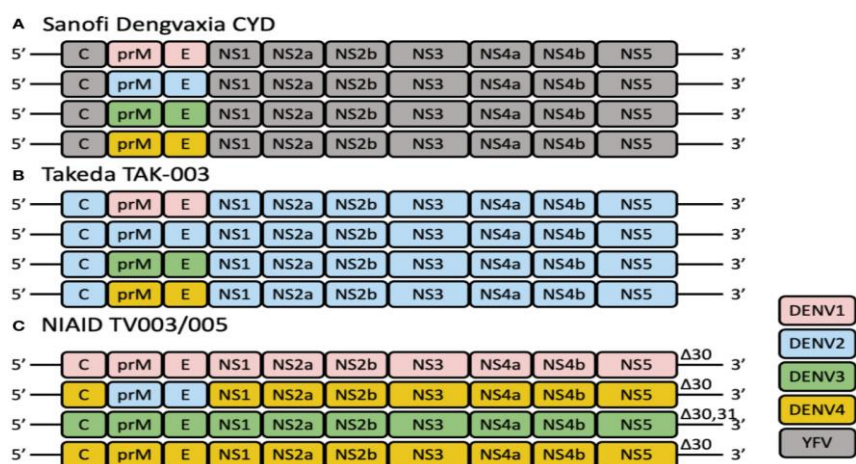


## วัคซีนเดงกี

วีระชัย วัฒนวิโรเดช

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การสร้างวัคซีนเดงกีเกิดขึ้นมาแล้วไม่ต่ำกว่า 50 ปี สัมลูกคูกกลานกันมาตลอด เนื่องจากการที่ไวรัสเดงกีมีถึง 4 ชนิด ต้องผลิตและบรรจุในหลอดเดียวกัน เมื่ออยู่รวมกันบางสายพันธุ์ก็กดความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของกันและกันได้ ต้องมีปริมาณแอนติเจนที่เหมาะสมจึงจะทำให้ร่างกายของผู้รับวัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีครบทั้ง 4 สายพันธุ์ ผิดกับไวรัสซิก้า (Zika virus) ที่อยู่ในสกุล Flavivirus เช่นเดียวกับไวรัสเดงกี แต่มีเพียง serotype เดียว ผู้ติดเชื้อจึงเกิดภูมิคุ้มกันที่สูงและน่าจะเป็นครั้งเดียวตลอดชีวิต วัคซีนเดงกีที่ผลิตขึ้นครบ 4 สายพันธุ์และเคยนำมาทดสอบฉีดในมนุษย์ในประเทศไทยมีอย่างน้อย 4 ชนิด บางชนิดไม่ได้ผลที่ตีพอและงดการพัฒนาต่อไปได้แก่ วัคซีนเดงกีของ Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) ที่ร่วมกับบริษัท Glaxo Smith Kline ที่นำเชื้อไวรัสทั้ง 4 สายพันธุ์มาทำให้อ่อนฤทธิ์ลงแล้วบรรจุในหลอดเดียวกัน พบว่าวัคซีนนี้สามารถสร้างภูมิคุ้มกันครบทั้ง 4 สายพันธุ์ ในเด็กอายุ 12-15 เดือน เพียงร้อยละ 53.6 และเมื่อทดสอบการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์ (cell mediated immunity) กลับพบว่ากระตุ้นได้ไม่ดี<sup>1-4</sup> วัคซีนเดงกีที่มีการพัฒนาต่อและได้จำหน่ายแล้วมี 2 ชนิด คือวัคซีนของบริษัท sanofi pasteur ชื่อทางการค้าว่า Dengvaxia<sup>TM</sup> และวัคซีนของบริษัท Takeda ชื่อทางการค้าว่า Qdenga<sup>TM</sup> นอกจากนี้ยังมีวัคซีนอีกชนิดที่เชื่อว่าน่าจะนำมาจำหน่ายได้ในอีกไม่เกิน 5 ปีข้างหน้าเป็นของบริษัท Merck วัคซีนทั้ง 3 ชนิดนี้มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1 และมีรายละเอียดดังนี้



