

## วัคซีนเอชพีวีกับแผลในปากมดลูก

อุดม ลิขิตวารณวุฒิ

โรคติดเชื้อเอชพีวี (human papillomaviruses หรือ HPV) เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบบ่อยมากในคนอายุน้อยและเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบบ่อยมากในสหรัฐอเมริกา โดยมากแล้วระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะสามารถกำจัดเชื้อเอชพีวีให้หายไปจากร่างกายได้ แต่เนื่องจากไวรัสเอชพีวีมีมากมายหลายสายพันธุ์ย่อยหากการติดเชื้อเกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ที่รุนแรง การติดเชื้ออาจทำให้เซลล์ในปากมดลูกผิดปกติที่ต่อไปอาจนำไปสู่มะเร็งในปากมดลูกได้ (cervical precancer)<sup>1</sup> โรคติดเชื้อเอชพีวีสามารถป้องกันได้โดยการฉีดวัคซีนก่อนที่จะมีโอกาสสัมผัสเชื้อ ซึ่งวัคซีนเอชพีวีที่มีผลในการป้องกันเอชพีวีสายพันธุ์ย่อยที่นำไปสู่มะเร็งปากมดลูกนั้นราคาค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีนอื่นๆ

ในเดือนพฤษภาคมที่ผ่านมาเครือข่ายการวิจัยโคเครน (Cochrane) เผยแพร่ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) ในการประเมินประสิทธิผลของวัคซีนเอชพีวีในการป้องกันแผลในปากมดลูกและมะเร็งปากมดลูก ในวัยรุ่นหญิงและผู้หญิงอายุน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนที่ไม่เคยติดเชื้อเอชพีวีมาก่อนที่จะได้รับวัคซีนเอชพีวี สำหรับผู้หญิงอายุนั้นวัคซีนเดียวกันนี้มีประสิทธิผลในการป้องกันต่ำกว่าทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้หญิงที่มีอายุนั้นเคยติดเชื้อเอชพีวีมาก่อนแล้ว<sup>2</sup>

การวิเคราะห์อภิมานนี้รวมการวิจัยที่เกี่ยวกับการประเมินประสิทธิผลของวัคซีนเอชพีวีที่ดำเนินการวิจัยในระยะเวลา 8 ปีที่ผ่านมาจำนวน 26 โครงการและรวมจำนวนผู้หญิงที่มีส่วนร่วมในการวิจัยทั้งหมด 73,428 คนจากทั่วโลก ผู้เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่มีอายุต่ำกว่า 26 ปี แต่การวิจัยสามโครงการเป็นการวิจัยที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้หญิงที่มีอายุระหว่าง 25 ปี ถึง 45 ปี

วัคซีนเพื่อป้องกันเอชพีวีที่ผู้หญิงได้รับนั้นมีสองชนิด ชนิดแรกเป็นวัคซีนสำหรับเอชพีวีสองสายพันธุ์ย่อย (bivalent HVP vaccine) คือสายพันธุ์ 16 และ 18 ที่มีชื่อว่า Cervarix (ผลิตโดยบริษัท GlaxoSmithKline) วัคซีนชนิดที่สองเป็นวัคซีนเอชพีวีสี่สายพันธุ์ (quadrivalent HVP vaccine) สำหรับเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11 และสายพันธุ์ 16 และ 18 ที่มีชื่อว่า Gardasil ผลิตโดยบริษัท Merck & Co

ส่วนวัคซีนเอชพีวีที่ออกใหม่สำหรับเอชพีวีสายพันธุ์ย่อย 9 สายพันธุ์ผลิตโดย Merck & Co มีชื่อว่า Gardasil 9 นั้นไม่ถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์อภิมานครั้งนี้ด้วย เพราะว่าการวิจัยเกี่ยวกับวัคซีน Gardasil 9 ที่ได้ทำไปแล้วนั้นไม่ใช่การวิจัยที่เปรียบเทียบกับวัคซีน Gardasil 9 กับวัคซีนเลียนแบบ ซึ่งการวิจัยเช่นนี้ถือว่าเป็นมาตรฐานที่ดีที่สุดสำหรับการประเมินประสิทธิผลของวัคซีน ดังนั้นทีมการวิเคราะห์อภิมานนี้จึงไม่รวมวัคซีนใหม่นี้ด้วย

