างใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงการฉายแสง การรักษาโดยยาเคมีบำบัดด้วยยาในกลุ่ม antimetabolites/alkylating agents การใช้ corticosteroid ในขนาดสูงกว่าการรักษา อาจลดการตอบสนองต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน Gardasil 9® ได้⁴

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยีสต์/เกิดอาการแพ้หลังได้รับ Gardasil® หรือ Gardasil 9® ในเข็มแรก³¹
- ผู้ป่วยปานกลางถึงรุนแรง ควรได้รับวัคซีนเมื่อสุขภาพแข็งแรงดีแล้ว³¹

บทสรุป

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV; Gardasil 9®) ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในเดือนธันวาคม ค.ศ. 2014 และคณะกรรมการการยุโรปในเดือนมิถุนายน ค.ศ. 2015 โดยประสิทธิภาพในการป้องกันและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน 9vHPV ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกในประชากรหลากหลายกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ซึ่งผลการศึกษาทางคลินิกได้แสดงให้เห็นว่าวัคซีน 9vHPV ก่อให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและมีประสิทธิภาพในการป้องกันต่อเชื้อไวรัสเอชพีวีทุกสายพันธุ์ที่บรรจุในวัคซีนดังกล่าว ดังจะเห็นได้จากค่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีน (seroconversion) เกือบร้อยละ 100 และสามารถฉีดร่วมกับวัคซีนมาตรฐานอื่นๆ ที่แนะนำในวัยรุ่นได้ด้วย นอกจากนี้ ข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัคซีนยังไม่แตกต่างจาก qHPV ซึ่งเป็นวัคซีนมาตรฐานในปัจจุบัน โดยอาจพบอาการบวมแดง และปวดที่บริเวณที่ฉีดยา และอาการปวดศีรษะซึ่งมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางหลังการฉีดวัคซีน 9vHPV ได้มากกว่า แต่โดยทั่วไปผู้ที่ได้รับวัคซีนสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ดี อย่างไรก็ตาม ในรายที่เคยฉีดวัคซีน HPV แล้ว ก็ยังจำเป็นต้องเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามปกติ เหมือนกับคนที่ไม่เคยฉีดวัคซีนมาก่อน และถึงแม้ว่าจะมีวัคซีนที่ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้อย่างมีประสิทธิภาพ สิ่งสำคัญที่สุดในการป้องกันมะเร็งปากมดลูกยังคงเป็นความตระหนักของทุกคนในสังคมว่า มะเร็งปากมดลูกร้ายแรง แต่สามารถป้องกันและตรวจพบได้ตั้งแต่เริ่มต้น เพื่อลดความสูญเสียจากโรคมะเร็งปากมดลูกได้อย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68 (6):394-424.
- ไทยรัฐ. กระตุ้นหญิงไทยก้าวข้ามความอาย เกราะป้องกันมะเร็งปากมดลูก [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [วันที่เข้าไปสืบค้น 4 ม.ค. 2562]. สืบค้นจาก: <https://www.thairath.co.th/content/1190005>.
- Merck Sharp & Dohme Corp. Human papillomavirus [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: <http://www.msd-thailand.com/our-work/vaccines/hpv-thai/>.
- United States Food and Drug Administration. Gardasil 9 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>.
- Ward P, Coleman DV, Malcolm AD. Regulatory mechanisms of the papillomaviruses. *Trends Genet*. 1989;5 (4):97-9.
- ภานุพันธุ์ หอมกุ่ม, ประภาพร สุประเสริฐ. HPV testing and vaccine 2018. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=1397:hpv-testing-and-vaccine&catid=45:topic-review&Itemid=561.
- Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:35-44.
- Joura E, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372 (8):711-23.
- Vesikari T, Brodzski N, Van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus l1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9-15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34 (9):992-8.
- Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*. 2016;34 (35):4205-12.
- Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136 (1):e28-39.
- Castellsague X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33 (48):6892-901.
- Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015;33 (48):6855-64.
- Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forsten A, Helm K, Van Damme P, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34 (6):627-34.
- ClinicalTrials.gov. Merck Sharp & Dohme Corp: National Library of Medicine (US). Identifier NCT01984697, A phase III study of a 2-dose regimen of multivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010) [Internet]. 2013 Nov 15 [about 3 screens]. [cited 2018 Oct 10]: Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01984697>.
- Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390 (10108):2143-59.
- Mayrand MH, Bautista O, Moeller E, Ritter M, Luxembourg A. End of study efficacy, immunogenicity and safety of a novel 9-valent HPV l1 virus-like particle vaccine in 16-26 year old women. *Int J Gynecol*. 2015 [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01136212/full>.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63 (RR-05):1-30.
- American Cancer Society. FDA approved Gardasil

- 9 for more types of HPV [Internet]. 2015 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.29374>.
20. Merck Canada Inc. Gardasil 9 (Human Papillomavirus 9-vaccine, recombinant) [Internet]. 2015 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL_9-PM_E.pdf.
 21. European Medicines Agency. Gardasil 9 [Internet]. 2015 [cited 2020 May 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 22. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Human Papillomavirus 9 valent vaccine [Internet]. 2017 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-170103.pdf>.
 23. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil 9 Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant [Internet]. 2016 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/g/gardasil9inj.pdf>.
 24. American Academy of Pediatrics. FDA approves HPV vaccine for males ages 16-26 [Internet]. 2016 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.aappublications.org/news/2015/12/16/HPV121615>.
 25. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65 (49):1405-8.
 26. United States Food and Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [Internet]. 2018 [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
 27. Medicines Regulation Division. Summary product characteristic [Internet]. 2017 [cited 2019 June 2]. Available from: <http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Vaccine/U1DR1C1072600005011C-SPC.pdf>.
 28. Immunization Expert Work Group. Committee opinion No. 704: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017;129 (6):e173-8.
 29. World Health Organization. Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. *EPI*. 2016;1: 9-11.
 30. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Recommendations [Internet]. 2017 (updated 2016 Dec 15). [cited 2018 Dec 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>.
 31. American Academy of Pediatrics. The HPV vaccine schedule [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 20]. Available from: https://www.aap.org/en-us/Documents/AAP_HP Vaccination_Insert_final.pdf.
 32. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil 9 Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 20]. Available from: <https://www.merckvaccines.com/gardasil9/>.