

## คำแนะนำเพื่อเป็นแนวทางในเวชปฏิบัติการใช้วัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia™

โดยสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

วันที่ 26 ธันวาคม 2560

.....

วัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia™ ผลิตโดยบริษัท ซาโนฟิ ปาสเตอร์ เป็นวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต ผลิตจากไวรัสลูกผสมระหว่างเชื้อ yellow fever (YF) สายพันธุ์ 17D กับไวรัส dengue สายพันธุ์ 1,2,3,4 โดยเอาเฉพาะยีนส่วน prM และ envelope gene ของไวรัส dengue มาใส่ในไวรัส YF 17D เพาะเลี้ยงใน vero cell ได้รับการขึ้นทะเบียนและจำหน่ายในประเทศไทยมาตั้งแต่เดือน มกราคม 2560 โดยแนะนำให้ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่อายุ 9-45 ปี เป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัย แต่มีประสิทธิภาพของวัคซีนไม่สมบูรณ์ สามารถป้องกันโรคได้ประมาณร้อยละ 65 ซึ่งหมายถึงผู้ที่ฉีดวัคซีนแล้ว ยังสามารถเป็นโรคติดเชื้อได้

เนื่องจากมีข้อมูลใหม่จากการศึกษาวิจัยและประกาศโดยบริษัท ซาโนฟิ ปาสเตอร์เมื่อวันที่ 29 พฤศจิกายน 2560 ซึ่งทำให้เกิดความสับสนในเวชปฏิบัติ ดังนั้นสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย จึงได้ออกคำแนะนำเบื้องต้นไปเมื่อวันที่ 7 ธันวาคม 2560 ขณะนี้ ได้มีคำแนะนำเพิ่มเติมจากองค์การอนามัยโลกเมื่อวันที่ 22 ธันวาคม 2560 ดังนั้นทั้งสองสมาคมจึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากการวิจัยและปรับปรุงคำแนะนำให้สมบูรณ์มากขึ้น ดังต่อไปนี้

### 1. ข้อมูลใหม่เกี่ยวกับวัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia ที่เปิดเผยมาในปี 2017 มีเนื้อหาอย่างไรบ้าง

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (Phase 3 clinical trial) ในอาสาสมัครที่อายุ 2-16 ปี ใน 5 ประเทศในเอเชียจำนวนกว่า 10,000 ราย (การศึกษา CYD14) และ 5 ประเทศในละตินอเมริกาจำนวนกว่า 20,000 ราย (การศึกษา CYD 15) พบว่าการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มอาสาสมัครส่วนน้อยประมาณ 4,000 รายจากอาสาสมัครทั้งหมด 30,000 ราย ที่มีการตรวจเลือดว่ามีการติดเชื้อก่อนการฉีดวัคซีนหรือไม่ (ตรวจโดยใช้วิธี 50% plaque reduction neutralization assay: PRNT50) พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรค ในผู้ที่อายุ 9-16 ปี ในผู้ที่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนที่จะได้รับวัคซีนร้อยละ 82 แต่ประสิทธิภาพในผู้ที่ไม่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนพบว่าได้ผลเพียงร้อยละ 52

เพื่อศึกษาผลกระทบของการติดเชื้อก่อนการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกให้ชัดเจนยิ่งขึ้น ผู้ผลิตจึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยสุ่มตัวอย่างเลือดมาจากอาสาสมัครที่อาจไม่ได้มีการเก็บเลือดก่อนฉีดวัคซีน แต่มีการเก็บตัวอย่างเลือดในเดือนที่ 13 (ซึ่งเป็นเวลาที่ฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มแล้ว) จากการศึกษา phase 3 (CYD14+CYD15) และใน phase 2b (CYD23/57) มีการเก็บเลือดเพิ่มเติมเป็นจำนวนประมาณ 3,300 ราย และอาสาสมัคร ที่ป่วยด้วยไข้เลือดออกขณะร่วมโครงการทั้งหมด โดยนำเลือดดังกล่าวมาตรวจหา anti-NS1 antibody ซึ่งเป็นวิธีการตรวจแบบใหม่ที่พัฒนาโดยทีมนักวิจัยจากมหาวิทยาลัย Pittsburgh, USA เนื่องจากวัคซีนนี้เป็น Chimerix yellow fever vaccine backbone จึงไม่มี NS-1 antigen ของไวรัสเด็งกี ดังนั้นผลตรวจที่เป็นบวก (คือ  $\geq 9$  EU/ml) หมายถึงการที่เคยมีการติดเชื้อไวรัสเด็งกีตามธรรมชาติโดยไม่ได้เกิดจากการฉีดวัคซีน ซึ่งเมื่อนำผล anti-NS1 antibody มาเทียบกับการตรวจโดยใช้ PRNT50 ที่เป็นมาตรฐาน พบว่าจะมีโอกาสเกิด false negative ได้เพียงร้อยละ 5 แต่มีโอกาสเกิด false positive ได้ประมาณร้อยละ 30

จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ผลการตรวจ anti-NS1 antibody ในเดือนที่ 13 มาปรับร่วมกับปัจจัยอื่น เพื่อคาดเดาว่า อาสาสมัครน่าจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อนได้รับวัคซีนหรือไม่ ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก (Hospitalized Virologically Confirmed Dengue; VCD) และการป่วยไข้เลือดออกรุนแรง (Severe Dengue) ในอาสาสมัครอายุ 9-16 ปีที่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนใกล้เคียงกับการวิเคราะห์ข้อมูลเดิมซึ่งวิเคราะห์โดยใช้การตรวจ 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,  $p=0.283$ ) เมื่อเทียบกับการฉีดยาหลอก ซึ่งผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็น severe dengue นั้นเป็น DHF grade I และ II ทั้งหมดไม่มี shock, ไม่มี severe bleeding หรือเสียชีวิต และหายเป็นปกติทุกราย เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบในอาสาสมัครที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนและได้รับวัคซีนเทียบกับผู้ที่ได้ยาหลอกพบว่า ความเสี่ยงที่จะนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกที่เพิ่มขึ้น เริ่มเกิดขึ้นหลังเดือนที่ 30 ของการเริ่มฉีดวัคซีน

**2. ผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน (seronegative) แต่ได้รับวัคซีนและภายหลังต้องนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก (Hospitalized VCD) จะมีความรุนแรงของโรคมากกว่าผู้ที่ seronegative และไม่ได้ฉีดวัคซีนหรือไม่**

จากการวิเคราะห์ข้อมูลของอาสาสมัครรวมทั้ง 3 การศึกษา มากกว่า 30,000 ราย พบว่าผู้ที่นอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนหรือได้รับยาหลอก มีความรุนแรงของโรคไม่แตกต่างกัน ผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากการตรวจ anti-NS1 antibody มีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกค่อนข้างน้อย ซึ่งไม่เห็นความแตกต่างของความรุนแรงของโรค (severity of disease) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

**3. ความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกจากวัคซีน (Hospitalized VCD) คู่กับประโยชน์ของวัคซีนใหม่**

เมื่อนำมาคำนวณโอกาสที่จะเกิดโรคจากการศึกษาสรุป risk/benefit ในภาพรวมได้ดังนี้ คือ

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

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

- จากการวิเคราะห์ใหม่นี้ สามารถประมาณความเสี่ยงของการจะเกิดไข้เลือดออกรุนแรง (severe dengue) ในเวลา 5 ปี ได้ดังนี้

- ผู้ที่ seropositive และได้รับวัคซีน โอกาสเกิด น้อยกว่า 1 ต่อ 1,000 คนที่ฉีดวัคซีน

- ผู้ที่ seropositive และไม่ได้รับวัคซีน โอกาสเกิด เท่ากับ 4.8 ต่อ 1,000 คนที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน

- ผู้ที่ seronegative และได้รับวัคซีน โอกาสเกิด เท่ากับ 4 ต่อ 1,000 คนที่ฉีดวัคซีน

- ผู้ที่ seronegative และไม่ได้รับวัคซีน โอกาสเกิดเท่ากับ 1.7 ต่อ 1,000 คนที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน

#### 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 ส่วนการตรวจที่ใช้ทั่วไปเพื่อการวินิจฉัยนั้น ส่วนใหญ่ใช้ ELISA หรือ rapid test โดยวิธี immunochromatography ซึ่งมักไม่มีความไวเพียงพอในกรณีที่ติดเชื้อตั้งก็มานานแล้วจนมีไตเตอร์ต่ำ หากตรวจ ELISA หรือ rapid test ได้ผลบวก อาจช่วยบอกได้ว่าน่าจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อน แต่ถ้าได้ผลลบจะไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าเคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ และยังไม่มียุทธศาสตร์การศึกษาศึกษาว่าชุดตรวจที่มีใช้ในเวชปฏิบัติในปัจจุบันชนิดใดมีความแม่นยำเพียงใดเมื่อเทียบกับ PRNT50 นอกจากนี้ การตรวจ ELISA อาจเกิดผลบวกลวงจากการติดเชื้อ Flavivirus อื่นๆด้วย ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ทำการตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีน หากไม่มีชุดตรวจที่เหมาะสม และหากจะตรวจโดยการใช้อีไลซ่า หรือ rapid test ก่อนฉีดวัคซีน ควรอธิบายการแปลผลก่อนเสมอว่าอาจไม่แม่นยำได้ นอกจากนี้ ควรซักประวัติการเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนเสมอ เพื่อเป็นข้อมูลในการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงต่อไป

#### 5. หากไม่ตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีนจะประเมินความเสี่ยงของผู้รับวัคซีนได้อย่างไรและควรจะแนะนำให้ฉีดวัคซีนหรือไม่

จากข้อมูลที่มีการตีพิมพ์ ของการศึกษา phase 3 ในภาพรวม โดยไม่คำนึงถึง serostatus ก่อนฉีด เพราะไม่มีการตรวจเลือดก่อนฉีดเป็นส่วนใหญ่ พบว่าในกลุ่มประชากรอายุ 9-16 ปี วัคซีนสามารถลดไข้เลือดออกที่มีอาการ (Symptomatic VCD) ได้ร้อยละ 65.6 (95% CI: 60.7–69.9) ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก (Hospitalized VCD) ได้ร้อยละ 80.8 (95% CI: 70.1–87.7) และป้องกันไข้เลือดออกรุนแรง (Severe Dengue) ตาม IDMC definition ได้ร้อยละ 93.2 (95% CI: 77.3–98.0) และจากการติดตามจนถึง 5 ปี อัตราการนอนโรงพยาบาลและเกิด severe dengue ในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนยังน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างต่อเนื่อง

แต่จากผลการศึกษาใหม่ที่เพิ่มเติมนี้ ทำให้เห็นความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ในกลุ่มย่อยที่ไม่เคยติดเชื้อตั้งก็มาก่อนฉีดวัคซีน ซึ่งจะมีสัดส่วนน้อยในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูงหรือในผู้ใหญ่ เพราะมักเคยมีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว จึงควรมีการให้คำแนะนำถึงประโยชน์และความเสี่ยงของวัคซีนให้ชัดเจนก่อนที่จะให้ผู้ปกครอง

