การฉีด HPV vaccine จำนวน 2 เข็ม ในเด็กวัยแรกรุ่น สามารถเว้นระยะห่างของการฉีดได้นานเท่าไร

ศ. นพ. จตุพล ศรีสมบูรณ์
หน่วยมะเร็งวิทยานรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ปัจจุบันการฉีด HPV vaccine ในเด็กหญิงและเด็กชายที่อายุน้อยกว่า 15 ปี แนะนำให้ฉีดเพียง 2 เข็มห่างกัน 6 - 12 เดือน เนื่องจากสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่แตกต่างกันมากเมื่อเปรียบเทียบกับการฉีด 3 เข็มในเด็กวัยเดียวกัน และยังมีระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV สูงกว่าการฉีด 3 เข็มในผู้ใหญ่อายุ 16 - 26 ปีประมาณ 2 เท่า เอกสารกำกับยาของ quadrivalent HPV vaccine (4vHPV) และ nonavalent HPV vaccine (9vHPV) ระบุให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6 - 12 เดือน และแนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 ถ้าการฉีดเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน ในขณะที่เอกสารกำกับยาของ bivalent HPV vaccine (2vHPV) ระบุให้ฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 6 เดือน โดยเข็มที่ 2 สามารถยืดหยุ่นให้ฉีดได้ในช่วง 5 - 13 เดือน

การศึกษาระยะห่างของการฉีด HPV vaccine 2 เข็ม

โดยทั่วไปในการฉีดวัคซีน 2 เข็ม ซึ่งเข็มที่ 2 ถือว่าเป็นเข็มกระตุ้น (booster) ถ้าระยะห่างระหว่างเข็มสั้นเกินไปจะทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันลดลง ไม่สามารถคงระดับภูมิคุ้มกันให้ยาวนานได้ การฉีด HPV vaccine 2 เข็ม ห่างกันน้อยกว่า 4 เดือน พบว่าระดับแอนติบอดีต่ำกว่าการฉีด 2 เข็มห่างกัน 6 เดือน ในการศึกษาการฉีด 4vHPV จำนวน 3 เข็ม พบว่าถ้าการฉีดเข็มที่ 2 ล่าช้าไปนานกว่า 4 เดือน หรือการฉีดเข็มที่ 3 ล่าช้าไปนานกว่า 8 เดือน สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้สูงกว่าการฉีด 3 เข็มตามคำแนะนำที่ 0, 2 และ 6 เดือน[1] ในปัจจุบันการลืมฉีด HPV vaccine ที่ไม่ได้ฉีดตามกำหนด (0, 6 เดือนหรือ 0, 2 และ 6 เดือน) จะแนะนำว่าไม่ต้องเริ่มต้นฉีดเข็มที่ 1 ใหม่อีก ให้ฉีดต่อจนครบจำนวนที่กำหนดได้เลย แต่ก็ยังขาดข้อมูลสนับสนุนว่าการฉีดเข็มที่ 2 ห่างจากการฉีดเข็มแรกหลาย ๆ ปี จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่แตกต่างหรือไม่ด้อยกว่า (non-inferior) การฉีด 2 เข็มตามที่กำหนดไว้ให้ห่างกัน 6 -12 เดือนหรือไม่

Gilca และคณะ จึงได้ทำการศึกษาวิเคราะห์เพิ่มเติมหลังจากที่ได้รายงานผลการวิจัยหลัก (post hoc analysis) ของการศึกษา 4vHPV และ 9vHPV ไปแล้ว[2, 3] โดยมีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระดับแอนติบอดีหรืออำนาจก่อภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ต่อเชื้อ HPV6, 11, 16 และ 18 ระหว่างการฉีด 9vHPV จำนวน 2 เข็มห่างกัน 6 เดือน (กลุ่ม A) กับการฉีด 2 เข็มห่างกัน 3 - 8 ปี โดยเข็มแรกฉีด 4vHPV และเข็มที่ 2 ฉีด 9vHPV (กลุ่ม B) ดังตารางที่ 1[4]

ตารางที่ 1 กลุ่มที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบอำนาจก่อภูมิคุ้มกัน

