



คำแนะนำเพื่อเป็นแนวทางในเวชปฏิบัติการใช้วัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia™

โดย

สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย และสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

วันที่ 1 สิงหาคม 2561

คำแนะนำนี้ ทำขึ้นเพื่อปรับปรุงคำแนะนำเดิมเมื่อวันที่ 26 ธันวาคม 2560

.....

วัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia™ ผลิตโดยบริษัท ซาโนไฟ ปาสเตอร์ เป็นวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิตร 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 พ.ศ. 2560 โดยแนะนำให้ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่อายุ 9-45 ปี เป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัย แต่มีประสิทธิภาพของวัคซีนไม่สมบูรณ์ จากข้อมูลการศึกษาวิจัยที่มีการตีพิมพ์ ของการศึกษา phase 3 ในภาพรวม โดยไม่คำนึงถึง serostatus ก่อนฉีด เพราะไม่มีการตรวจเลือดก่อนฉีดเป็นส่วนใหญ่ พบว่าในกลุ่มประชากรอายุ 9-16 ปี วัคซีนสามารถลดโรคไข้เลือดออกที่มีอาการ (Symptomatic VCD) ได้ร้อยละ 65.6 (95% CI: 60.7–69.9) ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากโรคไข้เลือดออก (Hospitalized VCD) ได้ร้อยละ 80.8 (95% CI: 70.1–87.7) และป้องกันโรคไข้เลือดออกรุนแรง (Severe Dengue) ตาม IDMC definition ได้ร้อยละ 93.2 (95% CI: 77.3–98.0) และจากการติดตามจนถึง 5 ปี หลังฉีดวัคซีน อัตราการนอนโรงพยาบาลและเกิด severe dengue ในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนพบน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ฉีดวัคซีนแล้ว ยังสามารถเป็นโรคติดเชื้อได้

เนื่องจากมีข้อมูลใหม่จากการศึกษาวิจัยและประกาศโดยบริษัท ซาโนฟี ปาสเตอร์เมื่อวันที่ 29 พฤศจิกายน พ.ศ. 2560 ซึ่งทำให้เกิดความสับสนในเวชปฏิบัติ ดังนั้นสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย จึงได้ออกคำแนะนำเบื้องต้นไปเมื่อวันที่ 7 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ต่อมา ได้มีคำแนะนำเพิ่มเติมจากองค์การอนามัยโลกเมื่อวันที่ 22 ธันวาคม พ.ศ. 2560 สมาคมฯจึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากการวิจัยและปรับปรุงคำแนะนำเมื่อวันที่ 26 ธันวาคม 2560 และล่าสุดองค์การอนามัยโลกได้ตีพิมพ์เผยแพร่คำแนะนำจากการประชุม SAGE ในวันที่ 19 เมษายน ค.ศ. 2018 ซึ่งต่อมาได้ตีพิมพ์ใน WHO Bulletin สมาคมฯจึงได้นำเนื้อหา มาปรับปรุงคำแนะนำนี้ เพื่อให้มีความทันสมัยมากขึ้นดังนี้

