

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.20.002

韩国9价人乳头瘤病毒疫苗指南解读与我国临床使用的建议及探讨

吴婧, 许芳秀, 王春燕[△]

(中国人民解放军海军第971医院药剂科, 山东 青岛 266071)

摘要:2019年3月,韩国妇科肿瘤学会(KSGO)发布了9价人乳头瘤病毒(HPV)疫苗临床指南,就该疫苗的有效性、安全性,3剂计划接种的理想年龄,2剂计划接种的有效性等问题进行了探讨,并形成指导性建议。文中对该指南的内容进行归纳、总结并简要解读,为我国医务人员提供切实可行的建议和实践依据。

关键词:人乳头瘤病毒;9价疫苗;指南解读;药学服务

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)20-0005-04

Interpretation of the Korean Guideline for 9-Valent HPV Vaccine and Suggestions and Discussion on Its Clinical Use in China

WU Jing, XU Fangxiu, WANG Chunyan

(Department of Pharmacy, No. 971 Hospital of the Navy of Chinese People's Liberation Army, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract:In March 2019, the Korean society of gynecological oncology(KSGO) has issued the guideline for the nine-valent human papilloma virus(HPV) vaccine. The guideline has discussed the nine-valent HPV vaccine's effectiveness and safety, the ideal age for the third dose planning, and the effectiveness of the second dose planning, and guiding recommendations were formed. The article summarizes and briefly interprets the content of this guide and provides practical suggestions and practical basis for Chinese medical staff.

Key words:human papilloma virus;nine-valent vaccine;guideline interpretation;pharmaceutical care

约有40种型别的人乳头瘤病毒(HPV)可感染女性生殖系统,其中15种(HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68/73)与人类癌症相关^[1]。世界卫生组织(WHO)国际癌症研究署(IARC)将其定义为高危型HPV,持续感染(超过2年)可导致宫颈癌^[1],且与肛门癌、阴道癌、外阴癌、阴茎癌和口咽癌的发生有关。目前已有3种预防性HPV疫苗在全球多个国家上市,包括2006年上市的4价疫苗(针对HPV6/11/16/18),2007年上市的2价疫苗(针对HPV16/18)和2014年上市的9价疫苗(针对HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58)。2016年,韩国首次引进9价HPV疫苗,2019年3月,韩国妇科肿瘤学会(KSGO)发布了其临床指南(以下简称《指南》)及循证医学证据水平和推荐分级依据(见表1)^[2],就9价HPV疫苗的有效性和安全性,3剂计划接种的理想年龄,2剂计划接种的有效性等问题进行探讨,并形成了指导性建议。9价HPV疫苗已于2018年4月28日在我国上市,在此对该《指南》的内容进行归纳总结并简要解读,供国内相关公共卫生和免疫规划管理人员、医务工作者参考。

1 背景

在高危型HPV中,HPV16和HPV18是最主要的感染型别,据统计,两者在全球范围内导致了70%的宫颈

表1 循证医学证据水平、推荐分级依据

证据水平	证据类型	推荐水平	推荐分级
A	高质量证据	1	强
B	中质量证据	2	弱
C	低质量证据		
D	极低质量证据		
E	无证据或难以分析		

癌,在此基础上增加HPV31/33/45/52/585种型别,累计导致约90%的宫颈癌^[2]。且HPV16和HPV18还可引起40%~50%的外阴癌和70%的阴道癌^[2]。

2018年,我国宫颈癌年新发病例约13.1万,死亡人数约5.3万^[3]。朱含笑等^[4]分析发现,子宫颈炎症及低级别鳞状上皮内病变(LSIL)常见的HPV感染亚型以52/53/16/58/18型为主,高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及子宫颈癌常见的HPV感染亚型以16/52/58/33/18型为主。

9价HPV疫苗所含型别中,HPV6和HPV11感染可引起约90%的生殖器疣。因此,4价和9价HPV疫苗还可预防男性肛周、阴茎及外阴的尖锐湿疣。我国批准9价HPV疫苗的接种对象为16~26岁的女性,用于预防HPV感染引起的宫颈癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌、生殖器疣、癌前病变或不典型病变及持续感染等。