	กลุ่ม A (173 คน)	กลุ่ม B (31 คน)
การฉีดวัคซีน	9vHPV vaccine จำนวน 2 เข็ม	4vHPV 1 เข็ม และ 9vHPV 1 เข็ม
ระยะห่างของการฉีด (เฉลี่ย) เดือน	6 (6)	36 - 96 (65.3)
เพศ	เด็กหญิงและเด็กชาย	เด็กหญิง
อายุที่ฉีดเข็มแรก (เฉลี่ย) ปี	9 - 11 (9.6)	9 - 14 (10.1)
อายุที่ฉีดเข็มที่ 2 (เฉลี่ย) ปี	9.5 - 11 (10.1)	13 - 18 (15.5)
ระยะห่างที่ตรวจเลือด	1 เดือน	1 เดือน
วิธีการตรวจแอนติบอดี	IgG ELISA (M9ELISA)	IgG ELISA (M9ELISA)

ที่มา : ดัดแปลงจาก Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J,Ouakki M, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(7 - 8): 1980 - 5.

ตารางที่ 2 ระดับแอนติบอดี (Ab) ก่อนและหลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 และจำนวนเท่าที่สูงขึ้นหลังจากฉีดเข็มที่ 2

สายพันธุ์ ของเชื้อ HPV	กลุ่ม A ระดับ Ab หลังฉีด 9vHPV เข็มแรก 1-6 เดือน (IU or AU/ml)	กลุ่ม B ระดับ Ab หลังฉีด 4vHPV เข็มแรก 3-8 ปี (IU or AU/ml)	กลุ่ม A ระดับ Ab ที่1 เดือนหลังฉีด 9vHPV เข็มที่ 2 (จำนวนเท่า)	กลุ่ม B ระดับ Ab ที่1 เดือนหลังฉีด 9vHPV เข็มที่ 2 (จำนวนเท่า)
HPV 6	5.3	6.1	376 (71)	406 (67)
HPV 11	5.8	7.7	525 (91)	553 (72)
HPV 16	30	20	1,174 (40)	1,640 (82)
HPV 18	11	6.3	594 (54)	375 (60)

ที่มา : ดัดแปลงจาก Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J,Ouakki M, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(7 - 8): 1980 - 5.

การวัดระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV16 และ 18 ใช้วิธี 9-plex VLP IgG ELISA รายงานผลเป็น International Units (IU/ml) สำหรับเชื้อ HPV6 และ 11 รายงานผลเป็น Arbitrary Units (AU/ml) โดยถือว่า seropositive ถ้าระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV6, 11, 16 และ 18 มากกว่า 0.1 AU/ml, 0.1 AU/ml, 0.5 IU/ml และ 0.4 IU/ml ตามลำดับ

ผลการศึกษาพบว่า เด็กทั้ง 2 กลุ่มทุกคนมี seropositive ต่อเชื้อ HPV6, 11, 16 และ 18 ก่อนฉีด 9v HPV เข็มที่ 2 นอกจากนี้ ระดับแอนติบอดี (geometric mean titers, GMTs) ต่อเชื้อ HPV6, 11 และ 16 ก็พบว่าใกล้เคียงกัน (comparable) ไม่ว่าจะตรวจเลือด 1 - 6 เดือน หรือ 3 - 8 ปี หลังจากฉีดเข็มแรก ดังตารางที่ 2 ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV18 ในเด็กที่ฉีด 9vHPV เป็นเข็มแรกจะสูงกว่าในเด็กที่ฉีด 4vHPV เป็นเข็มแรก (P = 0.005) ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV6, 11, 16 และ 18 ในกลุ่ม B เมื่อตรวจเลือดที่ช่วง 3 - 4 ปี 5 - 6 ปี และ 7 - 8 ปีก็ยังพบว่าใกล้เคียงกัน (comparable) อีกด้วย

