

คำแนะนำจากที่ประชุมผู้เชี่ยวชาญด้านวัคซีนไข้เลือดออก ซึ่งประกอบด้วยตัวแทนสมาคมโรคติดเชื้อ  
ในเด็กแห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย กรมควบคุมโรคสำนักงานคณะกรรมการ  
อาหารและยา ศูนย์วิจัยและพัฒนาวัคซีนมหาวิทยาลัยมหิดล ศูนย์วัคซีนมหาวิทยาลัยมหิดล

ในวันที่ 7 ธันวาคม 2560

การประชุมในวันนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาข้อมูลใหม่ที่ได้รับการเผยแพร่เบื้องต้น จากโครงการวิจัย  
โดยผู้ผลิตวัคซีนไข้เลือดออก ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการใช้วัคซีนไข้เลือดออกให้มีความปลอดภัยและเหมาะสม  
จากการร่วมพิจารณาข้อมูลโดยละเอียด ที่ประชุมมีข้อสรุปเพื่อเป็นแนวทางให้แก่แพทย์ในเวชปฏิบัติที่จะต้อง  
ใช้วัคซีนนี้ดังต่อไปนี้

**1. ข้อมูลใหม่เกี่ยวกับวัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia ที่ผลิตโดยบริษัทซาโนไฟฟาสเตอร์ มีเนื้อหา  
อย่างไรบ้าง**

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (Phase 3 clinical trial) ในอาสาสมัครที่อายุ 9-16 ปี ใน 5 ประเทศ  
ในเอเชียจำนวนกว่า 10,000 ราย (การศึกษา CYD14) และ 5 ประเทศในละตินอเมริกาจำนวนกว่า 20,000  
ราย (การศึกษา CYD 15) พบว่าการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มอาสาสมัครส่วนน้อยประมาณ 4,000 รายที่มีการ  
ตรวจเลือดว่ามีการติดเชื้อก่อนการฉีดวัคซีนหรือไม่ (ตรวจโดยการใช้วิธี 50% plaque reduction  
neutralization assay: PRNT50) พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในผู้ที่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนที่  
จะได้รับวัคซีนร้อยละ 82 แต่ประสิทธิภาพในผู้ที่ไม่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนมีเพียงร้อยละ 52

เพื่อศึกษาผลกระทบของการติดเชื้อก่อนการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ผู้ผลิตจึงได้  
ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยสุ่มตัวอย่างเลือดมาจากอาสาสมัครที่อาจไม่ได้มีการเก็บเลือดก่อนฉีดวัคซีน แต่มีการ  
เก็บในเดือนที่ 13 (ซึ่งเป็นเวลาที่ฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มแล้ว) จากการศึกษา phase 3 (CYD14+CYD15) และใน  
phase 2b (CYD23/57) ประมาณ 3,300 ราย โดยนำเลือดดังกล่าวมาตรวจหา anti-NS1 antibody ซึ่งเป็น  
วิธีการตรวจแบบใหม่ที่พัฒนาโดยทีมวิจัยจากมหาวิทยาลัย Pittsburgh, USA เนื่องจากวัคซีนนี้เป็น chimeric  
yellow fever vaccine backbone จึงไม่มี NS-1 antigen ของไวรัสเด็งกี ดังนั้นผลตรวจที่เป็นบวก (คือ  $\geq 9$   
EU/ml) หมายถึงการเคยมีการติดเชื้อตามธรรมชาติไม่ได้เกิดจากการฉีดวัคซีน ซึ่งเมื่อนำผล anti-NS1

antibody มาเทียบกับการตรวจโดยใช้ PRNT50 พบว่าจะมีโอกาสเกิด false negative ได้เพียงร้อยละ 5 แต่มีโอกาสเกิด false positive ได้ประมาณร้อยละ 30

จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ผลการตรวจ anti-NS1 antibody ในเดือนที่ 13 มาปรับร่วมกับปัจจัยอื่น เพื่อคาดเดาว่า อาสาสมัครน่าจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อนได้รับวัคซีนหรือไม่ พบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกและการป่วยไข้เลือดออกรุนแรงในอาสาสมัครอายุ 9-16 ปีที่ เคยมีการติดเชื้อมาก่อนใกล้เคียงกับการวิเคราะห์ข้อมูลเดิมซึ่งวิเคราะห์โดยใช้การตรวจ PRNT50 แต่ในอาสาสมัครที่ไม่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนพบว่า เมื่อฉีดวัคซีนแล้วมีความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกมากขึ้น 1.4 เท่า (HR=1.412, 95%CI=0.743-2.682,  $p=0.287$ ) และเสี่ยงต่อการเป็นไข้เลือดออกแบบรุนแรง (ซึ่งครอบคลุม DHF ทุก grade และ severe criteria อื่นๆ) มากขึ้น 2.4 เท่า (HR=2.435 95%CI=0.472-12.559,  $p=0.263$ ) เมื่อเทียบกับการฉีดยาหลอก ซึ่งผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมนี้พบว่า ผู้ป่วยที่เป็น severe dengue นั้นเป็น DHF grade I และ II ทั้งหมด เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบในอาสาสมัครที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนและได้รับวัคซีนเทียบกับผู้ที่ได้ยาหลอกพบว่า ความเสี่ยงที่จะนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกที่เพิ่มขึ้น เริ่มเกิดขึ้นหลังเดือนที่ 30 ของการเริ่มฉีดวัคซีน

## 2. ผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนแต่ได้รับวัคซีนและภายหลังต้องนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกมีความรุนแรงมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีนหรือไม่

จากการวิเคราะห์ข้อมูลของอาสาสมัครรวมทั้ง 3 การศึกษา มากกว่า 30,000 ราย พบว่าผู้ที่นอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนหรือได้รับยาหลอก มีความรุนแรงของโรคไม่แตกต่างกัน ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการตรวจ anti-NS1 antibody มีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกค่อนข้างน้อย ซึ่งไม่เห็นความแตกต่างของความรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

## 3. ความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกจากวัคซีนคุ้มกับประโยชน์ของวัคซีนไหม

เมื่อนำมาคำนวณโอกาสที่จะเกิดโรคจากการศึกษาสรุป risk/benefit ในภาพรวมได้ดังนี้ คือ

- ในผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อน (seropositive) 1,000 คน เมื่อฉีดวัคซีนจะป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกได้ 15 คนและป้องกันไข้เลือดออกรุนแรง (ซึ่งหมายถึง DHF grade I, II, III, IV, และ severe dengue อื่นๆ) ได้ 4 คน ในเวลา 5 ปี

- ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน (seronegative) 1,000 คน เมื่อฉีดวัคซีนจะทำให้มีโอกาสมุ่งเพิ่มการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก 5 คนและเพิ่มการเป็นไข้เลือดออกรุนแรง (ซึ่งหมายถึง DHF grade I, II, III, IV, และ severe dengue อื่นๆ) 2 คน ในเวลา 5 ปี

#### 4. ในเวชปฏิบัติสมควรตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีนเพื่อดูว่าเคยติดเชื้อมาก่อนหรือไม่

จากการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมา ใช้ PRNT50 (ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐาน ผลบวกคือไตเตอร์  $\geq 1:10$  ต่ออย่างน้อย 1 serotype) และ anti-NS1 antibody (ที่พัฒนาขึ้นมาใหม่) ทั้ง PRNT และ anti-NS1 antibody เป็นการตรวจที่ไม่มีในเวชปฏิบัติ ส่วนการตรวจที่มีใช้ทั่วไปเพื่อการวินิจฉัยนั้น ส่วนใหญ่ใช้ ELISA IgG ซึ่งมักไม่มีความไวเพียงพอในกรณีที่ติดเชื้อมานานแล้วจนมีไตเตอร์ต่ำ หากตรวจ ELISA ได้ผลบวก อาจช่วยบอกได้ว่าน่าจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อน แต่ถ้าได้ผลลบจะไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าเคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ และยังไม่มียังข้อมูลการศึกษาว่าชุดตรวจที่มีใช้ในเวชปฏิบัติในปัจจุบันชนิดใดมีความแม่นยำเพียงใดเมื่อเทียบกับ PRNT50 ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ทำการตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีนหากไม่มีชุดตรวจที่เหมาะสม และหากจะตรวจโดยการให้ ELISA ก่อนฉีดวัคซีน ควรอธิบายการแปลผลก่อนเสมอ นอกจากนี้ ควรซักประวัติการเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนเสมอ เพื่อเป็นข้อมูลในการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงต่อไป

