

โรคไข้เลือดออกเดงกีและวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์

Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Tetravalent Vaccine

ประภัสสร ทับทวี, ภ.บ.(การบริหารทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: mai.prapatsorn@hotmail.com

Prapatsorn Thubthawee, Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
e-mail: mai.prapatsorn@hotmail.com

เกวลี สินขจร, ภ.บ.(การบริหารทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: gewalee2540@gmail.com

Gelwalee Sinkajorn, Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
e-mail: gewalee2540@gmail.com

ลัพธวรรณ ชัยเสนะ, ภ.บ.(การบริหารทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: lapthawan.chai@gmail.com

Lapthawan Chaisena, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
e-mail: lapthawan.chai@gmail.com

พีชญ์มา ฤทธิเดช, ภ.บ.(การบริหารทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: rpeacha001@gmail.com

Peacha Ritdech, Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
Corresponding author e-mail: rpeacha001@gmail.com

บทคัดย่อ

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ เป็นวัคซีนชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ที่มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออกที่เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกีสายพันธุ์ต่างๆ ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 4 ปี ถึง 60 ปี มีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีและป้องกันการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากไข้เดงกีมากกว่าวัคซีนหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ปวดตรงบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ผื่นแดงบริเวณที่ฉีด ไม่สบาย อ่อนเพลีย และมีไข้ เนื่องจากโรคไข้เลือดออก เป็นโรคที่ยังไม่มียารักษา ดังนั้นการใช้วัคซีนในการป้องกัน ควบคุมการติดเชื้อ และการลดการแพร่ระบาดของโรคไข้เลือดออก จึงถือเป็นแนวทางสำคัญในการลดอัตราการป่วยและเสียชีวิต

Abstract

Dengue tetravalent vaccine is an intradermal vaccine, indicated for the prevention of dengue hemorrhagic fever in 4 – 60 years old people. It showed a statistically significant preventing virologically-confirmed dengue (VCD) fever and hospitalization due to VCD fever compared with placebo. Side effects frequently observed are injection site pain, headache, myalgia, injection site erythema, asthenia, malaise, and fever. There is currently no medicine for treatment of dengue hemorrhagic fever, therefore vaccination is important for prevention, controlling, and reducing of morbidity, and mortality of dengue hemorrhagic fever.

คำสำคัญ: ไข้เลือดออกเดงกี; โรคไข้เลือดออก; วัคซีนไข้เลือดออก; วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์

Keyword: dengue fever; dengue hemorrhagic fever; dengue tetravalent vaccine; dengue vaccine

รับบทความ: 16 พฤศจิกายน 2566

แก้ไข: 5 กันยายน 2567

ตอบรับ: 3 พฤศจิกายน 2567

การอ้างอิงบทความ:

ประภัสสร ทับทวี, เกวลี สีนขจร, ลัทธิวรรณ ชัยเสนะ, พิชญ์มาฤทธิเดช. โรคไข้เลือดออกเดงกีและวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(3):371-82.

Citation:

Thubthawee P, Sinkajorn G, Chaisena L, Ritdech P. Dengue hemorrhagic fever and dengue tetravalent vaccine. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(3):371-82.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายความสำคัญและสถานการณ์การติดเชื้อไวรัสเดงกีทั่วโลกและประเทศไทยได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

ไข้เลือดออกเดงกี (dengue) เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากไวรัสเดงกี (dengue virus หรือ DEN) จัดอยู่ในกลุ่ม arbovirus เป็นไวรัสชนิด single-strand RNA ที่อยู่ในวงศ์ (family) Flaviviridae และสกุล (genus) Flavivirus ซึ่งประกอบด้วย 4 ซีโรไทป์ (serotypes) คือ DENV-1, DENV-2, DENV-3 และ DENV-4 และสามารถก่อให้เกิดโรคไข้เลือดออกในคนได้ โดยมียุงลายบ้านชนิด *Aedes aegypti* และยุงลายสวนชนิด *A. albopictus* เป็นพาหะนำโรคที่สำคัญ¹⁻⁶ และเป็นโรคสำคัญที่ทำให้เด็กต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิต⁶⁻⁸

อุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกทั่วโลกในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมามีอัตราสูงขึ้นอย่างมาก ซึ่งพบการระบาดมากในประเทศเขตร้อน⁶⁻⁹ โดยพบการระบาดสูงในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีการแพร่ระบาดครั้งแรกในประเทศฟิลิปปินส์⁷ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรายงานต่อองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) เพิ่มขึ้นจาก 505,430 ราย ในปี พ.ศ. 2543 เป็น 5.2 ล้านรายในปี พ.ศ. 2562 ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการหรือมีอาการไม่รุนแรง และด้วยเหตุนี้เอง ทำให้จำนวนผู้ป่วยไข้เลือดออกจึงไม่ถูกรายงานต่อองค์การอนามัยโลก ทำให้ตัวเลขอุบัติการณ์น้อยกว่าความเป็นจริง และยังพบว่าหลาย ๆ กรณียังได้รับการวินิจฉัยที่ผิดพลาดเหมือนกับโรคอื่น ๆ³ และจากการประ-

มาณการขององค์การอนามัยโลกพบว่าการติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออก 390 ล้านครั้งต่อปี โดยมีเพียง 96 ล้านครั้งเท่านั้นที่จะแสดงอาการทางคลินิก¹⁰ ทั้งนี้ภูมิภาคเอเชียและเอเชียแปซิฟิกมีผู้ติดเชื้อจำนวนมาก คิดเป็นร้อยละ 70-75 ของผู้ติดเชื้อทั่วโลก^{3,9}

สำหรับประเทศไทยตั้งอยู่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และเป็นประเทศในเขตร้อนที่พบการระบาดของโรคไข้เลือดออกมาเป็นระยะเวลานาน นับตั้งแต่เริ่มมีรายงานการระบาดครั้งแรกในกรุงเทพมหานคร¹¹ ในปี พ.ศ. 2501 การระบาดมีการกระจายไปทั่วประเทศโดยพบผู้ป่วยได้ทุกจังหวัดและทุกภาค ข้อมูลจากกรมควบคุมโรค ตั้งแต่ต้นปี พ.ศ. 2566 จนถึงปัจจุบัน ณ วันที่ 16 สิงหาคม พ.ศ. 2566 พบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกแล้วรวม 65,552 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 99.05 ต่อประชากรแสนคน เพิ่มขึ้นสัปดาห์ละ 5,000 ราย โดยมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้แล้ว 58 ราย ซึ่งจำนวนผู้ป่วยปี พ.ศ. 2566 มากกว่าปี พ.ศ. 2565 ณ ช่วงเวลาเดียวกัน 3 เท่า ซึ่งเป็นวงจรของการเกิดโรคที่มักจะระบาดมากขึ้นในปีถัดจากปีที่ระบาดน้อยเนื่องจากภูมิคุ้มกันทางธรรมชาติของประชากรโดยรวมลดลง หรือมีลักษณะการระบาดปีเว้นปี หรือปีเว้น 2 ปี โดยพบผู้ป่วยได้ทุกกลุ่มอายุและอาชีพ จังหวัดที่พบอัตราป่วยสูงที่สุดใน 4 สัปดาห์ล่าสุด (นับจากช่วงปลายเดือนกรกฎาคม ถึงวันที่ 16 สิงหาคม พ.ศ. 2566) ได้แก่ เชียงราย น่าน จันทบุรี ตราด และระยอง ตามลำดับ¹²

แม้จะพบอุบัติการณ์โรคไข้เลือดออกค่อนข้างสูง แต่โรคนี้ยังเป็นโรคที่ไม่มียารักษาโดยเฉพาะ จะให้การ รักษาตามอาการเท่านั้น โดยเชื้อมีระยะฟักตัวประมาณ 4-10 วันหลังจากถูกยุงลายกัด พบว่าร้อยละ 80-90 ผู้- ติดเชื้อจะไม่มีอาการ (asymptomatic infection) มีผู้- ป่วยเพียงร้อยละ 10-20 เท่านั้นที่มีอาการของโรคและ มักมีอาการทางคลินิกไม่รุนแรง ได้แก่ undifferentiated fever หรือกลุ่มอาการไวรัสไม่จำเพาะ ซึ่งพบร้อยละ 50 และไข้เดงกี (dengue fever; DF) พบร้อยละ 40 ส่วนที่มี อาการทางคลินิกรุนแรงพบได้เพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วย คือ ไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever; DHF) บางรายมีกลุ่มอาการเดงกีช็อก (dengue shock syndrome; DSS) ซึ่งพบร้อยละ 5-30 ของไข้เลือดออก เดงกี¹³