第一作者:吴婧,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物化学,(电话)0532-51870213。

[△]通信作者:王春燕,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)wangchunyan971@126.com。

2 《指南》解读

2.1 9价HPV疫苗是否有效

《指南》指出,基于3个随机试验和1个观察性研究结果,9价HPV疫苗预防HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 9种型别引起的疾病有效(1A,指证据等级,下同)^[5-8]。

解读:一项国际多中心随机双盲2b-3期临床试验研究共纳入14 215名16~26岁女性。研究表明,9价HPV疫苗预防HPV31/33/45/51/58感染引起的子宫颈、外阴及阴道相关疾病的有效率高达96.7%,且对HPV6/11/16/18 4种型别产生的抗体应答及接种2年后的几何平均滴度(GMTs)与4价HPV疫苗相似^[5]。另一项非劣效性免疫原性试验共纳入受试者3 066人,结果表明,9价HPV疫苗在9~15岁的男性和女性中的免疫应答不劣于16~26岁的女性,3剂次免疫程序2.5年后HPV抗体仍存在,且支持对于儿童和青少年实行无性别差异的免疫程序^[6]。另两项观察性研究和随机试验证明了9价HPV疫苗在16~26岁男性中的有效性^[7-8]。

针对亚洲人群的一项随机、双盲试验(001研究)^[9],共纳入来自8个国家的14 215名年轻女性(16~26岁),包括了来自5个亚洲地区或国家(中国香港特别行政区、中国台湾地区及日本、韩国、泰国)的1 717名受试者。所有亚洲受试者均纳入亚组分析,试验以4价HPV疫苗为对照组,评价9价HPV疫苗的保护效力。研究发现,亚洲受试者中9价HPV疫苗预防HPV31/33/45/51/58相关持续感染(≥ 6 个月)的保护效力为95.8%,持续感染(≥ 12 个月)的保护效力为93.9%;预防不同型别HPV的保护效力介于91.3%~100.0%。在此研究的亚洲年轻女性中,每个国家或地区4价和9价HPV疫苗组之间在第7个月时抗HPV6/11/16/18抗体的GMTs基本相当。

另外,一项纳入4个随机对照试验的Meta分析发现,9价HPV疫苗组较4价HPV疫苗组在预防HPV31/33/45/51/58相关疾病方面保护效果更强,而两组预防HPV6/11/16/18相关疾病的效果比较,差异无统计学意义。在意向性分析人群中,试验组接种前未发生HPV感染的接种者HPV31/33/45/51/58相关疾病发生率低于对照组,保护率为70.7%~100.0%,而接种前已发生HPV感染的接种者两组人群发病率差异无统计学意义^[10]。

2.2 3剂次接种的推荐年龄

《指南》指出,在回答“9价HPV疫苗是否有效”这个问题中作为证据的4项研究^[5-8],均按第0,2,6个月的3剂次接种程序进行,受试者为9~26岁的男性和女性。这4项研究证实了9价HPV疫苗的有效性,因此,

《指南》推荐男女接受9价疫苗3剂接种程序的最佳年龄为9~26岁(1A)。在对个体风险和情况进行临床判断后,中年(27~45岁)女性可接种9价HPV疫苗(2E)。

解读:美国免疫实践咨询委员会(ACIP)和美国妇产科医师协会(ACOG)推荐注射HPV疫苗的最佳目标年龄为11~12岁,并可作为青少年男女常规免疫的一部分;同时,建议2价、4价和9价HPV疫苗用于9~26岁的女性,4价和9价HPV疫苗用于9~26岁的男性^[11]。WHO建议的主要目标人群为9~14岁的女性,次要目标人群是男性和不小于15岁的女性^[12]。支持早期接种HPV疫苗主要是因为初次性生活前接种更有效。结合我国的情况,有学者推荐将13~15岁的女性作为主要目标群体^[13]。由于9价HPV疫苗在我国规定接种的最低年龄为16岁,因此,我国女性年满16岁即可接种9价HPV疫苗,且可能比推迟接种获益更大。