ในการวิเคราะห์ประสิทธิผล (efficacy) ของวัคซีนตามสายพันธุ์ของไวรัสเอชพีวีนั้น ทีมวิจัยพบว่าวัคซีนสามารถลดภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ (cervical intraepithelial neoplasia) เกรด 2 (หรือระดับปานกลาง) หรือที่สูงกว่า และที่ใช้ชื่อย่อว่า CIN2+ และภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ เกรด 3 (หรือระดับมาก) หรือที่สูงกว่า (CIN3+) ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์มีอากาศผิดปกติมากและมีโอกาสพัฒนาเป็นมะเร็งปากมดลูกประมาณ 12% ของผู้ที่เป็น<sup>3</sup> รวมถึงมะเร็งปากมดลูกที่เรียกว่า adenocarcinoma in situ (AIS) ในผู้หญิงที่มีความเสี่ยงต่อไวรัสเอชพีวีต่ำในตอนที่ได้รับวัคซีนเอชพีวีและมีอายุระหว่าง 15 ปีถึง 26 ปีได้เป็นอย่างมาก

สำหรับผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนที่มีอายุระหว่าง 15-26 ปีและไม่เคยติดเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ที่ร้ายแรงสายพันธุ์ต่างๆนั้น อัตราของภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติระดับปานกลาง หรือ CIN2+ ที่เกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 หรือ 18 ลดจาก 164 รายต่อ 10,000 ในผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบเป็น 2 ต่อ 10,000 รายในผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวี

ส่วนภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติระดับมาก หรือ CIN3+ นั้นวัคซีนเดียวกันนี้ลดอัตราภาวะเซลล์ผิดปกติที่เกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 หรือ 18 จาก 70 จาก 10,000 ในผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบเป็น 0 ต่อ 10,000 ในผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวี

และมะเร็งปากมดลูก adenocarcinoma in situ (AIS) ที่เกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 หรือ 18 นั้นลดลงจาก 9 ต่อ 10,000 ในผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบเป็น 0 ใน 10,000 รายสำหรับผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวี

<sup>1</sup> รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับไวรัสเอชพีวีสามารถอ่านได้จากเว็บไซต์ต่างๆ รวมทั้ง honestdocs (<https://www.honestdocs.co/hpv>)

<sup>2</sup> อ่านผลการวิเคราะห์ HPV vaccination to prevent cancer and pre-cancerous changes of the cervix ได้ที่ [http://www.cochrane.org/CD009069/GYNAECA\\_hpv-vaccination-prevent-cancer-and-pre-cancerous-changes-cervix](http://www.cochrane.org/CD009069/GYNAECA_hpv-vaccination-prevent-cancer-and-pre-cancerous-changes-cervix) และอ่านสรุปผลการวิเคราะห์ HPV Vaccines Protect Against Precancerous Cervical Lesions โดย Pam Harrison ได้ที่ <https://www.medscape.com/viewarticle/896687>

<sup>3</sup> จาก “ภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ” โดย รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ประนอม บุพศิริ ใน <http://haamor.com/th/ภาวะเซลล์ปากมดลูกเจริญผิดปกติ/>

สำหรับผู้หญิงอายุน้อยและผู้หญิงที่ตรวจแล้วว่าไม่เคยติดเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ 16 และ 18 มาก่อนนั้น วัคซีนป้องกันเอชพีวีมีประสิทธิภาพสูงมากในการป้องกันภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติระดับ CIN2+ และ CIN3+ ดังที่สรุปในตารางด้านล่าง

**ประสิทธิผลของวัคซีนเอชพีวีในการป้องกันแผลในปากมดลูกในเด็กหญิงและหญิงอายุระหว่าง 15 ถึง 26 ปีที่ตรวจพบว่ามีไม่เคยติดเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ 16 และ 18 มาก่อนเมื่อได้รับการฉีดวัคซีน**

ภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ	ผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบ	ผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวี
CIN2+	113 คน(ติดเชื้อเอชพีวี)ต่อ 10,000 คน	6 คนต่อ 10,000
CIN3+	57 คนต่อ 10,000	3 คนต่อ 10,000
AIS	12 คนต่อ 10,000	0 คนต่อ 10,000