หรือผู้ที่ต้องการรับวัคซีน เป็นผู้พิจารณาตัดสินใจเลือกที่จะฉีดหรือไม่ ยกตัวอย่างเช่น ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ (seroprevalence) ในกลุ่มผู้ที่ฉีดวัคซีนสูง เช่นที่ทำการศึกษาราชบุรีโดยใช้ PRNT50 พบ seroprevalence ประมาณ ร้อยละ 80 ในเด็กอายุ 9 ปี ดังนั้นหากฉีดในเด็กกลุ่มนี้ 1,000 คนโดยไม่ได้มีการตรวจเลือดและติดตามไป 5 ปีหลังฉีด จะมีโอกาสที่เป็นผู้ที่มีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว 800 คน ทำให้ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกได้ประมาณ 12 ราย ในขณะที่มีโอกาที่จะเป็นผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน 200 คน ซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกเพิ่มขึ้น 1 รายเป็นต้น แม้การคำนวณประโยชน์ของการป้องกันจะมีค่าที่สูงกว่าความเสี่ยง แต่ผู้ที่รับวัคซีนต้องเข้าใจและยอมรับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการฉีดวัคซีน ถ้าเป็นกลุ่มคนที่น่าจะมีอัตราการติดเชื้อมาก่อนแล้วสูง โดยเฉพาะผู้ใหญ่ซึ่งพบอัตราการติดเชื้อมาก่อนแล้วมากกว่า 90% ในทุกการศึกษาที่ใช้ PRNT50 ย่อมจะมีสัดส่วนของประโยชน์ป้องกันโรคที่มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น แต่ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อเด็กรู้ต่ำ ประโยชน์จะลดลงเมื่อเทียบกับความเสี่ยง ไม่แนะนำให้ฉีดในบริบทที่คาดว่าจะมีความชุกของโรคหรือ seroprevalence ต่ำ

ในประเทศไทยการศึกษา seroprevalence ยังไม่ครอบคลุมทุกพื้นที่ การศึกษา seroprevalence โดยใช้การตรวจแบบ ELISA IgG/IgM อาจทำให้ได้ผลต่ำกว่าความเป็นจริง แต่การศึกษาที่ใช้ PRNT50 มีน้อยมาก ยกตัวอย่างเปรียบเทียบการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใกล้เคียงกันโดยใช้วิธีตรวจที่ต่างกัน เช่น การศึกษาในผู้ใหญ่ในบุคลากรทางการแพทย์ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (รพ.เด็ก) อายุ 21-30 ปี พบ PRNT50 positive ประมาณร้อยละ 92 แต่การศึกษาโดยในผู้ที่อายุ 17-29 ปี ในกรุงเทพและชลบุรี พบ ELISA IgG positive ร้อยละ 64 กลุ่มผู้สูงอายุมากขึ้น จะมีโอกาสพบ seropositive มากขึ้น ซึ่งในขณะนี้กระทรวงสาธารณสุขและสถาบันวัคซีนแห่งชาติกำลังดำเนินการศึกษา seroprevalence ในกลุ่มอายุต่างๆ ทั่วทุกภาคของประเทศไทย คาดว่าจะได้ผลเร็วๆ นี้

แพทย์อาจคาดเดา seroprevalence จากความชุกของโรคไข้เลือดออกในแต่ละพื้นที่ ซึ่งสามารถหาข้อมูลได้จากเว็บไซต์ของ สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง แต่ข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลทางอ้อมที่จะมาสะท้อนถึง seroprevalence และความแม่นยำขึ้นอยู่กับความเข้มแข็งของระบบการรายงานจากพื้นที่ด้วย

## 6. ในผู้ที่เคยฉีดวัคซีนไข้เลือดออกมาก่อนแต่ยังฉีดไม่ครบ 3 เข็ม ควรแนะนำให้ฉีดต่อจนครบหรือไม่

ผู้ที่เคยฉีดวัคซีนมายังไม่ครบ ควรถามประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกในอดีต หากเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนแล้ว ก็แนะนำให้ฉีดต่อไปได้จนครบ แต่ถ้าไม่มีประวัติเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนหรือไม่ทราบประวัติการเป็นไข้เลือดออก ควรได้รับข้อมูลเพื่อพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงหากฉีดครบ 3 เข็มก่อนตัดสินใจว่า จะฉีดต่อจนครบหรือไม่ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลในเรื่องประโยชน์และความเสี่ยงหากฉีดไม่ครบ 3 เข็ม