对于9价HPV疫苗,美国食品和药物管理局(FDA)批准可用于9~45岁的女性和男性,欧盟允许9岁以上人群接种,加拿大允许9~45岁的女性和9~26岁的男性接种^[12]。因此,可认为中年女性注射该疫苗安全有效。但国家药品监督管理局(NMPA)批准的接种人群为16~26岁的女性。因此,在我国给予超过26岁的女性注射属超药品说明书用药,应充分权衡利弊及可能的风险。随着年龄的增长,性经验增多,HPV感染的概率也随之增加。因此,在初次性生活前注射HPV疫苗更有效。但对于之前并未感染相应HPV型别的中年妇女,接种HPV疫苗仍有效。在这一年龄段的女性无论是否接种HPV疫苗,都要将子宫颈癌筛查作为重要的疾病预防手段。

2.3 2剂次接种程序是否有效

《指南》指出,2剂次接种程序对9~14岁青少年有效(1A)。

解读:这是基于一项随机、多中心的开放性研究提出的建议^[14]。研究纳入3个试验组[301名9~14岁的女性,2剂次(第0,6个月)接种;301名9~14岁的男性,2剂次(第0,6个月)接种;301名9~14岁的青少年,2剂次(第0,12个月)接种],并纳入2个对照组[301名9~14岁的女性,3剂次(第0,2,6个月)接种;314名16~26岁的女性,3剂次(第0,2,6个月)接种]。在第7个月检测每个组的血清抗体滴度,结果显示,试验组人群的免疫原性不低于对照组。

美国妇产科医师学会(ACOG)建议,15岁前如进行了第1针接种,可考虑2剂次接种程序(第0,6~12个月),如已接种2针且其间隔时间小于5个月,则推荐使用3剂次接种程序;不小于15岁的人群建议3剂次接种

程序(第0,1~2,6个月)^[11]。WHO有相似推荐,即对于9~14岁青少年,采用2剂次接种程序(第0,6~15个月),有助于提高接种效率和节约成本;首针接种时小于15岁,第二针接种时不小于15岁仍按2剂次接种,如前2针间隔小于5个月,则需在首针接种后至少6个月前给予第3针;对于不小于15岁的人群,采用3剂次接种程序(第0,1~2,6个月)^[12]。

2.4 是否安全

《指南》指出,9价HPV疫苗同其他HPV疫苗一样是安全的(1A);不建议妊娠期接种(1E);哺乳期妇女可接种(1E);可与脑膜炎球菌结合疫苗或百白破疫苗同时接种(1A)。

解读:9价HPV疫苗常见的全身不良反应包括头痛、发热、恶心、头晕、疲劳、腹泻等;接种部位的常见不良反应包括疼痛、肿胀、红斑、瘙痒、瘀青等。《指南》的建议基于多项研究结果。VESIKARI等^[15]确认了9价HPV疫苗在9~15岁女性中的总体安全性[仅注射部位肿胀率(47.8%)大于4价疫苗(36.0%)]。MOREIRA等^[16]综合分析了7个Ⅲ期临床试验,受试者为9~26岁的青年,女性入组时未怀孕,评估出了9价HPV疫苗的安全性概况,其中最常见($\geq 5\%$)的不良反应是局部疼痛、肿胀和皮疹及接种相关的头痛和发热。9价HPV疫苗局部不良反应较4价HPV疫苗多见,大部分的不良反应都是轻微或中等强度的,严重不良反应极少发生。研究开始后2950人发现妊娠,其不良妊娠结局发生率与普通人群相似。研究中还包括了72名哺乳期女性,未发现不良事件。SCHILLING等^[17]和KOSALARAKSA等^[18]研究发现,11~15岁青少年同时注射9价HPV疫苗与脑膜炎球菌4价结合疫苗(MCV4,商品名Menactra)、百白破三联疫苗(Adacel)或巴斯德的四联疫苗(百白破+脊髓灰质炎,商品名Repevax),不会影响9价HPV疫苗和上述几种疫苗的抗体应答水平,也无严重的局部不良反应。

