

داء المَكْوَرَاتِ السَّحَائِيَّةِ، حزام التَّهَابِ السَّحَايَا الأَفْرِيْقِيّ

خلال أول 11 أسبوعاً من عام 2009 (أول يناير / كانون ثاني - 15 مارس/ آذار)، تم الإبلاغ عن إجمالي 24868 حالة يشتبه في إصابتها بداء المَكْوَرَاتِ السَّحَائِيَّةِ، بما في ذلك وقوع 1513 وفاة¹، إلى منظمة الصحة العالمية وفقاً لبلدان حزام التَّهَابِ السَّحَايَا الأَفْرِيْقِيّ. وقع أكثر من 85% من هذه الحالات في بؤرة وبائية تضم شمالي نيجيريا والنيجر وتميزت بسيطرة التَّيْسِرِيَّةِ السَّحَائِيَّةِ (المَكْوَرَةُ السَّحَائِيَّةِ) من الزمرة المصلية A.

النيجر

منذ الأول من يناير / كانون الثاني، أبلغت وزارة الصحة بالنيجر عن 4513 حالة يشتبه في إصابتها بداء المَكْوَرَاتِ السَّحَائِيَّةِ، بما في ذلك وقوع 169 وفاة (معدل إماتة الحالات، 3.7%). وبحلول 25 مارس/ آذار، اجتازت 20 منطقة من مجموع 42 منطقة بالنيجر حدود مستوى اليقظة أو الوباء. وخلال الأسبوع الذي بدأ في 30 مارس / آذار 2009، أُبلغ عن 1071 حالة مشتبه فيها متضمنة 30 وفاة (معدل إماتة الحالات، 2.8%)، مع اجتياز 10 مناطق حدود الوباء واجتياز 10 مناطق أخرى حدود اليقظة.

إن نماذج السائل النخاعي التي فحصت بالتفاعل السلسلي للبوليميراز و/ أو بالزرع أثبتت الانتشار السائد للتَّيْسِرِيَّةِ السَّحَائِيَّةِ (المَكْوَرَةُ السَّحَائِيَّةِ) من الزمرة المصلية A.

نيجيريا

منذ الأول من يناير / كانون الثاني، أبلغت وزارة الصحة بنيجيريا عن 17462 حالة يشتبه في إصابتها بداء المَكْوَرَاتِ السَّحَائِيَّةِ، متضمنة 960 وفاة (معدل إماتة الحالات، 5.5%). وفي الأسبوع الماضي وحده، أبلغت عن 4164 حالة مشتبه فيها متضمنة 171 وفاة، مع اجتياز 66 منطقة حكومية محلية حدود الوباء واجتياز 30 منطقة حدود اليقظة. نشأت الحالات في 16 ولاية شمالية؛ وكانت الولايات الشمالية الشرقية (بوتشي، وجومي، ويوبي) هي الأكثر تضرراً في الأسبوع الأخير من فترة الإبلاغ. وكما في الأسابيع السابقة، تأثرت أيضاً الولايتان كاتسينا وجيجاوا على نحو خطير.

كان فحص السائل النخاعي إيجابياً للتَّيْسِرِيَّةِ السَّحَائِيَّةِ (المَكْوَرَةُ السَّحَائِيَّةِ) من الزمرة المصلية A باستخدام اختبار لاتكس و/ أو المزرعة. ونفذت وزارة الصحة الاتحادية استراتيجية التلقيح الجموعي، بدعم من منظمة أطباء بلا حدود، واليونيسيف، ومنظمة الصحة العالمية. بالرغم من أن هذه الاستراتيجية تختلف عبر الولايات، إلا أن منظمة الصحة العالمية أوصت باستراتيجية معيارية وترشيد استخدام اللقاح.

دعم منظمة الصحة العالمية

تدعم منظمة الصحة العالمية وزارة الصحة النيجيرية الاتحادية والوطنية لتعزيز ترصد المرض، والتشخيص المختبري، ومعالجة الحالات وتحديد استراتيجيات التلقيح المواءمة. ويدعم الخبراء الفنيون في منظمة الصحة العالمية وزارة الصحة الاتحادية في نيجيريا منذ منتصف فبراير/ شباط 2009.

أرسل فريق التنسيق الدولي المعني بتزويد اللقاح لمكافحة التهاب السحايا البوابي 2.3 مليون جرعة من اللقاحات عديدة السكاريد إلى نيجيريا و1.9 مليون جرعة إلى النيجر. ويتضمن المشاركون في فريق التنسيق الدولي كل من منظمة الصحة العالمية، والاتحاد الدولي لجمعيات الصليب الأحمر والهلال الأحمر، واليونيسيف، ومنظمة أطباء بلا حدود. وقد حُدِّد مخزون اللقاح لفريق التنسيق الدولي لمواجهة الوباء في هذا الموسم بـ 12.97 مليون جرعة. وأُعدَّ مخزون الطوارئ بدعم من التحالف العالمي للقاحات والتمنيع ومكتب اللجنة الأوروبية للمساعدات الإنسانية.

1. معطيات الأسبوع 11 هي للبلدان التالية فقط: بوركينا فاسو، والنيجر، ونيجيريا. إلا أن البلدان الأخرى مازالت تبلغ حتى الآن عن حالات عددها أقل من 50 حالة أسبوعياً.

بيان يوضح موقف منظمة الصحة العالمية

بموجب صلاحيات منظمة الصحة العالمية في إرشاد الدول الأعضاء حول أمور السياسات الصحية، أصدرت المنظمة سلسلة من البيانات حول اللقاحات وتوليفات اللقاحات ضد الأمراض التي لها تأثير على الصحة العمومية على الصعيد الدولي. هذه البيانات التي تهتم على نحو رئيسي باستخدام اللقاحات في برامج التمنيع على نطاق واسع، تلخص المعلومات الأساسية حول اللقاحات والأمراض الخاصة بهذه البرامج، وتختتم بعرض الموقف الحالي لمنظمة الصحة العالمية حول استخدامها على الصعيد العالمي. وقد روجعت البيانات من قبل مجموعة من الخبراء من داخل وخارج منظمة الصحة العالمية، كما راجعتها وأقرتها المجموعة الاستشارية الاستراتيجية للخبراء العالمي (SAGE) التابعة لمنظمة الصحة العالمية والمعنية باللقاحات والتمنيع وذلك منذ أبريل/ نيسان 2006. وتُصمَّم البيانات الخاصة بموقف منظمة الصحة العالمية كي يستخدمها على نحو رئيسي موظفو الصحة العمومية ومدبرو برامج التمنيع الوطنيون، إلا أنها قد تكون موضع اهتمام وكالات التمويل الدولية، وشركات صناعة اللقاحات، والجمعيات الطبية، والأوساط العلمية والجمهور العام.

وهذا هو أول بيان يوضح موقف منظمة الصحة العالمية حول اللقاحات المضادة للأمراض الناجمة عن فيروسات الورم الحليمي البشري (HPVs). ولاستكمال النص والمراجع المنتقاة المقدمة في هذه الوثيقة، يوفر بيان المعلومات الأساسية لمنظمة الصحة العالمية معلومات ومراجع إضافية توضح البنات المتوفرة حتى نهاية أيلول/سبتمبر 2008¹. والقسم الأخير من بيان الموقف تتضمن روابط لخمسة جداول متدرجة حول البنات العلمية والمراجع المصاحبة لها.