## 7. มีคำแนะนำเพิ่มเติมจากองค์การอนามัยโลก ที่แตกต่างจากข้างต้นไหม

Global Advisory Committee on Vaccine Safety ได้ออกคำแนะนำในวันที่ 7 ธันวาคม 2560 /[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS-StatementonDengvaxia-CYD-TDV/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS-StatementonDengvaxia-CYD-TDV/en/) มีเนื้อหาไม่ต่างจากคำแนะนำข้างต้น แต่ได้อธิบายไว้ชัดเจนว่า วัคซีนไข้เลือดออกที่ได้ใช้ไปนั้น ใช้ในกลุ่มประชากรที่อยู่ในพื้นที่ที่มีโรคชุก ซึ่งจำนวนผู้ที่ไม่เคยมีการติดเชื้อมาก่อน และอาจจะเกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากวัคซีน (หมายถึงการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกเมื่อมีการติดเชื้อในภายหลัง) น่าจะมีน้อยกว่าร้อยละ 1 ซึ่งหากได้รับการดูแลที่เหมาะสม จะป้องกันโรครุนแรงได้เป็นส่วนใหญ่ และเพื่อป้องกันปัญหาดังกล่าว ผู้ที่ฉีดวัคซีนแล้วควรต้องป้องกันการรับเชื้อ คือป้องกันยุงกัดและหากมีอาการรุนแรงสงสัยว่าอาจเป็นไข้เลือดออก ให้รีบพบแพทย์เพื่อตรวจรักษา สำหรับผู้ที่ยังไม่ฉีด ไม่แนะนำให้ฉีดในผู้ที่ยังไม่เคยติดเชื้อมาก่อน (แต่ก็ไม่ได้แนะนำว่า ให้ตรวจเลือดก่อนฉีดอย่างไร) และสำหรับผู้ที่ฉีดยังไม่ครบ ยังไม่มีคำแนะนำให้ เพราะไม่มีข้อมูลเพียงพอ

องค์การอนามัยโลก ยังได้ออกคำแนะนำเป็นแนวทางปฏิบัติ เมื่อวันที่ 22 ธันวาคม 2560 [http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q\\_and\\_a\\_dengue\\_vaccine\\_dengvaxia\\_use/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia_use/en/) ซึ่งมีเนื้อหาคล้อยจองกัน โดยอธิบายว่า การเกิดไข้เลือดออกรุนแรงที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนนี้ น่าจะเกิดจากการที่วัคซีนไข้เลือดออก ทำให้เกิด silent primary infection ซึ่งคาดว่าจะทำให้ความเสี่ยงในการเกิดไข้เลือดออกรุนแรงที่มากขึ้นนี้ และจะหายไปเมื่อผู้ันั้นได้รับ natural infection

องค์การอนามัยโลกยังเน้นย้ำเรื่องการป้องกันยุงกัด และไปพบแพทย์เพื่อทำการรักษาอย่างเหมาะสม ถ้ามีอาการสงสัยไข้เลือดออก ไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนมาก่อนหรือไม่ก็ตาม

## 8. องค์การอนามัยโลก ได้แนะนำให้ตรวจเลือดก่อนการฉีดวัคซีนหรือไม่ อย่างไร และแนะนำการฉีดอย่างไร

องค์การอนามัยโลกได้ระบุว่า ขณะนี้ยังไม่มีชุดทดสอบที่เหมาะสมในเวชปฏิบัติ การตรวจ ELISA IgG อาจจะเป็นทางเลือก แต่อาจจะมีผลบวกลวงจาก cross reaction กับการติดเชื้อ Zika, Japanese encephalitis และให้ผลที่ซ้ำ ส่วนการตรวจ rapid test ที่ให้ผลเร็วขึ้น ยังไม่มีการ validate เพื่อนำมาใช้ในตรวจ การเคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ นอกจากนี้ อาจใช้ประวัติการเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนมาช่วยบอกได้ว่าเคยมีการติดเชื้อมาก่อน แต่เป็นที่ทราบดีว่าการติดเชื้อเดงก็อาจไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยมาก โดยสรุป องค์การอนามัยโลกไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในเรื่อง การตรวจภาวะการติดเชื้อก่อนฉีดวัคซีนว่าควรทำหรือไม่ และใช้การตรวจวิธีอะไร และระบุว่าจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