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของวัคซีน Dengvaxia<sup>TM</sup>, Qdenga<sup>TM</sup> และ TV003

1. วัคซีน Dengvaxia™ (หรือ CYD) ของบริษัท sanofi pasteur สร้างขึ้น โดยการตัดต่อยีนส์เกิดเป็นไวรัสวัคซีนลูกผสม กล่าวคือนำไวรัสไข้เหลือง (yellow fever virus) มาตัดส่วน prM และ envelope (E) ออก และนำส่วนเดียวกันที่ตัดออกของไวรัสเดงกีสายพันธุ์ 1, 2, 3 และ 4 มาเชื่อมต่อแทน เรียกว่าวัคซีนลูกผสม (chimeric vaccine) วัคซีนนี้มียีนส์ของไวรัสไข้เหลืองเป็นส่วนใหญ่ (backbone) จึงเรียกได้ว่าเป็น dengue-yellow fever chimeric virus แนะนำให้ฉีด 3 โด๊ส ห่างกัน 6 เดือน (0, 6, 12 เดือน) เข้าทางใต้ผิวหนังในผู้ที่อายุระหว่าง 6-45 ปี

2. วัคซีน Qdenga™ (TVD หรือ TAK003) ของบริษัท Takeda สร้างขึ้น โดยการตัดต่อยีนส์เช่นกัน เพียงแต่ใช้ไวรัสเดงกีสายพันธุ์ 2 (DEN2) เป็น backbone แล้วตัดส่วน prM และ E ของ DEN2 ออก นำส่วนเดียวกันที่ตัดออกของ DEN1, DEN3 และ DEN4 มาเชื่อมต่อ เรียกเป็น dengue-dengue2 chimeric virus vaccine จากลักษณะ โครงสร้างจึงน่าจะทำให้ผู้รับวัคซีนตอบสนองต่อ DEN2 เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีที่สุด แนะนำให้ฉีด 2 โด๊ส ห่างกัน 3 เดือน (0, 3 เดือน) ให้ทางใต้ผิวหนัง ในผู้ที่อายุระหว่าง 4-60 ปี

3. วัคซีน TV003 ของบริษัท Merck สร้างขึ้น โดยการนำไวรัสเดงกี 1, 2, 3 และ 4 มาทำให้อ่อนฤทธิ์โดยตรง ส่วนเดงกี 2 เป็นไวรัสลูกผสม โดยมี DEN4 เป็น backbone ตัดส่วน prM และ E ออก นำส่วนเดียวกันของ DEN2 มาเชื่อมต่อแทน วัคซีนนี้สร้างโดย Dr. Steve Whitehead ซึ่งทำงานอยู่ที่ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ของประเทศสหรัฐอเมริกา เริ่มแรกสร้างขึ้นเป็นสองสูตรคือ TV003 และ TV005 โดย TV005 จะเหมือนกับ TV003 ทุกประการ ยกเว้นมีปริมาณแอนติเจนของ DEN4 เป็น 10 เท่าทดสอบการฉีดในกลุ่มคนกลุ่มเล็กพบว่า TV003 กระตุ้นให้ผู้รับวัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าอีกสูตร ต่อมาบริษัท Butantan ของประเทศบราซิลและบริษัท Merck ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ซื้อลิขสิทธิ์ TV003 ไปผลิตและจำหน่าย เบื้องต้นเชื่อว่าฉีดเพียงเข็มเดียวก็พอ