المعلومات الأساسية

وبائيات فيروس الورم الحليمي البشري والأمراض المتعلقة به

تنتقل العدوى التناسلية بفيروس الورم الحليمي البشري على نحو أساسي بالمخالطة الجنسية، والأغلب عن طريق الاتصال الجنسي النافذ ولا يقتصر انتقال العدوى على ذلك وحسب. وتسري فيروسات الورم الحليمي البشري على نحو بالغ، ويكتسب معظم الرجال والنساء النشيطون جنسياً العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري في وقت ما خلال حياتهم. وفي حين أن معظم العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري تكون عابرة وحيدة، إلا أن العدوى الجنسية المستدامة ببعض الأنماط الجنسية الفيروسية تؤدي إلى احتمال ظهور التسرطن والسرطان الشرجي التناسلي.

وتتضمن الأمراض الناجمة عن فيروسات الورم الحليمي البشري: سرطان عنق الرحم، والمهبل، والفرج، والقضيب، والشرج؛ ومجموعة فرعية من سرطان الرأس والرقبة، والأورام الثولوية الشرجية التناسلية؛ والورام الحليمي papillomatosis التنفسي الراجع. في عام 2005، ظهر على الصعيد العالمي حوالي 500 ألف حالة سرطان عنق الرحم و260 ألف وفاة متعلقة به. وتختلف معدلات وقوع سرطان عنق الرحم من 1-50 لكل 100 ألف أنثى؛ وتقع أعلى المعدلات في أمريكا اللاتينية والكاريبي، والبلدان الواقعة جنوب الصحراء الأفريقية، وميلانيزيا، وجنوب وسط وجنوب شرق آسيا. وينجح تشخيص أغلب حالات سرطان عنق الرحم بين السيدات اللاتي تزيد أعمارهن عن 40 عاماً².

البلدان التي تتمتع ببرامج جيدة التنظيم لاكتشاف ومعالجة التشوهات السابقة للتسرطن والمرحلة الأولى من سرطان عنق الرحم، يمكنها توقي ما يصل إلى 80% من هذه السرطانات. إلا أنه يصعب تنفيذ برامج التحري بفعالية ومتابعة السيدات اللاتي تكون نتائج اختبارات التحري لديهن غير طبيعية في الأماكن ذات الموارد المنخفضة والمتوسطة. لذلك تقع أعلى معدلات الوفيات الناجمة عن سرطان عنق الرحم في بلدان العالم النامي.

يندر نسبياً وقوع سرطان الفرج، والمهبل، والقضيب، والشرج، والآفات السابقة للتسرطن، وتقع معظم هذه السرطانات بين البالغين في عمر أقل من 50 عاماً. ويقدر أن فيروسات الورم الحليمي البشري تسبب في 80% على الأقل من سرطان الشرج و40-60% على الأقل من سرطان الفرج، والمهبل، والقضيب.

إن التأليل التناسلية شائعة الحدوث بين النشيطين جنسياً، وعادةً ما تظهر أولاً في فترة المراهقة أو لدى صغار البالغين. ولا تتوفر تقديرات الوقوع العالمية للتأليل الشرجية التناسلية، لكن يعتقد أنها واسعة الانتشار في جميع أنحاء العالم، لاسيما بين المصابين بالعدوى بفيروس الإيدز.

الفيروسات

فيروسات الورم الحليمي البشري هي فيروسات الحمض النووي DNA المتزوع الأوكسجين ذات الطاقين وغير المغلفة من فصيلة فيروسات الورم الحليمي. يوجد مجموع جينات فيروس الورم الحليمي البشري في قُفَيْصَة تتضمن البروتينات البنوية الكبيرة (L1) والصغيرة (L2).

تم التعرف على أكثر من 100 نمط جيني لفيروس الورم الحليمي البشري. ترتبط بعض الأنماط الجينية لفيروس الورم الحليمي البشري بالتخلد **immortalization** والتحول الخلوي **transformation** المرتبط بالسرطن. قد يسبب 13 نمطاً جينياً على الأقل من هذه الأنماط سرطان عنق الرحم أو يرتبط بالسرطانات الشرجية التناسلية والقموية البلعومية. تسبب أنماط الفيروس الورم الحليمي البشري 16 و18 حوالي 70% من جميع حالات سرطان عنق الرحم المغيرة على الصعيد العالمي، والنمط 16 هو الأكثر قدرة على إحداث السرطن. يختلف توزيع أنماط فيروس الورم الحليمي البشري بين المناطق الجغرافية، لكن النمط السرطن السائد في جميع المناطق هو نمط الفيروس 16.³ بعض الأنماط الجينية من النادر أن تسبب السرطان، لكنها قد تسبب تغيرات حميدة أو منخفضة الدرجة في خلايا عنق الرحم يصعب تمييزها عن أنماط فيروس الورم الحليمي البشري التي لديها قدرة عالية على إحداث السرطن عن طريق السيتولوجيا أو الهيستولوجيا. وأنماط فيروس الورم الحليمي البشري 6 و11 المنخفضة الخطورة هي المسؤولة عن حوالي 90% من الثآليل الشرجية التناسلية وجميع الأورام الحليمية التنفسية الراجعة تقريباً.

المناعيات، والباثولوجيا، والتشخيص

تقتصر العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري HPV في طبقة داخل الظهارة **intraepithelial** من الغشاء المخاطي **mucosa** ولا تسبب استجابة مناعية قوية. ويتكون لدى نصف النساء تقريباً المصابات بالعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري أصداد مصلية يمكن اكتشافها، لكن هذه الأصداد لا تحمي بالضرورة من العدوى اللاحقة بنفس النمط من فيروس الورم الحليمي البشري. وأصداد فيروس الورم الحليمي البشري الأكثر تميزاً والأكثر تخصصاً من حيث النوع هي الأصداد الموجهة ضد البروتين L1 للفيروس. ويبلغ الزمن الوسطي منذ حدوث العدوى حتى انقلاب تفاعلية المصل **seroconversion** حوالي 8-12 شهراً، إلا أن الاستجابة المناعية تختلف حسب الشخص ونمط فيروس الورم الحليمي البشري HPV.

العدوى المستديمة بفيروس الورم الحليمي البشري HPV قد تؤدي إلى تكون الورم داخل الظهارة في عنق الرحم **cervical intraepithelial (CIN) neoplasia** من الدرجة المتوسطة (2) أو الدرجة الوحيدة (3) أو سرطانة غدية لابتدة **adenocarcinoma in situ (AIS)**، وهي آفة سابقة للسرطن تشمل الخلايا الغدية **glandular cells** في عنق الرحم. إن لم تُعالج هذه العدوى، يكون هناك احتمال كبير لتحول الورم داخل الظهارة في عنق الرحم من الدرجة المتوسطة (2) أو الدرجة الوحيدة (3) **CIN2-3** إلى سرطان الخلايا الحرشفية **squamous cell cancer**، واحتمال كبير لتحول السرطانة الغدية اللابتدة **(AIS)** إلى سرطانة غدية **adenocarcinoma**. وتصل الفترة بين العدوى الأولية بفيروس الورم الحليمي البشري وظهور سرطان عنق الرحم إلى 20 عاماً.