#### 5. หากไม่ตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีนจะประเมินความเสี่ยงของผู้รับวัคซีนได้อย่างไรและควรจะแนะนำให้ฉีดวัคซีนหรือไม่

จากข้อมูลที่มีการตีพิมพ์ ของการศึกษา phase 3 ในภาพรวม โดยไม่คำนึงถึง serostatus ก่อนฉีด เพราะไม่มีการตรวจเลือดก่อนฉีดเป็นส่วนใหญ่ พบว่าในกลุ่มประชากรอายุ 9-16 ปี วัคซีนสามารถลดไข้เลือดออกที่มีอาการ (symptomatic virologically confirmed dengue) ได้ร้อยละ 65.6 (95% CI: 60.7–69.9) ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก (hospitalized virologically confirmed dengue) ได้ร้อยละ 80.8 (95% CI: 70.1–87.7) และป้องกันไข้เลือดออกรุนแรง (severe dengue) ตาม IDMC definition ได้

ร้อยละ 93.2 (95% CI: 77.3–98.0) และจากการติดตามจนถึง 5 ปี อัตราการนอนโรงพยาบาลและเกิด severe dengue ในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนยังน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างต่อเนื่อง

แต่จากผลการศึกษาใหม่ที่เพิ่มเติมนี้ ทำให้เห็นความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ในกลุ่มย่อยที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนฉีดวัคซีน ซึ่งจะมีสัดส่วนน้อยในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูงและในผู้ใหญ่เพราะมักเคยมีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว จึงควรมีการให้คำแนะนำถึงประโยชน์และความเสี่ยงของวัคซีนให้ชัดเจนก่อนตัดสินใจฉีดวัคซีนทุกครั้ง ยกตัวอย่างเช่น ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ (seroprevalence) ในกลุ่มผู้ที่จะฉีดวัคซีนสูง เช่นที่ทำการศึกษาที่ราชบุรีโดยใช้ PRNT50 พบ seroprevalence ประมาณ 80% ในเด็กอายุ 9 ปี ดังนั้นหากฉีดในเด็กกลุ่มนี้ 1,000 คนโดยไม่ได้ตรวจเลือดและติดตามไป 5 ปี จะมีโอกาสที่จะเป็นผู้ที่มีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว 800 คนทำให้ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกได้ประมาณ 12 รายและมีโอกาสที่จะเป็นผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน 200 ราย ซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกเพิ่มขึ้น 1 รายเป็นต้น แม้การคำนวณประโยชน์ของการป้องกันจะมีค่าที่สูงกว่าความเสี่ยง แต่ผู้ที่จะรับวัคซีนต้องเข้าใจและยอมรับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นด้วย ในพื้นที่ที่มีอัตราการเกิดโรคต่ำประโยชน์จะลดลงเมื่อเทียบกับความเสี่ยง แต่ถ้าเป็นกลุ่มที่น่าจะมีอัตราการติดเชื้อมาก่อนแล้วสูง โดยเฉพาะผู้ใหญ่ซึ่งพบอัตราการติดเชื้อมาก่อนแล้วมากกว่า 90% ในทุกการศึกษาที่ใช้ PRNT50 ย่อมจะมีสัดส่วนของประโยชน์ป้องกันโรคที่มากกว่าความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้น

ในประเทศไทยการศึกษา seroprevalence ยังไม่ครอบคลุมทุกพื้นที่ การศึกษา seroprevalence โดยใช้การตรวจแบบ ELISA IgG/IgM อาจทำให้ได้ผลต่ำกว่าความเป็นจริง แต่การศึกษาที่ใช้ PRNT50 มีน้อยมาก ยกตัวอย่างเปรียบเทียบการศึกษากลุ่มประชากรที่ใกล้เคียงกันโดยใช้วิธีตรวจที่ต่างกัน เช่น การศึกษาในผู้ใหญ่ในบุคคลากรทางการแพทย์ที่สถาบันสุขภาพเด็กฯ อายุ 21-30 ปี พบ PRNT50 positive ประมาณ 90% แต่การศึกษาโดยในผู้ที่อายุ 17-29 ปี ในกรุงเทพและชลบุรี พบ ELISA IgG positive 64% กลุ่มผู้สูงอายุมากขึ้นจะมีโอกาสพบ seropositive มากขึ้น ในขณะนี้กระทรวงสาธารณสุขและสถาบันวัคซีนแห่งชาติกำลังดำเนินการศึกษา seroprevalence ในกลุ่มอายุต่างๆ ทั่วประเทศ คาดว่าจะได้ผลเร็วๆ นี้