### ข้อมูลการศึกษาของวัคซีนเดงกีทั้ง 3 ชนิด ที่สำคัญมีดังนี้

1. วัคซีน CYD (Dengvaxia™) จากข้อมูลการศึกษาแบบ meta-analysis ของวัคซีนนี้ ในเด็กอายุ 2-17 ปี พบว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิผล (efficacy) โดยรวมร้อยละ 60 มีประสิทธิผลในการป้องกันโรคที่เกิดจาก DEN1, 2, 3 และ 4 เป็นร้อยละ 51, 34, 75 และ 77 ตามลำดับ<sup>6</sup> ภายหลังจากจำหน่ายมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าเด็กที่ไม่เคยติดเชื้อเดงกีมาก่อนหลังรับวัคซีนนี้ประมาณ 2-3 ปี อาจพบว่าเพิ่มโอกาสการเกิดโรคที่รุนแรงขึ้นเมื่อรับเชื้อและเกิดเป็นโรค<sup>7</sup> ทำให้องค์การอนามัยโลกออกคำแนะนำว่าเด็กที่จะรับวัคซีนนี้ต้องมีหลักฐานการติดเชื้อมาก่อน ถ้าไม่มีต้องเจาะเลือดตรวจดูภูมิคุ้มกันเพื่อแสดงว่าเคยติดเชื้อมาก่อนจึงจะสามารถรับวัคซีนนี้ ปัญหาคือยังไม่มีชุดทดสอบที่ไวพอในการตรวจระดับภูมิคุ้มกันที่ต่ำ ๆ จึงทำให้ชุดทดสอบที่มีอยู่ตรวจแล้วก็จะได้ผลลบ เด็กผู้นั้นก็ไม่สามารถรับวัคซีนนี้อยู่ดี วัคซีนนี้จึงใช้ในผู้ใหญ่ในประเทศที่มีโรคเดงกีระบาดมากกว่า คาดว่าวัคซีนนี้จะยกเลิกการผลิตและจำหน่ายในอนาคต

2. วัคซีน TAK003 (Qdenga™) จากการศึกษาระยะที่ 3 ของวัคซีนนี้ ในอาสาสมัครมากกว่า 20,000 คนอายุระหว่าง 4-16 ปี พบว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิผลในการป้องกันโดยรวม ร้อยละ 80.2 (95%CI 73.3-85.3%)

เมื่อครบ 1 ปี หลังฉีดวัคซีนโดสที่สอง<sup>9</sup> ป้องกันโรคไข้เลือดออก (dengue hemorrhagic fever) ร้อยละ 85.9 (95%CI 82.6-94.7%) และป้องกันโรคเดงกีที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 90.4 (95%CI 82.6-94.7%) ติดตามครบ 18 เดือนภายหลังฉีดวัคซีนโดสที่สอง<sup>9</sup> และเมื่อติดตามจนครบ 4.5 ปี ยังป้องกันโรคเดงกีที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 84.1 (95%CI 77.8-88.6%)<sup>10</sup> เมื่อดูประสิทธิภาพของวัคซีนต่อไวรัสแต่ละสายพันธุ์ พบว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพต่อ DEN2 ดีที่สุด รองลงมาเป็น DEN1 ส่วน DEN3 และ DEN4 ยังไม่ทราบประสิทธิภาพที่แท้จริง เนื่องจากระหว่างที่ทำการศึกษาไวรัสทั้งสองสายพันธุ์หลังไม่มีการระบาดทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มากพอที่จะวิเคราะห์ได้แม่นยำ<sup>8-10</sup> (ตารางที่ 1) กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย วางแผนที่จะศึกษาต่อ เพื่อให้ทราบข้อมูลนี้ในจังหวัดนครพนมและอยุธยา

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของวัคซีน (vaccine efficacy) TAK003 ในการป้องกันโรคติดเชื้อเดงกีแยกตามสายพันธุ์ ต่าง ๆ เทียบกับยาหลอกภายหลังฉีดครบ 2 โดสที่ 18 เดือน และที่ 4.5 ปี (คัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิง 9 และ 10)

	ยาหลอก n = 6687	วัคซีน TAK003 n = 13,380	ประสิทธิภาพ (ร้อยละ)
<b>ภายหลังฉีดครบ 2 เข็ม ที่ 18 เดือน</b>			
DEN 1	62	38	69.8
DEN 2	80	8	95.1
DEN 3	60	63	48.9
DEN 4	5	5	51.0
<b>ภายหลังฉีดครบ 2 เข็ม ที่ 4.5 ปี</b>			
DEN 1	230	222	52.3
DEN 2	193	68	82.8
DEN 3	113	132	42.6
DEN 4	23	24	48.3