يمكن اكتشاف التغيرات التي تحدث في ظهارة **epithelium** عنق الرحم عن طريق السيتولوجيا باستخدام الفحص المجهرى للخلايا المقشرة **exfoliated**، التي يطلق عليها أيضاً اختبار بابانيكولاو **Papanicolaou**. يمكن تشخيص العدوى المستديمة بفيروس الورم الحليمي البشري بتكرار الاختبارات للكشف عن الحمض الريبي النووي المتزوع الأوكسجين لفيروس الورم الحليمي البشري **HPV DNA**. تستخدم السيتولوجيا أو اختبار الكشف عن الحمض الريبي النووي المتزوع الأوكسجين لفيروس الورم الحليمي البشري في تحري سرطان عنق الرحم والمتابعة التشخيصية في العديد من البلدان. وفي المواقع ذات الموارد المنخفضة التي تفتقر إلى بنية أساسية صحية معقدة، تستخدم المعاينة البصرية لعنق الرحم باستخدام حمض الأسيتيك **acetic acid** أو لوغول اليود **Lugol's iodine** للتعرف على آفات عنق الرحم، التي يمكن معالجتها فوراً بالمعالجة بالتبريد.

اللقاحات ضد فيروس الورم الحليمي البشري

يجري حالياً على نطاق واسع تسويق لقاحين ضد فيروس الورم الحليمي البشري على الصعيد الدولي. وباستخدام تكنولوجيا المزرع **recombinant**، يجري إعداد اللقاحين من البروتينات البنوية المنقاة التي تجتمع ذاتياً لتكون أغطية فارغة تخص نوعاً معيناً من فيروس الورم الحليمي البشري أو تكون حسيمات تشبه الفيروسات **virus-like particles**. لا يحتوي أي من اللقاحين على منتجات بيولوجية حية ولا على الحمض الريبي النووي المتزوع الأوكسجين الخاص بالفيروس، لذا فهما لا يسببان العدوى. وتصمم اللقاحات ضد فيروس الورم الحليمي البشري للاستخدام الوقائي فقط؛ فهي لا تعالج العدوى الموجودة لفيروس الورم الحليمي البشري ولا تعالج المرض المرتبط بالفيروس.⁴ لم يتم التعرف بالكامل على الآليات التي توفر اللقاحات من خلالها الحماية المطلوبة، لكن يبدو أنها تشمل كل من المناعة الخلوية وأصداد الغلوبولين المناعي **G** المستعدلة **neutralizing immunoglobulin G antibodies**.⁵

اللقاح رباعي التكافؤ

يحتوي اللقاح رباعي التكافؤ، الذي أُجيز لأول مرة في عام 2006، على جسيمات تشبه الفيروسات **virus-like particles** لأنماط الفيروس الورم الحليمي البشري 6، 11، 16، و18. وينتج اللقاح باستخدام ركيزة الخميرة ويضم الألومنيوم هيدروكسي فسفات سلفات عدم الشكل كعامل مساعد. كل جرعة من هذا اللقاح قدرها 0.5 ملي لتر تحتوي على 20 ميكروغرام من البروتين L1 من النمط 6 لفيروس الورم الحليمي البشري، و40 ميكروغرام من البروتين L1 من النمط 11 لفيروس الورم الحليمي البشري، و40 ميكروغرام من البروتين L1 من النمط 16 لفيروس الورم الحليمي البشري، و20 ميكروغرام من البروتين L1 من النمط 18 لفيروس الورم الحليمي البشري المتزجة في 225 ميكروغرام من العامل المساعد. ولا تحتوي التركيبة على مضادات حيوية، ولا ثيوميرسال (مظهر زئبقي)، ولا أي مواد حافظة. وأجيز استخدام هذا اللقاح بين الفتيات المراهقات (حتى عمر 9 سنوات في بعض البلدان) للوقاية من سرطانات واحتمالات تسرطن عنق الرحم والسرطانات والتآليل الشرجية التناسلية بين النساء. علاوة على ذلك، أُجيز اللقاح رباعي التكافؤ للوقاية من سرطانات واحتمالات تسرطن الفرج والمهبل وكذلك التآليل الشرجية التناسلية بين النساء. وفي بعض البلدان، أُجيز أيضاً التلقيح للوقاية من التآليل الشرجية التناسلية بين الذكور.

اللقاح ثنائي التكافؤ

يحتوي اللقاح ثنائي التكافؤ، الذي أُجيز لأول مرة في عام 2007، على جسيمات تشبه الفيروسات **virus-like particles** لأنماط الفيروس الورم الحليمي البشري 16 و18. ينتج اللقاح باستخدام جهاز نوفل لعصر الفيروسات العنصوية **novel baculovirus expression** في الخلايا **Trichoplusia ni**. كل جرعة من اللقاح ثنائي التكافؤ قدرها 0.5 ملي لتر تحتوي على 20 ميكروغرام من البروتين L1 من النمط 16 لفيروس الورم الحليمي البشري، و20 ميكروغرام من البروتين L1 من النمط 18 لفيروس الورم الحليمي البشري المتزجة مع عامل مساعد من سلفات الألومنيوم المسجل الملكية الذي يحتوي على 500 ميكروغرام من هيدروكسيد الألومنيوم و50 ميكروغرام من **3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A**. ولا يحتوي اللقاح على ثيوميرسال **thiomersal**، أو مضادات حيوية ولا أي مواد حافظة. وأجيز استخدام هذا اللقاح بين الإناث في عمر 10 سنوات للوقاية من سرطانات واحتمالات تسرطن عنق الرحم، ولم يُبحث تسجيل دواعي الاستخدام بين الذكور.

طرق التخزين والإعطاء والجداول

كلا اللقاحين، ثنائي التكافؤ ورباعي التكافؤ متوفران كمستعلق **suspension** معقم في قنينة زجاجية وحيدة الاستخدام أو كمحاقن وحيدة الاستخدام معبأة مسبقاً، ويجب الاحتفاظ بها عند 2-8 درجة مئوية بدون تعرضها للتجميد. كما يتوفر اللقاح ثنائي التكافؤ على شكل جرعتين. وتُعطى اللقاحات عن طريق الحقن في العضل فقط على شكل جرعات قدرها 0.5 ملي لتر لكل جرعة.

الشكل الحالي للجرعة وحيدة الاستعمال والتغليف الحالي لكلا اللقاحين يؤدي إلى كبير حجم كل جرعة مقارنة باللقاحات متعددة الجرعات الشائعة الاستخدام في مرحلة الطفولة.

وهناك نية لإعطاء كلا اللقاحين للإناث قبل بدء نشاطهن الجنسي - أي قبل أول تعرض لهن للعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري. وتوصي معظم البلدان التي أحازت هذين اللقاحين باستخدامهما في البنات بين عمر 10 - 14 سنة. وتوصي أيضاً بعض البرامج الوطنية بالتلقيح الروتيني أو التلقيح المؤقت التعويضي لكبار الإناث المراهقات والسيدات الشابات.