1. ข้อมูลใหม่เกี่ยวกับวัคซีนไข้เลือดออก Dengvaxia ที่เปิดเผยมาในปี ค.ศ. 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) พบว่าในผู้ที่มีอายุ 9-16 ปีนี้ วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้เลือดออก ในผู้ที่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนที่จะได้รับวัคซีนพบถึงร้อยละ 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 ซึ่งเป็นวิธีการตรวจแบบใหม่ที่พัฒนาโดยทีมวิจัยจากมหาวิทยาลัย Pittsburgh, USA เนื่องจากวัคซีนนี้เป็น Chimerix yellow fever vaccine backbone จึงไม่มี NS-1 antigen ของไวรัสเด็งกี ดังนั้นผลตรวจที่เป็นบวก (คือ ≥ 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 มาเปรียบเทียบกับปัจจัยอื่น เพื่อคาดเดาว่า อาสาสมัครน่าจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อนได้รับวัคซีนหรือไม่ ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก(Hospitalized Virologically Confirmed Dengue; VCD)และการป่วยไข้เลือดออกรุนแรง(Severe Dengue)ในอาสาสมัครอายุ 9-16 ปีที่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนใกล้เคียงกับการวิเคราะห์ข้อมูลเดิมซึ่งวิเคราะห์โดยใช้การตรวจ PRNT50 แต่ในอาสาสมัครที่ไม่เคยมีการติดเชื้อมาก่อนพบว่าเมื่อฉีดวัคซีนแล้วมีความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกมากขึ้น 1.4 เท่า (HR=1.412, 95%CI=0.743-2.682, $p=0.287$) และเสี่ยงต่อการเป็นไข้เลือดออกแบบรุนแรง (ซึ่งครอบคลุม DHF ทุก grade และ severe criteria อื่น ๆ) 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 ทั้งหมดไม่มีอาการ shock, ไม่มีอาการ severe bleeding หรือเสียชีวิต และหายเป็นปกติทุกราย เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบในอาสาสมัครที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนและได้รับวัคซีนเทียบกับผู้ที่ได้ยาหลอกพบว่า ความเสี่ยงที่จะนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกที่เพิ่มขึ้น เริ่มเกิดขึ้นหลังเดือนที่ 30 ของการเริ่มฉีดวัคซีน การเกิดไข้เลือดออกรุนแรงที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนนี้ น่าจะเกิดจากการที่วัคซีนไข้เลือดออก ทำให้เกิด silent primary infection ซึ่งคาดว่าจะทำให้ความเสี่ยงในการเกิดไข้เลือดออกรุนแรงที่มากขึ้นนี้ และจะหายไปเมื่อผู้นั้นได้รับ natural infection

2. ผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน(seronegative)แต่ได้รับวัคซีนและภายหลังต้องนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก(Hospitalized VCD)จะมีความรุนแรงของโรคมมากกว่าผู้ที่ seronegative และไม่ได้ฉีดวัคซีนหรือไม่

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

3. ความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลเพราะไข้เลือดออกจากวัคซีน(Hospitalized VCD)คุ้มกับประโยชน์ของวัคซีนใหม่

เมื่อนำมาคำนวณโอกาสที่จะเกิดโรคจากการศึกษาสรุปrisk/benefit ในภาพรวมได้ดังนี้คือ

-ในผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อน(seropositive) 1,000 คนเมื่อฉีดวัคซีนจะป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกได้ 15 คนและป้องกันไข้เลือดออกรุนแรง (ซึ่งหมายรวมถึง DHF grade I, II, III, IV, และ severe dengue อื่น ๆ) ได้ 4 คนในเวลา 5 ปี

-ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน (seronegative) 1,000 คนเมื่อฉีดวัคซีนจะทำให้มีโอกาสนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออก 5 คนและเพิ่มการเป็นไข้เลือดออกรุนแรง(ซึ่งหมายรวมถึง DHF grade I, II, III, IV, และ severe dengue อื่น ๆ) 2 คนในเวลา 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 โอกาสเกิดเท่ากับ 4 ต่อ 1,000 คนที่ฉีดวัคซีน

-ผู้ที่ seronegative และไม่ได้รับวัคซีน โอกาสเกิดเท่ากับ 1.7 ต่อ 1,000 คนที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน

4. ในเวชปฏิบัติ จะทราบได้อย่างไรว่าเคยติดเชื้อมาก่อน ได้หรือไม่

จากการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมา ใช้ PRNT50(ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐาน ผลบวกคือไตเตอร์ $\geq 1:10$ ต่ออย่างน้อย 1 serotype) และ anti-NS1 antibody (ที่พัฒนาขึ้นมาใหม่) เป็นการตรวจเพื่อบอกว่า เคยติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ ซึ่งทั้ง PRNT และ anti-NS1 antibody เป็นการตรวจที่ไม่มีใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป ส่วนการตรวจที่มีใช้ทั่วไปเพื่อการวินิจฉัยนั้นส่วนใหญ่ใช้ ELISA หรือ rapid test โดยวิธี immunochromatography ซึ่งมักไม่มีความไวเท่ากับการตรวจ PRNT โดยเฉพาะในกรณีที่ติดเชื้อตั้งแต่มานานแล้วจนมีแอนติบอดีไตเตอร์ต่ำจนวัดไม่ได้ด้วยการตรวจ ELISA หรือ rapid test ดังนั้นหากตรวจได้ผลบวก อาจช่วยบอกได้ว่าน่าจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อน แต่ถ้าได้ผลลบ จะไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าเคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ และยังไม่มียุทธศาสตร์การศึกษาว่าชุดตรวจที่มีใช้ในเวชปฏิบัติในปัจจุบันชนิดใดมีความแม่นยำเพียงใดเมื่อเทียบกับ PRNT50 นอกจากนี้ การตรวจ ELISA อาจเกิด

ผลบวกลงจากการติดเชื้อ Flavivirus อื่น ๆ ด้วย ซึ่งในประเทศไทย มีการติดเชื้อซิกาไวรัส และเจอีไวรัส ซึ่งอาจทำให้เกิดผลบวกลงได้บ้าง

หากจะตรวจการติดเชื้อมาก่อนโดยการใช้ ELISA หรือ rapid test ควรอธิบายการแปลผลก่อนเสมอว่าอาจไม่แม่นยำได้ และไม่สามารถทราบว่าจะเกิดผลบวกลงหรือผลลบลงในอัตราการเกิดบ่อยเพียงใด และชุดตรวจแต่ละผู้ผลิตอาจมีอัตราการเกิดผลบวกลงหรือผลลบลงได้ไม่เท่ากัน

การซักประวัติการเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อนเชื่อถือได้ดี แต่การติดเชื้อไข้เลือดออกโดยทั่วไปจะมีอาการเพียงร้อยละ 20 เท่านั้น จึงมีโอกาสเป็นไปได้สูงที่สมาชิกหมู่บ้าน หรือผู้ที่อยู่ในชุมชนเดียวกันกับผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีอาการ จะมีการติดเชื้อแล้ว แต่ทั้งนี้ เป็นการพิจารณาจากข้อมูลทางอ้อม ซึ่งไม่อาจบอกว่าจะแม่นยำเพียงใด เมื่อเทียบกับการตรวจเลือดด้วยวิธี ELISA หรือ rapid test

5. จะสามารถใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาที่เคยศึกษามาก่อนช่วยประเมินโอกาสในการติดเชื้อมาก่อน เพื่อประเมินประโยชน์และความเสี่ยงจากวัคซีน และใช้ข้อมูลนี้ในการตัดสินใจให้วัคซีนไปได้อย่างไรหรือไม่

ผลการศึกษาใหม่ที่เพิ่มเติมนี้ ทำให้เห็นความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ในกลุ่มย่อยที่ไม่เคยติดเชื้อเด็งก็มาก่อนฉีดวัคซีน ซึ่งจะมีสัดส่วนน้อยในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูงหรือในผู้ใหญ่เพราะมักเคยมีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว ยกตัวอย่างเช่นในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ (seroprevalence) ในกลุ่มผู้ที่จะฉีดวัคซีนสูงเช่นที่ทำการศึกษาที่ราชบุรีโดยใช้ PRNT50 พบ seroprevalence ประมาณ ร้อยละ 80 ในเด็กอายุ 9 ปี ดังนั้นหากฉีดในเด็กกลุ่มนี้ 1,000 คนโดยไม่ได้มีการตรวจเลือดและติดตามไป 5 ปีหลังฉีด จะมีโอกาสที่เป็นผู้ที่มีการติดเชื้อมาก่อนแล้วจำนวน 800 คนทำให้ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกได้ประมาณ 12 ราย ในขณะที่มีโอกาที่จะเป็น ผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนฉีดวัคซีนจำนวน 200 คนซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลจากไข้เลือดออกเพิ่มขึ้น 1 รายเป็นต้น แม้การคำนวณประโยชน์ของการป้องกันจะมีค่าที่สูงกว่าความเสี่ยงดังนั้นผู้ที่ได้รับวัคซีนต้องเข้าใจและยอมรับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการฉีดวัคซีนนี้

การศึกษาในผู้ใหญ่ในประเทศไทยที่ใช้การตรวจ PRNT50 พบอัตราการติดเชื้อมาก่อนแล้วมากกว่า ร้อยละ 90 และบางการศึกษาสูงถึงร้อยละ 99 กลุ่มผู้สูงอายุมากขึ้น จะมีโอกาสพบ seropositive มากขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษา seroprevalence ด้วย PRNT ยังไม่ครอบคลุมทุกพื้นที่และอาจมีพื้นที่ย่อยซึ่งมี seroprevalence แตกต่างไปจากประชากรที่สุ่มมาศึกษาได้ แม้จะอยู่ในจังหวัดเดียวกันจึงเป็นข้อพิจารณาหนึ่งด้วย

ส่วนการศึกษา seroprevalence โดยใช้การตรวจ ELISA IgG/IgM อาจทำให้ได้ผลต่ำกว่าความเป็นจริง ยกตัวอย่างเปรียบเทียบการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใกล้เคียงกันโดยใช้วิธีตรวจที่ต่างกัน เช่น การศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นบุคคลากรทางการแพทย์ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (รพ.เด็ก) อายุ 21-30 ปี พบ PRNT50 positive ประมาณร้อยละ 92 แต่การศึกษาในผู้ใหญ่ที่อายุ 17-29 ปี ในกรุงเทพและชลบุรี พบ ELISA IgG positive ร้อยละ 64 ซึ่งในขณะนี้กระทรวงสาธารณสุขและสถาบันวัคซีนแห่งชาติกำลังดำเนินการศึกษา seroprevalence ในกลุ่มอายุต่าง ๆ ทั่วประเทศเพื่อเป็นฐานข้อมูลสำหรับคนไทยคาดว่าจะได้ผลเร็วๆ นี้

แพทย์อาจคาดเดา seroprevalence จากความชุกของโรคไข้เลือดออกในแต่ละพื้นที่ ซึ่งสามารถหาข้อมูลได้จากเว็บไซต์ของ สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง แต่ข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลทางอ้อมที่จะมาสะท้อนถึง seroprevalence และความแม่นยำขึ้นอยู่กับความเข้มแข็งของระบบการรายงานจากพื้นที่ด้วย

6. องค์การอนามัยโลกได้ให้คำแนะนำจากการประชุม SAGE ในวันที่ 19 เมษายน พ.ศ. 2561 อย่างไร