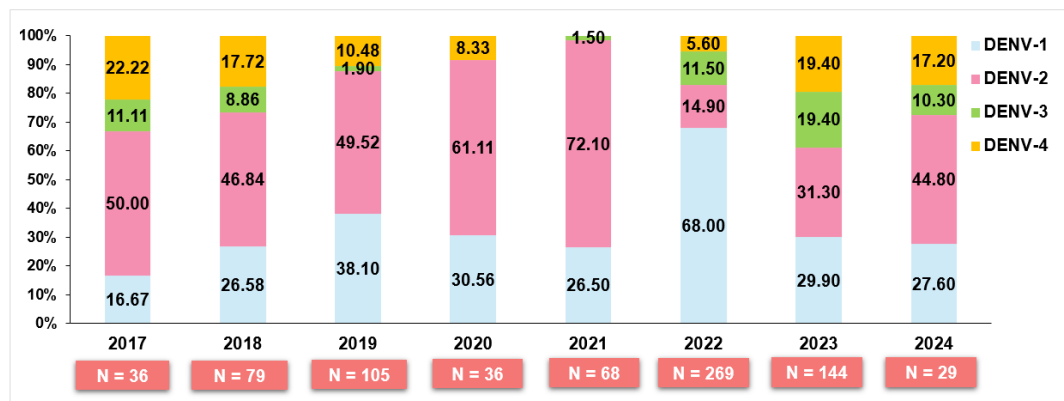
จากการติดตามผู้รับวัคซีนนี้ 4.5 ปี ไม่พบเหตุการณ์ที่ผู้รับวัคซีนที่ไม่เคยติดเชื้อเดงกีมาก่อนการรับวัคซีนจะเกิดโรคที่รุนแรงขึ้นเหมือนอย่างที่เกิดกับวัคซีน Dengvaxia<sup>TM</sup> ทำให้ไม่ต้องทราบประวัติการติดเชื้อมาก่อนและไม่ต้องเจาะเลือดตรวจภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเดงกีก่อนการฉีดวัคซีน วัคซีนนี้มีผลข้างเคียงหลังการฉีดไม่มาก ก่อนข้างปลอดภัยจากการศึกษาการฉีดวัคซีนในผู้ใหญ่อายุ 16-60 ปี พบว่าตอบสนองไม่ด้อยไปกว่าในเด็กทำให้วัคซีนนี้แนะนำให้ฉีดได้อายุระหว่าง 4-60 ปี<sup>11</sup>

3. วัคซีน TV003 จากการศึกษาที่ประเทศบราซิล วัคซีนนี้มีประสิทธิภาพโดยรวมร้อยละ 79.6<sup>12</sup> ภายหลังการฉีดวัคซีน 1 เข็ม ในประชาชนทั่วไปทั้งเด็กและผู้ใหญ่ โดยมีประสิทธิภาพดีต่อ DEN1 ส่วน DEN2 ถ้าผู้รับวัคซีนไม่เคยติดเชื้อเดงกีมาก่อน พบมีประสิทธิผลร้อยละ 57.9<sup>12</sup> และยังไม่ทราบประสิทธิภาพ

ต่อ DEN3 และ DEN4 เนื่องจากระหว่างที่ทำการศึกษาไวรัสทั้งสองไม่มีการระบาดในประเทศบราซิล จึงยังไม่ทราบประสิทธิภาพที่แท้จริง ข้อน่าสังเกตของวัคซีนนี้คือผู้รับวัคซีนอาจพบมีผื่นตามร่างกายได้ร้อยละ 70 แม้ผื่นที่พบส่วนใหญ่จะมีอาการเพียงเล็กน้อยและหายไปตัวเอง