หากไม่คำนึงว่าผู้หญิงอาจเคยติดเชื้อเอชพีวีมาก่อนหรือไม่ก็ตามและไม่คำนึงถึงสายพันธุ์ต่างๆของไวรัสเอชพีวีแล้วประสิทธิผลของวัคซีนจะต่ำลงไปบ้าง แต่ก็ยังมีประสิทธิภาพในการป้องกันแผลในปากมดลูกได้ระดับหนึ่งดังที่สรุปในตารางถัดไป

**ประสิทธิผลของวัคซีนเอชพีวีในการป้องกันแผลในปากมดลูกในเด็กหญิงและหญิงอายุระหว่าง 15 ถึง 26 ปีโดยที่ไม่คำนึงถึงสายพันธุ์ของไวรัสเอชพีวีหรือการติด/ไม่ติดเชื้อมาก่อน**

ภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติ	ผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบ	ผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวี
CIN2+ ที่เกี่ยวกับเอชพีวี 16 หรือ 18	341 คน(ติดเชื้อเอชพีวี)ต่อ 10,000 คน	157 คนต่อ 10,000
CIN3+ ที่เกี่ยวกับเอชพีวี 16 หรือ 18	165 คนต่อ 10,000	91 คนต่อ 10,000
AIS ที่เกี่ยวกับเอชพีวี 16 หรือ 18	14 คนต่อ 10,000	5 คนต่อ 10,000
CIN2+ สายพันธุ์ใดก็ตาม	559 คนต่อ 10,000	391 คนต่อ 10,000
CIN3+ สายพันธุ์ใดก็ตาม	266 คนต่อ 10,000	178 คนต่อ 10,000
AIS สายพันธุ์ใดก็ตาม	ไม่มีการประเมิน	

เนื่องจากวัคซีนสำหรับป้องกันเอชพีวีทั้งสองคือวัคซีนสำหรับป้องกันเอชพีวีสองสายพันธุ์และวัคซีนสำหรับเอชพีวีสี่สายพันธุ์นั้นต้องฉีดสามครั้งหรือสามโดสจึงจะครบ แต่ นพ. มาร์ค อาร์บีน (Dr. Marc Arbyn) หัวหน้าทีมวิจัยนี้บอกสำหรับผู้หญิงอายุระหว่าง 15 ถึง 26 ปีที่ไม่เคยสัมผัสหรือติดเชื้อเอชพีวีมาก่อนนั้นวัคซีนทั้งสองก็ยังมีผลป้องกันสูงถึงแม้ว่าจะไม่ได้รับวัคซีนครบทั้งสาม โดสก็ตาม

ประสิทธิผลของวัคซีน ในผู้หญิงที่มีอายุสูงขึ้นไปนั้นมีผลต่ำกว่าผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า สำหรับผู้หญิงที่มีอายุระหว่างระหว่าง 24 ปีถึง 45 ปีที่ได้รับวัคซีนเอชพีวีนั้นภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติระดับ CIN2+ ที่เกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 หรือ 18 จะต่ำกว่าผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบเล็กน้อย คือ 107 รายต่อ 10,000 ในหญิงที่ได้รับวัคซีนเปรียบเทียบกับ 145 รายต่อ 10,000 ในหญิงที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบ

นอกจากว่าวัคซีนเอชพีวีจะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันภาวะเซลล์ปากมดลูกผิดปกติแล้ววัคซีนเอชพีวียังมีความปลอดภัยสูงอีกด้วย ทีมวิจัยเชื่อว่าความเสี่ยงต่ออาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวีกับกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบหรือกลุ่มที่ได้รับวัคซีนต่อการติดเชื้อ โรคชนิดอื่นที่ไม่ใช่เอชพีวีไม่แตกต่างกัน

อัตราการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเอชพีวีกับวัคซีนเลียนแบบก็ไม่แตกต่างกันเช่นกัน ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเลียนแบบนั้นอัตราการตายเท่ากับ 11 รายต่อ 10,000 ส่วนอัตราการตายในกลุ่มหญิงที่ได้รับวัคซีนเอชพีวีนั้นเท่ากับ 14 รายต่อ 10,000แต่ทีมวิจัยระบุว่าผลที่ประเมินได้มีความแน่นอนที่ต่ำ และอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มนี้ที่ทีมวิจัยระบุว่าเป็นอัตราการตายที่ต่ำและการตายส่วนใหญ่เกิดในผู้หญิงที่มีอายุมาก นอกจากนั้นแล้วทีมวิจัยเสริมว่าข้อมูลที่มีอยู่ไม่สามารถที่จะแสดงถึงแนวโน้มของเวลาการตายหรือสาเหตุของการตายได้

สำหรับความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดหรือการแท้งนั้นที่มวิจยเอยว่าผู้หญิงที่ได้รับวัคซีนและตั้งครภในระหว่างการวิจัยของโครงการวิจัยต่างๆนั้นไม่มีความเสี่ยงต่อเรื่องดังกล่าวที่สูงกว่าปกติแต่อย่างใด ส่วนความเสี่ยงต่อความพิการแต่กำเนิด (congenital abnormalities) หรือการตายคลอด (stillbirths) นั้นยังเป็นเรื่องที่ไม่แน่นอน

ที่มวิจยเน้นว่าในการพิจารณาผลของการวิเคราะห์ห่อภิมาณนี้ควรคำนึงถึงข้อสรุปของคณะกรรมการที่ปรึกษาระดับโลกเกี่ยวกับความปลอดภัยของวัคซีน (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) ขององค์การอนามัยโลกที่ติดตามดูผลในระดับโลกของวัคซีนเอชพีวีทั้งสองชนิดตั้งแต่ที่วัคซีนได้รับการขึ้นทะเบียนนำไปใช้และคณะกรรมการที่ปรึกษาดังกล่าวสรุปว่าในการประเมินความเสี่ยงและผลประโยชน์ของวัคซีนเอชพีวีนั้นประโยชน์ของวัคซีนมีมากกว่าความเสี่ยง และคณะกรรมการที่ปรึกษาแสดงถึงความกังวลต่อข้ออ้างเกี่ยวกับเรื่องความเสี่ยงต่อการคลอดที่ผิดปกติต่างๆที่เอ่ยไปแล้วนั้นเป็นการอ้างที่ไม่มีหลักฐานทั้งทางด้านชีวศาสตร์และด้านระบาดวิทยายืนยัน แต่การอ้างดังกล่าวอาจมีผลกระทบต่อความเชื่อมั่นในวัคซีนเอชพีวีของสาธารณชน ดังนั้นคณะกรรมการที่ปรึกษาระดับโลกเกี่ยวกับความปลอดภัยของวัคซีนจึงแนะนำให้หน่วยงานด้านสุขภาพต่างๆทำการสอดส่องเฝ้าระวังเกี่ยวกับผลที่ไม่พึงประสงค์ของวัคซีนเอชพีวีอย่างต่อเนื่อง

แพทย์หญิงโจ มอริสัน (Jo Morrison) ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งนรีเวชวิทยา (gynaecological oncology) จากโรงพยาบาลมัสโกรฟพาร์ค (Musgrove Park Hospital) สหราชอาณาจักรให้ความเห็นต่อการวิเคราะห์นี้ว่าข้อมูลเหล่านี้แสดงว่าวัคซีนเอชพีวีป้องกันการเป็นแผลในปากมดลูกก่อนที่จะเป็นมะเร็ง ซึ่งจะทำให้ในอนาคตอัตราการเป็นมะเร็งปากมดลูกจะลดลงตามไปด้วย แต่อย่างไรก็ตามเธอกล่าวว่ามะเร็งปากมดลูกอาจเกิดขึ้นได้ภายในระยะเวลาหลายปีหลังจากที่ผู้หญิงติดเชื้อเอชพีวีและเป็นแผลปากมดลูก ดังนั้นจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาระยะยาวเพื่อที่จะประเมินผลของวัคซีนเอชพีวีต่อมะเร็งปากมดลูก และเนื่องจากว่าวัคซีนเอชพีวีไม่สามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกทุกชนิดได้ตั้งนั้นการตรวจมะเร็งปากมดลูกเป็นประจำยังเป็นสิ่งสำคัญอยู่ถึงแม้ว่าผู้หญิงจะได้ฉีดวัคซีนเอชพีวีไปแล้วก็ตาม