องค์การอนามัยโลก ได้พิจารณา 2 แนวทางในการใช้วัคซีนในเด็กอายุ 9-16 ปี คือ 1. subnational or national mass vaccination strategy based on population seroprevalence และ 2. pre-vaccination screening and vaccinating only those testing seropositive แนวทางแรกคือการศึกษาทางระบาดวิทยา โดยจากการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นที่หรือชุมชนจะได้ประโยชน์จากวัคซีนในภาพรวม ชุมชนนั้นจะต้องมี seroprevalence ที่อายุ 9 ปี สูงกว่า ร้อยละ 80 หรือที่อายุ 16 ปี สูงกว่าร้อยละ 86 อย่างไรก็ตามแนวทางที่ 1 นี้ มีปัญหาว่า การศึกษา seroprevalence จะต้องมีครอบคลุม ซึ่งทำได้ยาก โดยเฉพาะอาจมีบางพื้นที่ที่มี seroprevalence แตกต่างจากภาพรวม และจะต้องมีการสื่อสารอย่างดี เพราะอาจมีผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนได้รับวัคซีน แม้จะมีจำนวนน้อย ก็อาจก่อให้เกิดปัญหาได้ หากวัคซีนทำให้เกิดโรครุนแรงขึ้นมาเมื่อพิจารณาแล้ว จึงแนะนำให้ใช้แนวทางที่ 2 มากกว่าคือตรวจการติดเชื้อก่อนฉีดรายบุคคลที่พบที่มีการติดเชื้อมาก่อน แม้จะไม่มีชุดตรวจที่เหมาะสมดังข้อมูลในข้อ 4 ข้างต้นก็ตาม แต่ยังคงให้คำแนะนำที่จะตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีนมากกว่า โดยคาดว่าจะมีชุดตรวจที่เหมาะสมในอนาคต โดยแนะนำว่าในพื้นที่ที่มีโรคติดเชื้อตั้งกึ่งชุมชน อาจใช้ผลตรวจที่มีความจำเพาะไม่สูงมากก็ได้ และต้องมีการสื่อสารว่า แม้จะตรวจเลือดก็ยังคงเกิดผลบวกลวง ทำให้มีการฉีดวัคซีนในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนได้ และแม้ว่าผู้รับวัคซีนจะเคยมีการติดเชื้อมาก่อน วัคซีนก็ไม่สามารถป้องกันโรคอย่างสมบูรณ์ ผู้ที่ฉีดวัคซีนแล้วยังควรต้องป้องกันการรับเชื้อ คือป้องกันยุงกัดและหากมีอาการชวณสงสัยว่าอาจเป็นไข้เลือดออก ให้รีบพบแพทย์เพื่อตรวจรักษา

ส่วนคำแนะนำอื่น ๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ยังคงแนะนำให้ฉีดที่อายุ 9-45 ปี ตารางการฉีดเหมือนเดิม (0 , 6 , 12 เดือน) ยังไม่มีคำแนะนำให้ฉีดกระตุ้น เพราะยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ รวมทั้งไม่มีคำแนะนำเพิ่มในกรณีผู้ที่เคยฉีดมาก่อนแต่ไม่ครบ 3 เข็ม โดยคำแนะนำเดิมกล่าวไว้ว่า ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะพิจารณาระหว่างความเสี่ยงกับประโยชน์ในผู้ที่ได้รับวัคซีนเพียง 1 หรือ 2 โด๊ส แต่หากผู้นั้นอยู่ในพื้นที่ที่มีการระบาดสูง ซึ่งอนุมานได้ว่าคนส่วนใหญ่น่าจะมีการติดเชื้อมาก่อนแล้ว การฉีดวัคซีนให้ครบน่าจะได้ประโยชน์ในภาพรวมมากกว่า

7. วัคซีนนี้ มีรายงานทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงได้หรือไม่ นอกเหนือจากปัญหาที่กล่าวถึงใน

ข้างต้น

จากรายงานการใช้วัคซีน ทั้งในช่วงที่อยู่ในการศึกษาในการศึกษาวิจัยในระยะที่ 1-3 และที่ใช้แล้วมากกว่า 1 ล้านโด๊สในประเทศฟิลิปปินส์และบราซิล รวมถึงอีกกว่าหมื่นโด๊สที่ใช้ในประเทศไทย ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือที่เหนือความคาดหมายเพิ่มเติม มีรายงานเด็กเสียชีวิต 3 รายในประเทศฟิลิปปินส์ หลังจากฉีดวัคซีนนี้เมื่อไม่นานมานี้ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญของประเทศฟิลิปปินส์ ได้มีการทบทวนและให้ความเห็นว่าการเสียชีวิตไม่มีความเกี่ยวข้องกับวัคซีน โดยพบผลการชันสูตรว่าเสียชีวิตจากโรคหัวใจ มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ pontine hemorrhage