### ข้อนำรู้เกี่ยวกับโรคเดงกีและวัคซีนเดงกี

- วัคซีนเดงกีทั้ง 3 ชนิด เป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลง ดังนั้นจะต้องฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เท่านั้น การฉีดผิดเข้าลึกเกินไปถึงชั้นกล้ามเนื้ออาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่มากและห้ามใช้ฉีดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ฉายรังสี และห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์
- ผู้ที่เพิ่งหายป่วยจากโรคติดเชื้อเดงกีถ้าประสงค์จะรับวัคซีน Qdenga™ ต้องรอจนครบ 6 เดือนก่อน เนื่องจากหลังป่วยใหม่ ๆ จะมีแอนติบอดีระดับสูงสามารถทำลายไวรัสในวัคซีน ฉีดแล้วอาจไม่ได้ผล
- เนื่องจากไวรัสเดงกีสายพันธุ์ 2 และ 1 เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงที่สุดในประเทศไทย<sup>13</sup> ดังนั้นวัคซีนที่มีประสิทธิภาพที่ดีต่อ DEN2 และ DEN1 อาจจำเป็นมากที่สุดสำหรับคนไทย (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 สายพันธุ์ของไวรัสเดงกีที่เป็นสาเหตุการเกิดโรครุนแรงหรือเสียชีวิตในปัจจุบัน (ข้อมูล 6 เดือนแรก) และที่ย้อนหลังไป 7 ปี พบ DEN2 เป็นสาเหตุมากที่สุด รองลงมาเป็น DEN1

-เนื่องจากผู้ป่วยเดงกีผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตอาจไม่ได้เกิดจากภาวะช็อกเหมือนในเด็ก แต่เกิดจากโรคประจำตัวที่มีอยู่ร่วมด้วย พบว่าผู้เป็นเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคความดันโลหิตสูง มีความเสี่ยงสูงขึ้นเป็น 4.4, 2.8, และ 2.2 เท่า ของการเกิดโรครุนแรงหรือเสียชีวิตเมื่อเทียบกับคนที่ไม่มีโรคประจำตัว

สูตรวัคซีนเดงกีที่ใช้อยู่ในมนุษย์ยังมีแบบเดียว คือ เป็นแบบเชื้อมีชีวิตที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลง การฉีดให้ผู้สนใจต้องยึดตามคำแนะนำของสมาคมโรคติดเชื้อ สมาคมโรคติดเชื้อในเด็ก และปฏิบัติตามข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

## เอกสารอ้างอิง

1. Simasathien S, Thomas SJ, Watanaveeradej V, Nisalak A, Baerberousse C, Innis B, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent live- attenuated dengue vaccine in flavivirus naïve children. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:426-33.
2. Watanaveeradej V, Simasathien S, Nisalak A, Endy TP, Jarman RG, Innis BL, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus-naive infants. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85:341-51.
3. Watanaveeradej V, Gibbons RV, Simasathien S, Nisalak A, Jarman RG, Kerdpanich A, et al. Safety and immunogenicity of a rederived, live-attenuated dengue virus vaccine in healthy adults living in Thailand: a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91:119-28.
4. Moris P, Bauer KM, Currier JR, Friberg H, Eckels KH, Esquilin IO, et al. Cell-mediated immune responses to different formulations of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate in subjects living in dengue endemic and non-endemic regions. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:2090-105.
5. Pintado Silva J, Fenutria R, Bernal-Rubio D, Sanchez-Martin I, Hunziker A, Chebishev E, et al. The dengue virus 4 component of NIAID's tetravalent TV003 vaccine drives its innate immune signature. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022;247:2201-12.
6. Rosa BR, Ledo Alves da Cunha AJ , de Andrade Medronho R. Efficacy, immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children aged 2 -17 years: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e019368.
7. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med.* 2018;379:327-40.
8. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019;381:2009-19.
9. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1423-33.

10. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12:e257-e270.
11. LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, Medina EL, Moreira ED Jr, Nordio F, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines*. 2023;8:75.
12. Butantan's dengue vaccine has 79.6% efficacy, partial results from 2-year follow-up. [Cited 26 Jun 2024]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan%27s-dengue-vaccine-has-79.6-efficacy-partial-results-from-2-year-follow-up-show>
13. กองโรคติดต่อหน้าโดยแมลง. รวมสถานการณ์โรคติดต่อหน้าโดยแมลงย้อนหลัง. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. [Cited 26 Jun 2024]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/dvb/>