يُعطى اللقاح رباعي التكافؤ كجرعة قاعدية، ثم تعطى جرعة ثانية بعد مرور شهرين، وجرعة ثالثة بعد مرور 6 أشهر. ويوصي الصانع بمرور فترة مدتها 4 أسابيع على الأقل بين الجرعتين الأولى والثانية، وفترة مدتها 12 أسبوعاً على الأقل بين الجرعتين الثانية والثالثة إذا كانت المرونة في جدول التلقيح ضرورية.⁷

يُعطى اللقاح ثنائي التكافؤ كجرعة قاعدية، ثم تعطى كجرعة ثانية بعد مرور شهر، وجرعة ثالثة بعد مرور 6 أشهر. إذا كانت المرونة في جدول التلقيح ضرورية، فإن الصانع يوصي بإعطاء الجرعة الثانية بعد مرور ما بين شهر وشهرين ونصف من إعطاء الجرعة الأولى.⁸

يجري استقصاء جداول التلقيح البديلة لكل من اللقاحات ثنائية التكافؤ ورباعية التكافؤ. والبدء في إعطاء سلسلة الجرعات الثلاث من جديد أمر غير ضروري إذا انقطع برنامج التلقيح، ولكن يجب إعطاء جرعات اللقاح الباقية كما هو موصى به في البرنامج بقدر المستطاع. ولا يوصي الصانعون في الوقت الراهن بإعطاء جرعة منشطة بعد الانتهاء من السلسلة الأولى.

دراسات الاستمناع Immunogenicity

من الناحية العملية، تظهر الاستجابة لدى جميع من جرى تلقيحهم من المراهقات والفتيات اللاتي لم يسبق إصابتهن بأنماط فيروس الورم الحليمي البشري المتعلقة باللقاح وتتكون الأضداد لهذه المستضدات في كلا اللقاحين بعد إعطاء ثلاث جرعات. ^{10,9} وأثبتت المعطيات المتوفرة بعد مرور 5-6.4 سنوات من التلقيح أن ذروة عيارات الضد **antibody titres** بعد الجرعة الثالثة، تنخفض تدريجياً حتى تختفي بنهاية 24 شهراً بعد الجرعة الأولى. وكانت عيارات المتوسط الهندسي للأضداد المصلية **Geometric mean titres** لدى المراهقات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 10-15 سنة أعلى من العيارات في أمصال النساء الأكبر سناً (اللاتي تتراوح أعمارهن بين 16-23 سنة بالنسبة لللقاح رباعي التكافؤ، واللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-25 سنة بالنسبة لللقاح ثنائي التكافؤ).

ومازالت حتى الآن المعلومات حول الاستجابة المناعية للتلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري لدى المصابين بعدوى فيروس الإيدز قاصرة على دراسة أجريت على 120 طفلاً تتراوح أعمارهن بين 7-11 سنة في الولايات المتحدة، وكان البعض منهم يعالج بمضادات الفيروسات القهقرية. من هؤلاء الأطفال، تكون لدى أكثر من 99.5% منهم أمداد ضد أنماط فيروس الورم الحليمي البشري 6، 11، و16، و18 بعد تمنيعهم باللقاح رباعي التكافؤ (فنج **Weinberg** وشركاه، معطيات غير منشورة، 2008). كانت عيارات المتوسط الهندسي للأضداد المصلية لجميع أنماط فيروس الورم الحليمي البشري الأربعة أكثر انخفاضاً بين الأطفال المصابين بعدوى فيروس الإيدز عنها لدى غير المصابين بعدوى فيروس الإيدز من الشواهد في نفس العمر، لكن الاختلافات كان يعتد بها إحصائياً بالنسبة لأنماط فيروس الورم الحليمي البشري 6، و18. وحتى الآن لا تتوفر معطيات حول استمناع اللقاح ثنائي التكافؤ في الفتيان المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري.

إن الإعطاء المتزامن لللقاح رباعي التكافؤ الممزوج **recombinant** مع لقاح التهاب الكبد البائي (في الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 16-23 سنة) أو اللقاح المشترك الحناق والسعال الديكي والكزاز وشلل الأطفال المعطل (في الإناث والذكور الذين تتراوح أعمارهم بين 11-17 سنة) والإعطاء المتزامن لللقاح ثنائي التكافؤ مع اللقاح المشترك الحناق والسعال الديكي والكزاز وشلل الأطفال المعطل (في الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 10-18 سنة) لم يخل بالاستجابة المناعية بشكل ملحوظ لأي من المستضدات المشاركة. ومازالت الدراسات مستمرة حول الإعطاء المتزامن لكل من لقاحي فيروس الورم الحليمي البشري مع اللقاحات الأخرى.

النجاحة السريرية ومدّة التمنيع

حيث أن الارتباطات المناعية للتحصين باللقاح غير معروفة وقد يظهر سرطان عنق الرحم بعد عشرات السنين من العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري، أجازت السلطات النظامية استخدام الورم داخل الظهارة في عنق الرحم من الدرجة الثانية (المتوسطة) أو الثالثة (الوخيمة) والسرطانة الغدية اللابدة كنقاط فصل سريرية في تجارب نجاعة اللقاح عوضاً عن سرطان عنق الرحم المغير. ¹¹ ولأسباب أخلاقية، مُنع أيضاً استخدام سرطان عنق الرحم كنتيجة لمثل هذه التجارب. وتتكون عادةً الآفات السابقة للسرطن في فترة أقل من 5 سنوات بعد الإصابة بالعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري.

أجريت تجارب المرحلة الثانية والثالثة متعددة المراكز، والمعشّاة **randomized**، ومزدوجة التعمية التي درست نقاط الفصل السريرية الورم داخل الظهارة في عنق الرحم من الدرجة 2 أو الدرجة 3، و/ أو السرطانة الغدية اللابدة في الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-26 سنة بالنسبة لللقاح رباعي التكافؤ ¹² وفي الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-25 سنة بالنسبة لللقاح ثنائي التكافؤ. ¹³ كما درست أيضاً تجارب المرحلة الثانية والثالثة لللقاح رباعي التكافؤ نقاط الفصل السريرية للتأليل الشرجية التناسلية والأورام داخل الظهارة في الفرج والمهبل في الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-26 سنة. ¹⁴ عادةً يعتبر جمع عينات عنق الرحم من الفتيات أو المراهقات غير أخلاقي أو غير عملي. لذا تستخدم نتائج دراسات الجسر المناعي **immunobridging** التي تقارن استمناع اللقاح في الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 9-14 سنة مع الإناث اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-26 سنة في استنتاج النجاحة السريرية في الفئة العمرية الأصغر سناً (انظر "دراسات الاستمناع" أعلاه).

لا تتوفر حتى الآن معطيات حول نجاعة لقاحات الورم الحليمي البشري تجاه نتائج الورم داخل الظهارة من الدرجة 2 و 3 بالنسبة للمصابين بالعدوى بفيروس العوز المناعي البشري.

يبدو أن اللقاحين نجاعة جزئية ضد العدوى الناجمة عن نمطي فيروس الورم الحليمي البشري 31 و 45، اللذين يرتبطان وراثياً بالمتطمين 16، و18. ^{15,16} يحتفظ بالنجاحة الواقية للقاحين على مدار فترات الملاحظة الخاصة بهما، التي تمتد حالياً إلى 6.4 سنة (اللقاح ثنائي التكافؤ) ¹⁶ و5 سنوات (اللقاح رباعي التكافؤ). ¹⁴

إن الاختلافات بين تجارب النجاعة للقاحات رباعية التكافؤ وثنائية التكافؤ في حال اختيار الأشخاص متلقي الغفل والشواهد، والمقاييس المناعية، والجماهير التي يتم تحليلها تمنع مقارنة النتائج مباشرة بالنسبة للقاحين.