องค์การอนามัยโลกระบุว่า แม้จะเห็นประโยชน์ของวัคซีนอย่างมากในที่ที่มีโรคไข้เลือดออกเด็งก็ชุกชุม แต่ขณะนี้แนะนำให้ฉีดวัคซีนนี้เฉพาะในผู้ที่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนเท่านั้น ซึ่งอาจทราบจากการตรวจเลือด หรือประวัติการเป็นโรคไข้เลือดออกมาก่อน จนกว่าจะมีข้อมูลมากกว่านี้ ดังนี้ *“WHO acknowledges that in high seroprevalence settings, the vaccine can have significant population-level benefits. However, until a full review has been conducted, WHO recommends vaccination only in individuals with a documented past dengue infection, either by a diagnostic test or by a documented medical history of past dengue illness.”*

## 9. องค์การอนามัยโลกมีคำแนะนำอย่างไร ในกรณีของผู้ที่เคยฉีดวัคซีนมาก่อน แต่ยังไม่ครบ 3 เข็ม และไม่ทราบว่า เคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ก่อนฉีด

องค์การอนามัยโลกระบุว่า เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะพิจารณาระหว่างความเสี่ยงกับ ประโยชน์ในผู้ที่ได้รับวัคซีนเพียง 1 หรือ 2 โดส แต่หากผู้นั้นอยู่ในพื้นที่ที่มีการระบาดสูง ซึ่งอนุมานได้ว่าคน ส่วนใหญ่ น่าจะมีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว การฉีดวัคซีนให้ครบน่าจะได้ประโยชน์ในภาพรวมมากกว่า ดังข้อความ ขององค์การอนามัยโลกนี้ *“Thus, there is no evidence to determine the risk and benefit of completion or suspension of the series in those who have received only one or two doses. However, in documented high seroprevalence settings, where vaccination has started but the schedule has not yet been completed, there is likely to be an overall benefit to the population if individuals complete*

*the schedule, hereby assuring protection of seropositive individuals who make up the majority of the vaccinated population.*” ดังนั้น การตัดสินใจในการฉีดต่อหรือไม่ ให้พิจารณาในแต่ละบริบท

#### 10. วัคซีนนี้ มีรายงานทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงได้หรือไม่ นอกเหนือจากปัญหาที่กล่าวถึงในข้างต้น

จากรายงานการใช้วัคซีน ทั้งในช่วงที่อยู่ในการศึกษาในการศึกษาวิจัยในระยะที่ 1-3 และที่ใช้แล้วมากกว่า 1 ล้านโดสในประเทศฟิลิปปินส์และบราซิล รวมถึงอีกกว่าหมื่นโดสที่ใช้ในประเทศไทย ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือที่เหนือความคาดหมายเพิ่มเติม มีรายงานเด็กเสียชีวิต 3 รายในประเทศฟิลิปปินส์ หลังจากฉีดวัคซีนนี้เมื่อไม่นานมานี้ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญของฟิลิปปินส์ ได้มีการทบทวนและให้ความเห็นว่าการเสียชีวิตไม่มีความเกี่ยวข้องกับวัคซีน โดยพบผลการชันสูตรว่าเสียชีวิตจากโรคหัวใจ มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ pontine hemorrhage

การป้องกันไข้เลือดออกสามารถทำได้หลายวิธีร่วมกัน ได้แก่การป้องกันยุงกัดกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงรวมทั้งการใช้วัคซีน วัคซีน Dengvaxia® ยังไม่สามารถป้องกันโรคได้อย่างสมบูรณ์ แม้จะฉีดวัคซีนครบแล้วก็ยังสามารถเป็นโรคได้ ดังนั้นหากมีอาการสงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก จะต้องรีบมาพบแพทย์ไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนมาก่อนหรือไม่ก็ตาม

#### 11. ควรมีการบันทึกขอคำยินยอมก่อนฉีดวัคซีนนี้ไหม

ควรมีการให้ข้อมูลอย่างถี่ถ้วนก่อนฉีดหรือกำลังจะฉีดเข็มต่อไป และระบุในเอกสารบันทึกทางการแพทย์ว่า ได้ให้ข้อมูลแล้ว ไม่มีคำแนะนำให้ต้องขอความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร



### 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.