在前述“001研究”中,9价HPV疫苗组的女性注射部位不良事件(较常见的有疼痛、肿胀和红斑)均比4价HPV疫苗组更常见,大多数为轻度到中度^[9]。亚洲人群受试者疫苗相关全身不良反应发生率低于整体研究人群^[9]。李广等^[19]的Meta分析认为,9价HPV疫苗组的局部和全身不良反应发生率均高于4价HPV疫苗组,严重不良反应发生率低且与4价HPV疫苗组无明显差异^[19]。另一项Meta分析则认为,9价HPV疫苗组局部不良反应和严重不良反应发生率高于4价HPV疫苗组,而全身不良反应发生率两组差异无统计学意义,经证实的与疫苗相关的严重不良反应很少且两组差异无

统计学意义^[10]。妊娠虽不是疫苗接种的绝对禁忌证,但尚无足够数据支持孕妇接种的安全性。因此,不建议妊娠期妇女接种HPV疫苗。

ACOG也肯定了9价HPV疫苗的安全性,认为相对于4价HPV疫苗,其局部的肿胀和红斑发生率较高,但二者安全性相同^[11]。并建议青少年接种疫苗后应留院观察15 min(因为有一定的晕厥风险)。对于特殊人群,ACOG也不建议妊娠期接种HPV疫苗,若接种后发现妊娠,其余剂次可待分娩后再完成。哺乳期妇女可接种任何型别的HPV疫苗。WHO认为,HPV疫苗与其他活疫苗或灭活疫苗可在不同部位用单独的注射器同时接种^[12]。

有研究者通过比例报告比值比(PRR)法对9价HPV疫苗上市后美国疫苗不良事件报告系统中单独接种9价HPV疫苗的不良事件相关数据进行挖掘,获得了39个安全警戒信号,其中新的、需要临床关注的有月经不规律、闭经、不孕、卵巢囊肿、月经延迟、月经量过多、过早绝经和脱发^[20]。此结果尚需全面评价和进一步研究。

2.5 女性可否用其完成其他HPV疫苗的接种流程

《指南》指出,目前尚无关于此问题的研究公布(E)。

解读:美国免疫接种咨询委员会(ACIP)建议,若医师不知道接种者之前的疫苗类型,或无法获得此前接种的2价或4价HPV疫苗,可用9价HPV疫苗完成接种^[11,21]。WHO认为,目前3种HPV疫苗交叉使用的安全性和有效性的证据有限。因此,建议使用同一种疫苗完成接种程序,若无法获知或获得之前接种疫苗,则可用另一种疫苗完成接种程序^[12]。

2.6 已完成其他HPV疫苗接种流程女性可否接种

《指南》指出,在综合分析接种者情况下可以考虑给已完整接种4价HPV疫苗的12~26岁女性额外接种9价HPV疫苗(2B)。

解读:由于4价HPV疫苗率先在我国上市,许多人已经接种,其为了获得额外的保护又选择再接种9价HPV疫苗。一项随机、双盲临床研究,以确定完成3剂次4价HPV疫苗免疫接种程序的12~26岁女性为研究对象,观察再次接种9价HPV疫苗的安全性和免疫原性^[22]。受试者被随机分为试验组(注射9价HPV疫苗,618人)和对照组(注射0.9%氯化钠注射液,306人),分别按3剂次免疫接种程序进行注射。研究发现,局部不良反应发生率试验组高于对照组(91.1%比43.9%),全身性不良反应发生率二者相似(30.6%比29.5%)。接种结束后1个月,有98%的试验组研究对象检测到HPV31/33/45/52/58型抗体,且有较高的抗体滴度。ACIP认为,既往已经完整接种3针剂2价