اللقاح رباعي التكافؤ

أجري استقصاء ضم 5455 سيدة تتراوح أعمارهن بين 16-24 سنة لدراسة النجاعة الوقائية للقاح رباعي التكافؤ تجاه الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 أو الدرجة 3 والسرطانة الغدية الابلدة الناجمين عن نمطي فيروس الورم الحليمي البشري 16 و 18. من بين الإناث اللاتي لم يتعرضن للعدوى بنمطي الفيروس 16 أو 18 أو لمدة شهر بعد الجرعة الثالثة من اللقاح، كانت الحماية ضد نقاط الفصل المركبة هذه 100% (95% فاصلة الثقة [CI]، 94-100%) بعد مرور 3 سنوات من المتابعة الوسطية.¹⁷ أخرجت دراسة أخرى حول الطور III لدى السيدات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-26 سنة اللاتي تمت متابعتهم لمدة 3 سنوات بعد الجرعة الأولى وأثبتت نجاعة الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 أو الدرجة 3 والسرطانة الغدية الابلدة الناجمين عن العدوى بنمط الفيروس 16 ونمط الفيروس 18 مقدارها 98% (95% فاصلة الثقة [CI]، 86-100%).¹⁸ نتائج دراسات المرحلتين III التي سجلت مجموع 17622 أنثى تتراوح أعمارهن بين 15-26 سنة ولم يتعرضن لـ 1-3 من الأنماط المتعلقة باللقاح أثبتت أنه بعد 3 جرعات وفترة ملاحظة وسطية مدتها 3 سنوات أن اللقاح رباعي التكافؤ كان فعالاً بنسبة 100% (95% فاصلة الثقة [CI]، 79-100%) تجاه نقطة الفصل المركبة الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 أو الدرجة 3 والسرطانة الغدية الابلدة الناجمين عن نمط أو أنماط فيروس الورم الحليمي البشري التي كانت السيدات سلبية لهن عند التسجيل.¹² في دراسة للمرحلة II التي امتدت 5 سنوات بعد التسجيل، كانت نجاعة اللقاح تجاه الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 1 إلى الدرجة 3 الناجم عن أنماط فيروس الورم الحليمي البشري 6، أو 11، أو 16، أو 18 والتأليل الشرجية التناسلية بين 241 سيدة لم يتعرضن لهذه الأنماط الأربعة عند التسجيل 100%.¹⁴ أثبت التحليل المشترك لتجربة المرحلة II أعلاه للقاح رباعي التكافؤ (المذكور أعلاه) نجاعة مقدارها 99% (95% فاصلة الثقة [CI]، 93-100%) بالنسبة لنقطة النهاية للورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 أو الدرجة 3 والسرطانة الغدية الابلدة بعد 3 سنوات من متابعة السيدات اللاتي لم يصبن بالنمط ذو العلاقة من الأساس وحصلن جميعاً على 3 جرعات.⁴

أثبتت البلاغات حول فيروس الورم الحليمي البشري في الذكور الذين لم يتعرضوا للأنماط الجينية للقاح أن فعالية اللقاح رباعي التكافؤ كانت 86% (95% فاصلة الثقة [CI]، 75-92%) في الوقاية من العدوى المستمرة، وكانت فعاليته 90% (95% فاصلة الثقة [CI]، 69-98%) تجاه الآفات الخارجية الناجمة عن أنماط فيروس الورم الحليمي البشري المرتبطة باللقاح. تعتمد هذه النتائج على التجارب المعشاة، والتجارب مزدوجة التعمية، وتجارب الغفل ذات الشواهد التي ضمت 4065 رجلاً تتراوح أعمارهم بين 16-26 سنة تمت متابعتهم لمدة 3 سنوات.^{19، 20}

اللقاح ثنائي التكافؤ

تم تقييم نجاعة لقاح فيروس الورم الحليمي البشري ثنائي التكافؤ في الوقاية من الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 و 3 المرتبط بنمطي الفيروس الموجودين في اللقاح في دراسة المرحلة III التي ضمت 18644 سيدة تتراوح أعمارهن بين 15-25 سنة. بعد فترة متابعة وسطية قدرها 14.8 شهراً، كانت نجاعة اللقاح 90% (95% فاصلة الثقة [CI]، 53-99%) في الوقاية من الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 و 3 الناجم عن فيروس الورم الحليمي البشري من النمط 16 أو النمط 18.¹³ تمت هذه التحاليل المبدئية على أساس تعديل قصد المعالجة الأساسية - أي أن هذه التحاليل ضمت السيدات اللاتي حصلن على جرعة لقاح واحدة على الأقل ولم يحصلن على أي لقاح من النمط 16 أو النمط 18 من البداية.

أخرجت دراسة ممتدة للمرحلة II بمتابعة 776 أنثى تتراوح أعمارهن بين 15-25 سنة لمدة 6.4 سنة بعد حصولهن على الجرعة الأولى. وأثبت اللقاح ثنائي التكافؤ نجاعة قدرها 100% (95% فاصلة الثقة [CI]، 51-100%) تجاه الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 و 3 المتعلق بنمطي الفيروس 16 و 18 بين السيدات اللاتي حصلن على جرعة لقاح واحدة على الأقل ولم يحصلن على نمط فيروس الورم الحليمي البشري ذو العلاقة من البداية.¹⁶ أيضاً، تم الإبلاغ عن نجاعة لقاح عالية تجاه الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 و 3 الناجم عن نمطي الفيروس 16 و 18 بين السيدات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-25 سنة ولم يتعرضن لـ 14 نمط من الفيروس مسبب للورم (بما في ذلك النمطين 16 و 18 من فيروس الورم الحليمي البشري) من البداية. يلي هذا التحليل المخصص (حيث صُنِّفَ السبب الخاص بنوع معين من آفات الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 و 3 التي ضمت أنماطاً متعددة من فيروس الورم الحليمي البشري وفقاً لنوع العدوى المستدبة قبل التشخيص، وقد صُنِّفَت كحالات الآفات التي وجد بها فقط النمطين المستدبين 16، 18 من فيروس الورم الحليمي البشري قبل التشخيص)، وثبتت الفعالية بنسبة 100% تجاه الورم داخل الظهر في عنق الرحم من الدرجة 2 و 3 (95% فاصلة الثقة [CI]، 67-100%) بين المجموعة الفرعية التي تمت متابعتها لمدة 15 شهراً بعد الجرعة الأولى في تجربة المرحلة III؛ ثبتت أيضاً فعالية 100% (95% فاصلة الثقة [CI]، 33-100%) بين المجموعة الفرعية الأصغر التي تمت متابعتها لمدة 5.5 سنة بعد الجرعة الأولى في تجربة المرحلة II.²¹

التفاعل الوراثي Reactogenicity والمأمونية

في التجارب السريرية، كانت التفاعلات الموضوعية الخفيفة والعابرة في موضع الحقن (الحمائي، أو الألم، أو التورم) تتكرر بنسبة 10-20% أكثر بين الذين حصلوا على لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV عنها في مجموعات الشواهد الخاصة بهم، لكن لم يبلغ عن تفاعلات ضائرة مجموعة ترتبط سببياً بالتمنيع ضد فيروس الورم الحليمي البشري. والمعطيات المحدودة لا تعني نتائج ضائرة وخيمة بعد تمنيع الأطفال الإيجابيين لفيروس الورم الحليمي البشري باللقاح رباعي التكافؤ أو بعد إعطاء أي من لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري بدون قصد للنساء الحوامل. إن اختيار الأعمار المستهدفة للتلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري التي عادةً ما تسبق بدء النشاط الجنسي تحد من احتمال تحصين الحوامل والمرضعات بدون قصد.