8. สมาคมมีคำแนะนำการใช้วัคซีน Dengvaxia® อย่างไรในขณะนี้

จากข้อมูลข้างต้น สมาคมมีคำแนะนำดังนี้

- ในเด็กที่อายุมากกว่า 9 ปี ที่มีประวัติเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อน สามารถให้วัคซีนนี้โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเลือด และอาจพิจารณาให้วัคซีนนี้ โดยไม่ตรวจเลือดในสมาชิกร่วมบ้านของผู้ป่วยไข้เลือดออก
- ในกรณีนอกเหนือจากข้างต้น ควรตรวจเลือดก่อนการฉีดวัคซีน และให้วัคซีนเฉพาะเมื่อพบว่าเคยติดเชื้อมาก่อนโดยใช้การตรวจที่มีเพื่อการวินิจฉัยโรค
- ในผู้ใหญ่ อาจพิจารณาให้วัคซีนได้โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดก่อน ทั้งนี้เพราะหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ใหญ่ในประเทศไทยติดเชื้อแล้วมากกว่าร้อยละ 90 แต่อาจพิจารณาแนะนำให้ตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีน ด้วยหากทำได้
- ผู้ที่เคยฉีดวัคซีนมาก่อน แต่ยังไม่ครบ 3 เข็ม ให้พิจารณาฉีดให้ครบได้ โดยไม่ต้องตรวจเลือดก่อน เพราะอาจได้ผลบวกจากการฉีดวัคซีน หรืออาจพิจารณาไม่ฉีดต่อก็ได้ ทั้งนี้ การพิจารณาอาจใช้ข้อมูลการเคยเป็นไข้เลือดออกมาก่อน การอาศัยอยู่ในชุมชนที่มีผู้ป่วย และข้อมูลทางระบาดวิทยาที่เคยมีการศึกษามาก่อนมาช่วยพิจารณาด้วย

- จำเป็นต้องมีการสื่อสารให้ผู้ที่จะรับวัคซีน หรือผู้ปกครองทราบวิธีแปลผลการตรวจเลือดก่อนทุกราย และแนะนำว่า แม้จะตรวจเลือดก่อน ก็อาจพบผลบวกวงได้ แม้จะมีโอกาสไม่สูงมากก็ตาม

นอกจากนี้ ยังต้องมีการสื่อสารว่า วัคซีน Dengvaxia® ยังไม่สามารถป้องกันโรคได้อย่างสมบูรณ์ แม้จะฉีดวัคซีนครบแล้วก็ยังสามารถเป็นโรคได้เช่นเดียวกับวัคซีนป้องกันโรคอื่น ๆ และยังพบโรครุนแรงได้ในผู้ที่ฉีดวัคซีนแล้วด้วย การป้องกันไข้เลือดออกสามารถทำได้หลายวิธีร่วมกัน ได้แก่การป้องกันยุงกัด กำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงรวมทั้งการใช้วัคซีน ดังนั้นหากมีอาการสงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก จะต้องรีบมาพบแพทย์ไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนมาก่อนหรือไม่ก็ตาม

9. ควรมีการบันทึกขอคำยินยอมก่อนฉีดวัคซีนนี้ใหม่

ควรมีการให้ข้อมูลและระบุในเอกสารบันทึกทางการแพทย์ว่าได้ให้ข้อมูลแล้ว ไม่มีคำแนะนำให้ต้องขอความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Duong V, Lambrechts L, Paul RE, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. Proc Natl Acad Sci U S A 2015 ;112:14688-93.
3. Khamim K, Hattasingh W, Nisalak A, et al. Neutralizing Dengue Antibody in Pregnant Thai Women and Cord Blood. PLoS Negl Trop Dis 2015 [Epub ahead of print]
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. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayukul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai school children: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet 2012;380:1559-67.

6. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018 [Epub ahead of print]
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2018- conclusions and recommendations *Weekly Epidemiological Record* 2018;93:329-44.