แพทย์อาจคาดเดา seroprevalence จากความชุกของโรคไข้เลือดออกในแต่ละพื้นที่ ซึ่งสามารถหาข้อมูลได้จากเว็บไซต์ของ สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง แต่ข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลทางอ้อมที่จะมาสะท้อนถึง seroprevalence และความแม่นยำขึ้นอยู่กับความเข้มแข็งของระบบการรายงานจากพื้นที่ด้วย

## 6. ในผู้ที่เคยฉีดวัคซีนมาก่อนแต่ยังฉีดไม่ครบ 3 เข็ม ควรแนะนำให้ฉีดต่อจนครบหรือไม่

ผู้ที่เคยฉีดวัคซีนมาแล้วยังไม่ครบ ควรถามประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกในอดีต หากเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนแล้วก็ฉีดต่อไปได้จนครบ แต่ถ้าไม่มีประวัติเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนหรือไม่ทราบประวัติการเป็นไข้เลือดออก ควรได้รับข้อมูลเพื่อพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงหากฉีดครบ 3 เข็มก่อนตัดสินใจว่าจะฉีดต่อจนครบหรือไม่ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลในเรื่องประโยชน์และความเสี่ยงหากฉีดไม่ครบ 3 เข็ม

## 7. วัคซีนนี้ มีรายงานทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงได้หรือไม่ นอกเหนือจากปัญหาที่กล่าวถึงในข้างต้น

จากรายงานการใช้วัคซีน ทั้งในช่วงที่อยู่ในการศึกษาในการศึกษาวิจัยในระยะที่ 1-3 และที่ใช้แล้วมากกว่า 1 ล้านโดส ในประเทศฟิลิปปินส์ และเม็กซิโก รวมถึงอีกกว่าหมื่นโดส ที่ใช้ในประเทศไทย ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง หรือเห็นความคาดหมายเพิ่มเติม มีรายงานเด็กเสียชีวิต 3 รายในประเทศฟิลิปปินส์ หลังจากฉีดวัคซีนนี้ ไม่นานนัก ซึ่งผู้เชี่ยวชาญของฟิลิปปินส์ ได้ทบทวนและให้ความเห็นว่า ไม่มีความเกี่ยวข้องกับวัคซีน โดยเสียชีวิตจาก โรคหัวใจ มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ pontine hemorrhage

## 8. ควรให้คำแนะนำผู้ป่วยเพิ่มเติมอย่างไร

การป้องกันไข้เลือดออกสามารถทำได้หลายวิธีร่วมกัน ได้แก่การป้องกันยุงกัดกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงรวมทั้งการใช้วัคซีน วัคซีน Dengvaxia<sup>®</sup> ยังไม่สามารถป้องกันโรคได้อย่างสมบูรณ์ แม้จะฉีดวัคซีนครบแล้วก็ยังสามารถเป็นโรคได้ ดังนั้นหากมีอาการสงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก จะต้องรีบมาพบแพทย์ไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนมาก่อนหรือไม่ก็ตาม

## เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

1. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet 2012;380:1559-67.

2. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomized, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384: 1358-65.
3. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372:113-23.
4. L'Azou M, Moureau A, Sarti E, et al. Symptomatic dengue in children in 10 Asian and Latin American countries. *N Engl J Med* 2016;374:1155-66.
5. Vandepitte WP, Chaweethamawat A, Yoksan S. The seroprevalence of neutralizing antibody against dengue virus in healthcare workers. In: Proceedings of the Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, Thailand, December 6-8, 2017.
6. Udomchaisakul P, Tepsumethanon, Uraiwong K, et al. Dengue IgG seroprevalence among healthy adults in Thailand. In: Proceedings of the 7th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Beijing, China, October 12-15, 2014.