في يونيو / حزيران 2007، أقرت اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بسلامة اللقاح والتابعة لمنظمة الصحة العالمية بأن كل من اللقاحين له مرتسم سلامة جيد.²² وفي ديسمبر/كانون أول 2008، راجعت اللجنة الاستشارية المعطيات حول التردد المبكر التالي لتسويق لقاح فيروس الورم الحليمي البشري الرباعي التكافؤ، ولم يُعثر على بلاغات تثير بدرجة كافية قلق اللجنة الاستشارية كي تجعلها تغير توصيتها السابقة.²³

موانع الاستعمال والاحتياطات

لا يجب إعطاء لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري لمن عانوا من تفاعلات أرجية وخيمة تلت جرعة لقاح سابقة أو تجاه مكون ما في اللقاح. وتوصي العديد من البلدان بأنه يجب تأجيل تلقيح المصابين بعلّة حادة وخيمة ضد فيروس الورم الحليمي البشري. ولا يوجد دليل على زيادة اختطار الإصابة بالعثي بعد التمنيع بلقاح فيروس الورم الحليمي البشري، لكن النتائج التالية للترخيص تدعم زيادة حدوث العثي التالي للتمنيع بين من جرى تلقيحهم من المراهقين. ويُوصى بملاحظة الملقحين لمدة 15 دقيقة بعد حقن اللقاح.

لا يوصى باستخدام لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري بين النساء الحوامل. وقد يعطى اللقاح الرباعي التكافؤ للمرضعات لأن المعطيات المتوفرة لا تشير إلى أي شكوك في مأمونية اللقاح. ولا تتوفر معطيات عن سلامة استخدام المرضعات للقاح ثنائي التكافؤ.

نماذج التوقعات حول التأثير

والفعالية مقابل التكلفة للتمنيع ضد فيروس الورم الحليمي البشري

لقد جرى لكل من اللقاحين تقدير تأثير برامج التلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري HPV على السكان في الوقاية من السرطان والآفات السابقة للسرطن في عنق الرحم، والسيولوجيا غير الطبيعية التي تتطلب المتابعة واستخدام خدمات الرعاية الصحية، وذلك باستخدام نماذج توقعات استخدمت النمط البدئي للقاح prototype vaccine الذي يحتوي على جسيمات شبيهة بالفيروسات للنمطين HPV-16 و HPV-18. كما جرى لنماذج اللقاح رباعي التكافؤ تقييم التأثير على النتائج المتعلقة بالنمطين HPV-6 و HPV-11، مما في ذلك التآليل الشرجية التناسلية وتشوهات عنق الرحم منخفضة الدرجة.

وتنبأت نماذج التوقعات بأن برامج التمنيع للمراهقات الصغيرات (في الفئة العمرية 10-13 سنة تقريباً) ستحد بشكل أساسي من وقوع سرطان عنق الرحم المصاحب لأنماط فيروس الورم الحليمي البشري المتعلقة بالتلقيح إذا ارتفعت التغطية بالتمنيع (أكثر من 70%) وتستمر الوقاية المحدثة بالتلقيح لمدة أكبر من أو تساوي 10 سنوات. كما يتوقع انخفاض ملحوظ بالنسبة للسرطانات الأقل شيوعاً في المهبل، والفرج، والشرج، والرأس، والعنق المصاحبة للنمطين HPV-16 و HPV-18. واعتماداً على فرضيات برامج التلقيح وبرامج التحري، يمكن أن يجد التمنيع من اختطار سرطان عنق الرحم مدى الحياة بنسبة 35-80%.

تقدر نماذج التوقعات بأن انخفاض وقوع سرطان عنق الرحم وانخفاض الوفيات سيكون أعلاه في البلدان منخفضة الدخل ومتوسطة الدخل حيث لا يطبق التحري عن سرطان عنق الرحم أو يكون تطبيقه محدوداً. إذا كان تعاطي التلقيح أعلاه بين السكان المرشح تحريهم فيما بعد في حياتهم، فقد تكون الانخفاضات في سرطان عنق الرحم المعزاة للتلقيح أقل مما هو متوقع بسبب اكتشاف الأمراض المتوقاه بالتمنيع وعلاجها.²⁴ تنبأ نماذج التوقعات أيضاً أن التلقيح رباعي التكافؤ سيقبل بشكل أساسي من وقوع التآليل الشرجية التناسلية، وتشوهات عنق الرحم منخفضة الدرجة الناجمة عن النمطين HPV-6 و HPV-11، ومن الممكن أيضاً أن يقلل من الورام الحليمي التنفسي الراجع، إذا كانت التغطية كبيرة والتمنيع باللقاح يستمر لمدة أكبر من أو تساوي 10 سنوات.

بما أن لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV هي لقاحات وقائية، فمن المتوقع أن يقع التأثير الأكبر للتمنيع بعد التغطية الواسعة للمراهقات الصغيرات قبل أول اتصال جنسي لمن مقارنة بتلقيح الإناث الأكبر سناً، لأن من المحتمل أن نسبة صغيرة من الإناث الأكبر سناً لم يسبق لهم التعرض لأنماط الفيروس المتعلقة بالتلقيح قبل تمنيعهم. وتوحي معظم نماذج التوقعات أنه مع كلا اللقاحين، سيكون لتلقيح الذكور تأثير محدود على وقوع سرطان عنق الرحم.^{24، 25، 26، 27}