หลังจากฉีด 9vHPV เข็มที่ 2 ในทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า ทุกคนมี seropositive ต่อเชื้อ HPV6, 11, 16 และ 18 เด็กในกลุ่ม A ที่ได้รับ 9vHPV เข็มที่ 2 ที่ 6 เดือน มีระดับแอนติบอดี (GMTs) สูงขึ้น 40 - 91 เท่า ในขณะที่กลุ่ม B ซึ่งได้รับ 9vHPV เป็นเข็มที่ 2 ในช่วง 3 - 8 ปีหลังจากฉีด 4vHPV เข็มแรก มีระดับแอนติบอดีสูงขึ้น 60 - 82 เท่า ดังตารางที่ 2 ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV6, 11 และ 16 ที่ 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ใกล้เคียงกันในทั้ง 2 กลุ่ม ดังตารางที่ 2 แต่ GMTs ต่อเชื้อ HPV18 ในเด็กที่ได้รับ 9vHPV ทั้ง 2 เข็ม (กลุ่ม A) สูงกว่าในเด็กที่ได้รับ 4vHPV เป็นเข็มแรกและได้รับ 9vHPV เป็นเข็มที่ 2 (กลุ่ม B) ประมาณ 1.6 เท่า (P = 0.003) ดังตารางที่ 2 ซึ่งน่าจะเป็นเพราะปริมาณ antigen ของเชื้อ HPV18 ใน 9vHPV สูงกว่าใน 4vHPV ประมาณ 2 เท่า คือ 40 ไมโครกรัม และ 20 ไมโครกรัม ตามลำดับ

การวิจารณ์

ผลการศึกษานี้เหมือนกับผลของการศึกษา immunogenicity ของ 4vHPV และ 9vHPV ในหญิงวัยรุ่นในกลุ่มลาตินอเมริกา ซึ่งพบว่า GMTs ต่อเชื้อ HPV18 ในกลุ่ม 9vHPV สูงกว่าในกลุ่ม 4vHPV[5] แสดงว่าการฉีด 9vHPV เข็มแรก สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV18 ได้แรงกว่าการฉีด 4vHPV เข็มแรก หรือมี priming effect แรงกว่านั่นเอง การที่แอนติบอดีสูงขึ้นหลายเท่าหลังจากฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 แม้เวลาจะห่างกันหลายปี แสดงว่าการฉีด HPV vaccine เข็มแรก สามารถกระตุ้น immune memory ได้แรงมากและรักษาระดับอยู่ได้ยาวนานเป็นเวลาหลายปี

ในกลุ่ม B ช่วงเวลาหลังจากฉีดวัคซีนเข็มแรกที่เปรียบเทียบระหว่าง 3 - 4 ปี 5 - 6 ปี และ 7 - 8 ปี ซึ่งพบว่าระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV6, 11, 16 และ 18 หลังจากฉีด 9vHPV เป็นเข็มที่ 2 ใกล้เคียงกัน (comparable) แสดงว่าการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ในช่วงห่าง 3 - 8 ปีหลังจากฉีดเข็มแรก สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV ได้ไม่แตกต่างกันมากเลย สอดคล้องกับผลการศึกษาใน 2vHPV และ 4vHPV ก่อนหน้านี้ ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างหรือความผันผวน (fluctuations) ของระดับแอนติบอดี น้อยมากที่ 18 - 24 เดือน หลังจากฉีดวัคซีน 1, 2 หรือ 3 เข็ม[6, 7]

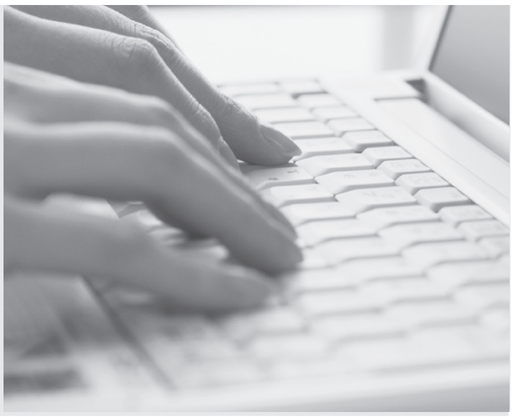
ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือข้อมูลมาจาก 2 การศึกษาที่มีแบบแผนการวิจัยแตกต่างกัน อายุที่ฉีดวัคซีนเข็มแรกแตกต่างกัน จำนวนอาสาสมัครในกลุ่ม B มีน้อยเพียง 31 คนและมีเฉพาะเด็กผู้หญิง ในขณะที่ในกลุ่ม A มีทั้งเด็กผู้หญิงและ