或4价HPV疫苗的个体不应常规推荐注射9价HPV疫苗^[11]。值得注意的是,我国9价HPV疫苗说明书中关于既往接种4价HPV疫苗的女性再次接种9价HPV疫苗的免疫原性部分中明确指出,开始接种3剂本品的时间与第3剂4价HPV疫苗接种时间需至少间隔12个月。

3 结语

我国2017年发布了《子宫颈癌综合防控指南》^[23],内容包含了子宫颈癌的一级、二级和三级预防。一级预防措施主要包括健康教育和预防性HPV疫苗接种;二级预防措施是针对适龄妇女定期开展子宫颈癌筛查;三级预防措施是按子宫颈癌的临床分期进行治疗。需要指出的是,我国推荐的宫颈癌筛查起始年龄为25~30岁,接种HPV疫苗不能取代常规的宫颈癌筛查。随着3种HPV疫苗在我国陆续获批上市,加上对国外相关指南的学习和借鉴,可能会改变我国长期以二级预防为主的子宫颈癌预防模式,具有重大的社会意义和经济学价值。

参考文献:

- [1] SCHIFFMAN M, CASTLE PE, JERONIMO J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 890-907.
- [2] MIN KJ, KWON SH, KIM K, et al. Clinical guideline for 9-valent HPV vaccine; Korean Society of Gynecologic Oncology Guideline[J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(2): e31.
- [3] 刘 萍. 中国大陆13年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [4] 朱含笑, 叶飘飘, 陈 旭, 等. 人乳头瘤病毒亚型在子宫颈癌中的分布及风险研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(11): 1261-1264.
- [5] JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 711-723.
- [6] VAN DAMME P, OLSSON SE, BLOCK S, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine[J]. Pediatrics, 2015, 136(1): 28-39.
- [7] CASTELLSAGUÉ X, GIULIANO AR, GOLDSTONE S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men[J]. Vaccine, 2015, 33(48): 6892-6901.
- [8] VAN DAMME P, MEIJER CJ, KIENINGER D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men[J]. Vaccine, 2016, 34(35): 4205-4212.
- [9] GARLAND SM, PITISUTTITHUM P, NGAN HYS, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine: subgroup analysis of participants from Asian countries[J]. J Infect Dis, 2018, 218(1): 95-108.
- [10] 张继红, 滕国伟, 斗 智, 等. 九价人乳头瘤病毒疫苗接种后保护效果、免疫原性及安全性 meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(4): 491-496.
- [11] Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(6): 173-178.
- [12] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(19): 241-268.
- [13] 胡尚英, 乔友林. 2017年WHO HPV疫苗立场文件的解读[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5): 464-468.
- [14] IVERSEN OE, MIRANDA MJ, ULIED A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women[J]. JAMA, 2016, 316(22): 2411-2421.
- [15] VESIKARI T, BRODSZKI N, VAN DAMME P, et al. A randomized, doubleblind, 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[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(9): 992-998.
- [16] MOREIRA EJ, BLOCK SL, FERRIS D, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine; a combined analysis of 7 Phase III clinical trials[J]. Pediatr, 2016, 138(2): 1-17.
- [17] SCHILLING A, PARRA MM, GUTIERREZ M, et al. Co-administration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines[J]. Pediatrics, 2015, 136(3): 563-572.
- [18] KOSALARAKSA P, MEHLSSEN J, VESIKARI T, 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[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(6): 627-634.
- [19] 李 广, 秦逸飞, 黄莉声, 等. 九价HPV疫苗安全性的 meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(12): 905-909.
- [20] 龚 莉, 潘玲云, 刘 颖, 等. 基于美国疫苗不良事件报告系统九价人乳头瘤病毒疫苗上市后安全警戒信号检测与评价[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(8): 478-491.
- [21] PETROSKY E, BOCCHINI JA JR, HARIRI S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2015, 64(11): 300-304.
- [22] GARLAND SM, CHEUNG TH, MCNEILL S, 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[J]. Vaccine, 2015, 33(48): 6855-6864.
- [23] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 37-40.

(收稿日期: 2020-03-10; 修回日期: 2020-04-19)