تعتمد نماذج تقدير الفعالية مقابل التكلفة على افتراضات ومثاببات مشكوك فيها قد تؤثر بشدة على النتائج، ولذا يجب تفسيرها بعناية. وعلى نحو عام، توضح النتائج أن البرامج التي تحقق تغطية واسعة بالتمنيع بين المراهقات الصغيرات يمكن أن تقلل كثيراً من النفقات المصاحبة لتحري سرطان عنق الرحم، ومتابعة اختبارات التحري غير الطبيعية، وتشخيص ومعالجة السرطان واحتمالات التسرطن. وقد أحرزت مؤخرًا المراجعة المنهجية للمقالات التي نشرت قبل شهر أغسطس/ آب 2007 والمتعلقة بتحليل الفعالية مقابل التكلفة لطيف كبير من برامج التمنيع ضد فيروس الورم الحليمي البشري مقارنةً بتحري لطاخة بابانيكولاو (Pap smear screening). واعتماداً على الدلائل الإرشادية لمنظمة الصحة العالمية التي تقارن (نسب الفعالية مقابل التكلفة) مع (نصيب كل فرد من الناتج المحلي الإجمالي)، تم التوصل إلى أن إعطاء لقاح فيروس الورم الحليمي البشري على المستوى الوطني قد يكون فعالاً مقابل التكلفة فقط في البلدان التي يكون فيها الناتج المحلي الإجمالي مرتفعاً.²⁸ وتشير عدة نماذج للتوقعات إلى أن التمنيع ضد فيروس الورم الحليمي البشري قد يكون فعالاً في البلدان منخفضة الدخل والبلدان متوسطة الدخل حيث لا ينتشر فيها التحري عالي الجودة، إذا كانت تكلفة تلقيح كل بنت (شاملة 3 جرعات من اللقاح وتكاليف البرامج) أقل من 10-25 دولاراً أمريكياً، أي أن تكون التكلفة أقل من التكاليف الحالية في البلدان المرتفعة الدخل بشكل أساسي.²⁹ في المواقع مرتفعة الدخل، من المتوقع أن يقلل التمنيع بلقاح فيروس الورم الحليمي البشري رباعي التكافؤ التكاليف المصاحبة لتشخيص ومعالجة التآليل التناسلية.

موقف منظمة الصحة العالمية من لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV

أدركت منظمة الصحة العالمية أهمية سرطان عنق الرحم والأمراض الأخرى المتعلقة بفيروس الورم الحليمي البشري HPV كمشاكل صحية عمومية على الصعيد العالمي وتوصي بوجوب إدراج التمنيع الروتيني ضد فيروس الورم الحليمي البشري في برامج التمنيع الوطنية، على أن تشكل الوقاية من سرطان عنق الرحم أو سائر الأمراض المتعلقة بفيروس الورم الحليمي البشري، أو كلاهما، أولوية صحية عمومية؛ وأن تكون برامج التمنيع عملية وملائمة؛ مع تأمين التمويل المستمر؛ والأخذ في الاعتبار الفعالية مقابل التكلفة لاستراتيجيات التلقيح في البلد أو المنطقة.

لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV تكون أكثر نجاعة في الإناث اللاتي لم يسبق لهن التعرض لأنماط الفيروس المرتبطة بالتلقيح؛ لذا، يجب اختيار السكان المستهدفين الأساسيين اعتماداً على بيانات البدء في النشاط الجنسي وأن يكون الوصول إلى المراهقات الصغيرات أمراً عملياً في المدارس، أو مرافق الرعاية الصحية، أو المواقع المجتمعية. من المرجح أن يكون المستهدفون الأساسيون هن من البنات في مدى العمر 9 أو 10 إلى 13 سنة.^{30,31}

ينبغي على برامج لوقاية من سرطان عنق الرحم أن تراعي أولوية التغطية الواسعة بالتلقيح للمجموعات المستهدفة الأساسية من المراهقات الصغيرات. ويوصى بتلقيح المجموعات المستهدفة الثانوية من المراهقات الأكبر سناً أو الشباب فقط إذا كان ذلك أمراً عملياً، وميسور التكلفة، وفعالاً مقابل التكلفة، ولا تستخدم الموارد المخصصة لتلقيح المجموعات المستهدفة الأساسية أو البرامج الفعالة لتحري سرطان عنق الرحم، وإذا كان من المرجح وجود نسبة كبيرة من المجموعة المستهدفة الثانوية ممن لم يتعرضن لأنماط فيروس الورم الحليمي البشري HPV المرتبطة بالتلقيح. لا يوصى بتلقيح الذكور لأن من المتوقع أن تكون استراتيجيات التلقيح التي تحقق تغطية واسعة (أكبر من 70%) بين المجموعات المستهدفة الأساسية من المراهقات الصغيرات فعالة مقابل التكلفة في خفض الإصابة بسرطان عنق الرحم أكثر من إدراج التمنيع في الذكور.³²

إن المعطيات حول مأمونية التمنيع بلقاح فيروس الورم الحليمي البشري HPV أثناء الحمل محدودة، وينبغي تجنب تلقيح الحوامل باللقاح. إلا أنه لم يلاحظ وقوع أي أحداث ضائرة بسبب هذا اللقاح بين الأمهات أو نسلهن بعد تلقيحهن بغير قصد أثناء الحمل. ولا تشير المعطيات عن ظهور أي قلق بشأن مأمونية التلقيح بعد إعطاء لقاح فيروس الورم الحليمي البشري HPV رباعي التكافؤ إلى المرضعات. لا تتوفر معلومات السلامة المناسبة بالنسبة للقاح ثنائي التكافؤ. إن اختيار الأعمار المستهدفة للتحصين بلقاح فيروس الورم الحليمي البشري HPV التي عادةً تسبق بدء النشاط الجنسي تقلل من احتمال تلقيح الحوامل أو المرضعات بدون قصد.

تتوفر معلومات ضئيلة حول مأمونية استئمان لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV بين ناقصي المناعة بسبب الدواء أو الأمراض. وعلى الرغم من أن استئمان ونجاعة اللقاحات قد تنخفض لدى المصابات بالعدوى بفيروس العوز المناعي البشري إلا أن المنفعة المحتملة من جراء تحصين هذه المجموعة تحديداً تكون كبيرة بسبب زيادة تعرضهن لخطر الأمراض المتعلقة بالفيروس الحليمي البشري HPV، بما في ذلك سرطان عنق الرحم. ويحتمل أن تضم معظم المجموعات المستهدفة للتحصين بلقاح فيروس الورم الحليمي البشري HPV المصابين بالعدوى بفيروس العوز المناعي البشري، حتى في المناطق التي تقل فيها نسبياً معدلات انتشار فيروس العوز المناعي البشري. إن القلق حول مأمونية أو انخفاض نجاعة اللقاح بين الإناث المحتمل إصابتهن بالعدوى بفيروس العوز المناعي البشري لا ينبغي أن يؤجل البدء في التمنيع باللقاح على نطاق واسع. ولا يستلزم إجراء اختبار للكشف عن فيروس العوز المناعي البشري قبل التمنيع الروتيني بالفيروس الحليمي البشري HPV.³³

ينبغي إعطاء كلا اللقاحين وفقاً للمواصفات والجداول والنصائح التي حددتها الشركات المصنعة. وتوضح تجارب النجاعة السريرية لكلا اللقاحين أن الحماية تستمر 5 سنوات على الأقل. ومن غير المعروف حتى الآن إن كان هناك حاجة لجرعات منشطة.³⁴

في المواقع التي يتم فيها التسويق لكلا اللقاحين، ينبغي أن يعتمد الاختيار بين اللقاحين على تقييم عدد من العوامل، بما فيها درجة انتشار مشكلة فيروس الورم الحليمي البشري (سرطان عنق الرحم، أو السرطانات الشرجية التناسلية، أو التآليل الشرجية التناسلية)؛ والمجموعة التي أجهز لها اللقاح (البنات في عمر 9 أو 10 سنوات حتى 13

سنة، أو الإناث أو السيدات الأكبر سناً، والذكور)؛ واستراتيجيات الإيصال؛ والمعطيات حول نجاعة اللقاح ضد الأمراض المتعلقة بفيروس الورم الحليمي البشري، والسلامة بين المجموعات الفرعية الخاصة المؤهلة للتلقيح. المعطيات المتوفرة لصانعي القرار تختلف باختلاف اللقاح. ينبغي على صانعي القرار الأخذ في الاعتبار مميزات الإنتاج الفريدة، مثل السعر، والإمداد، ومتطلبات سلسلة التبريد.