เด็กผู้ชาย ชนิดของ HPV vaccine ที่ได้รับเข็มแรกก็ต่างกัน การวัดระดับแอนติบอดีก็เพิ่งวัดที่ 1 เดือนหลังการฉีดเข็มที่ 2 ซึ่งเป็นช่วงสูงสุดของระดับแอนติบอดี (peak) เท่านั้น ยังไม่ได้ติดตามในระยะยาว แต่คณะผู้วิจัยก็กำลังติดตามอาสาสมัครอยู่และจะรายงานผลต่อไปเมื่อติดตามได้ 36 เดือน

บทสรุปและการนำองค์ความรู้ไปประยุกต์ใช้

การฉีด HPV vaccine จำนวน 2 เข็มในเด็กวัยแรกรุ่นที่การฉีดเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกเป็นเวลาหลาย ๆ ปี มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ด้อยกว่าการฉีด 2 เข็มตามที่กำหนดให้ห่างกัน 6 เดือน ดังนั้น การฉีด HPV vaccine เข็มที่ 2 ในเด็กก่อนวัยแรกรุ่น (pre-adolescents) และในเด็กวัยแรกรุ่น (adolescents) จึงสามารถชะลอหรือฉีดช้ากว่าที่กำหนดไว้ (6 - 12 เดือน) ได้ กรณีดังกล่าวนี้อาจจะนำมาประยุกต์ใช้ในกรณีที่ HPV vaccine ขาดแคลน ซึ่งอาจจะฉีดเข็มแรกไปก่อนในช่วงวัยแรกรุ่น แล้วฉีดเข็มที่ 2 ในภายหลังเมื่ออายุมากขึ้น 3 - 8 ปี หรือเมื่อสถานการณ์การขาดแคลนวัคซีนดีขึ้น และอาจจะนำมาฉีดร่วมกับการฉีดวัคซีนชนิดอื่น เช่น meningococcal และ TdaP vaccines ที่แนะนำให้ฉีดในช่วงวัยรุ่นเพื่อลดจำนวนครั้งของการมาโรงพยาบาลก็ได้ นอกจากนี้ ก็อาจจะนำมาประยุกต์ใช้ในช่วงเปลี่ยนผ่านของการรอข้อมูลประสิทธิภาพในการป้องกันโรคของการฉีด HPV vaccine เพียงเข็มเดียวก็ได้ IDV

เอกสารอ้างอิง

1. Widdice LE, Unger ER, Panicker G, Hoagland R, Callahan ST, Jackson LA, et al. Antibody responses among adolescent females receiving two or three quadrivalent human papillomavirus vaccine doses at standard and prolonged intervals. Vaccine 2018; 36(6): 881 - 9.
2. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later – an exploratory study. Hum Vaccin Immunother 2018; 15(2): 503 - 7.
3. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M,Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine -A randomized clinical trial. Vaccine 2018; 36(46): 7017 - 24.
4. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J,Ouakki M, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. Hum Vaccin Immunother 2019; 15(7 - 8): 1980 - 5.
5. Ám R-S, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, Andrade R, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. Papillomavirus Res Amst Neth 2018; 5: 63 - 74.
6. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N,Muwonge R, et al.Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol 2016; 17(1): 67 - 77.
7. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. Cancer Prev Res 2013 (11): 1242 – 50.

เพื่อให้เนื้อหาวิชาการมีความหลากหลาย กองบรรณาธิการใคร่ขอเรียนเชิญ
แพทย์ผู้อ่านร่วมส่งบทความเชิงวิชาการในรูปบทคัดย่อ บทความทบทวน
บทความพิเศษ ที่เป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในสาขา
โดยพิมพ์ Angsana Size 16 ความยาวไม่เกิน 3 หน้า พร้อมภาพประกอบ
ส่งถึงกองบรรณาธิการที่อยู่ตามหน้าสารบัญ ทีมงานจะนำส่งที่ปรึกษา
เพื่อพิจารณาคัดเลือก บทความใดได้รับการพิจารณาตีพิมพ์
ทางทีมงานจะมีของรางวัลเพื่อเป็นการขอบคุณ