لا تتوفر المعطيات حول مأمونية، أو استمناع، أو نجاعة لقاحي فيروس الورم الحليمي البشري الجاري تسويقيهما عند استخدامهما بالتبادل. هذان اللقاحان لهما مميزات، ومكونات، ودواعي استعمال، وفي المواقع التي قد يتم تسويق اللقاحين فيها، يجب بذل كل جهد لإعطاء 3 جرعات من نفس اللقاح. ولكن إذا كان اللقاح المستخدم في الجرعات الأولى غير معروف أو غير متوفر، فإنه يمكن إعطاء أي من لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV الموجودة بالسوق لاستكمال جدول التمنيع.

كل من لقاحي فيروس الورم الحليمي البشري HPV غير حي وغير معدٍ ويمكن إعطائه مع اللقاحات الأخرى الحية وغير الحية باستخدام محاقن منفصلة وأماكن حقن مختلفة.

تتوفر عدة استراتيجيات للإيصال. ويجب على البلدان استخدام أساليب تتوافق مع البنية الأساسية للإيصال وقدرة سلسلة التبريد؛ وتكون ميسورة التكاليف، وفعالة مقابل التكلفة، ومستمرة؛ وتحقق أعلى تغطية ممكنة. في عدة بلدان، يظهر أن استراتيجية الإيصال المعتمدة على المدرسة استراتيجية واعدة. وإذا أخذت البلدان في الاعتبار الإدخال المرحلي للقاح، فإن يجب إعطاء الأولوية للاستراتيجيات التي تغطي المجموعات التي يرجح أن تكون أقل وصولاً للتحري عن سرطان عنق الرحم في وقت لاحق من حياتهم.

يجب إدخال لقاحات فيروس الورم الحليمي البشري HPV كجزء من استراتيجية منسقة للوقاية من سرطان عنق الرحم وسائر الأمراض المتعلقة بفيروس الورم الحليمي البشري. ويجب أن تتضمن هذه الاستراتيجية التثقيف للحد من السلوكيات التي تزيد خطر اكتساب العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري، ونشر المعلومات حول تشخيص ومعالجة السرطان والآفات السابقة للسرطن. كما يجب أن لا يؤدي إدخال لقاح فيروس الورم الحليمي البشري HPV إلى إضعاف أو تحويل التمويل المخصص للبرامج الفعالة لتحري سرطان عنق الرحم. يعتبر التلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري أداة وقائية أولية ولكنه لا ينبغي عن الحاجة إلى التحري في وقت لاحق، لأن أنماط فيروس الورم الحليمي البشري، غير النمطين 16، 18، تسبب 30% من جميع حالات سرطان عنق الرحم. ينبغي البحث عن فرص لربط إدخال لقاح فيروس الورم الحليمي البشري HPV مع سائر البرامج التي تستهدف الشباب (من خلال الخدمات الصحية للمراهقين على سبيل المثال). ويجب عدم تأجيل التلقيح في البلدان بسبب عدم إمكانية تنفيذ أحد التدخلات في الوقت الذي يمكن إدخال اللقاح فيه.

ويعد إدخال برامج التلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري HPV، يجب قياس التغطية وفقاً للفرد، والعمر، والمنطقة الصحية والاحتفاظ بالسجلات لفترة طويلة. وكما يحدث مع إدراج أي لقاح جديد، ينبغي عمل الترتيبات لمراقبة السلامة. وينبغي على البلدان الاهتمام بإعداد مراقب ترصد لتابعة تأثير التلقيح على انتشار أنماط فيروس الورم الحليمي البشري HPV، ووقوع تشوهات عنق الرحم، والآفات السابقة للسرطن، والوقوع والوفيات الناجمة عن السرطان المغير، ووقوع التأليل الشرجية التناسلية. إن قياس تأثير التلقيح على الآفات السابقة للسرطن وسرطان عنق الرحم سيحتاج إلى مراقبة تستمر لعشرات السنين.

إن الرسائل التثقيفية والتبليغ، والتصديق، والحصول على موافقة المرضى أو الأهل يجب موازتها في سياق الثقافات المحلية واحتياجات مختلف الجمهور للمعلومات، بمن فيهم أولئك المستهدفين بالتلقيح، وأهلهم أو الأوصياء عليهم، والمتقنين، وقادة المجتمع، ومقدمي الرعاية الصحية. ويجب أن تركز الرسائل على أن اللقاحات المضادة لفيروس الورم الحليمي البشري لا تشفى السرطان؛ وأنها تقي من بعض السرطانات المتعلقة بفيروس الورم الحليمي البشري وليس جميعها؛ وأن هذه اللقاحات تكون أكثر فعالية إذا أعطيت قبل بدء النشاط الجنسي؛ وأن يعطى اللقاح في ثلاث جرعات؛ ولا يوصى بإعطاء الحوامل؛ وأنها لا تقي من العدوى بفيروس العوز المناعي البشري، أو من سائر العدوى المنقولة جنسياً، أو الحمل.

قد تتضمن الرسائل حول برامج اللقاح رباعي التكافؤ معلومات حول منافع الوقاية من التأليل الشرجية التناسلية. ويجب التنبيه على من يجري تلقيحهم بضرورة التحري عن سرطان عنق الرحم في وقت لاحق. ويوصى بإجراء حملات تثقيف مجتمعية حول سرطان عنق الرحم وفيروس الورم الحليمي البشري كاستراتيجية لزيادة تقبل اللقاح وذلك بسبب قصور المعلومات العامة حول سرطان عنق الرحم وعلاقته بفيروس الورم الحليمي البشري في العديد من البلدان.

-
- ¹ Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; accessed 24 March 2009).
- ² Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf; accessed 25 September 2008).
-
- ³ Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.
- ⁴ Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861–1868.
- ⁵ Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106–S113.
- ⁶ Olsson SE et al. 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, 25:4931–4939.
-
- ⁷ Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 (http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf; accessed 25 September 2008).
- ⁸ GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 (http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDCC/P1_Cervarix.pdf; accessed 15 May 2008).
- ⁹ Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17–S25.
- ¹⁰ Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564–571.
-
- ¹¹ Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569–578.
- ¹² FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438–1446.
- ¹³ Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161–2170.
-
- ¹⁴ Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459–1466.
- ¹⁵ Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109–115.
- ¹⁶ Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9–12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.
- ¹⁷ Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928–1943.
- ¹⁸ FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915–1927.
-
- ¹⁹ Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
- ²⁰ Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
-
- ²¹ Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.
- ²² See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.
- ²³ See No. 5, 2009, pp. 37–40.
-
- ²⁴ Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.

- ²⁵ Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.
- ²⁶ Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.
- ²⁷ Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.
-
- ²⁸ Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258–6265.
- ²⁹ Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86–96.
- ³⁰ Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf; accessed April 2009).
- ³¹ Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf; accessed April 2009).
-
- ³² Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf; accessed April 2009).
- ³³ Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf; accessed April 2009).
-
- ³⁴ Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf; accessed April 2009).
-