ผู้ป่วย DHF และผู้ป่วย DSS จะมีการเปลี่ยนแปลง ทางพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญ 2 ประการ ซึ่งเป็นลักษณะ เฉพาะของโรค คือ ภาวะการรั่วของพลาสมา (plasma leakage) และภาวะเลือดออกผิดปกติ (abnormal he- mostasis) หากทั้ง 2 ภาวะนี้มีความรุนแรงมักเป็นสาเหตุ ที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เสียชีวิต ดังนั้นการได้รับการวินิจฉัย และให้การรักษอย่างถูกต้องและรวดเร็วตั้งแต่ระยะ เริ่มต้น จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ทั้งผู้ป่วยไข้- เลือดออกที่เป็นเด็กและผู้ใหญ่¹³

เนื่องด้วยไข้เลือดออกเดงกีมีสาเหตุจากการติดเชื้อ ไวรัสเดงกีซึ่งมีถึง 4 สายพันธุ์ และเมื่อติดเชื้อไวรัสเดงกี สายพันธุ์ใดร่างกายจะมีภูมิคุ้มกันเฉพาะสายพันธุ์นั้น ไม่ สามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำโดยไวรัสเดงกีสายพันธุ์อื่น และการติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งที่ 2 จะเพิ่มความเสี่ยงทำให้ โรคมีความรุนแรง³ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวัคซีนที่สามารถ ป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ทั้ง 4 สายพันธุ์นั้น เพื่อลด ความเสี่ยงจากโรคไข้เลือดออกเดงกีที่รุนแรง โดยวัคซีน ป้องกันไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ชนิดแรกได้รับ การอนุญาตให้จัดจำหน่ายครั้งแรกในปี พ.ศ. 2558¹⁴⁻¹⁵ (Dengvaxia®) และองค์การอนามัยโลกมีคำแนะนำให้ใช้ วัคซีนชนิดนี้ในการป้องกันโรคไข้เลือดออกในเด็กที่มีอายุ 9 ปีขึ้นไปอีกด้วย¹⁵⁻¹⁷ โดยวัคซีนชนิดนี้ สามารถป้องกัน

โรคไข้เลือดออกได้ร้อยละ 65.6 ป้องกันอาการรุนแรงได้ ร้อยละ 92.9 และลดอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 80.8¹⁷⁻¹⁹ แต่ต่อมาพบว่าวัคซีนชนิดนี้มีข้อจำกัดในการใช้ ในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 9 ปี และพิจารณาให้ใช้ในผู้ป่วย ที่เคยติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกเดงกีเท่านั้น ไม่พิจารณา ให้ใช้ในผู้ที่ยังไม่เคยติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกเดงกีมาก่อน เนื่องจากมีโอกาสทำให้เกิดอาการรุนแรงหรือต้องนอน รักษาตัวในโรงพยาบาลสูงกว่าผู้ที่เคยติดเชื้อ 1.78 เท่า (95%CI: 1.14, 2.7) ในเด็กอายุ 2-16 ปี²⁰⁻²¹ และในเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2560 ประเทศฟิลิปปินส์ได้ระงับการให้ วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกในเด็กหลังพบมีรายงานเด็ก เสียชีวิต 14 ราย²² ที่อาจเกี่ยวเนื่องจากการใช้วัคซีนชนิด นี้ องค์การอนามัยโลกจึงได้ออกคำแนะนำครั้งที่ 2²³ ให้ มีการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อโรคไข้เลือดออกก่อนให้วัคซีน ดังกล่าวในกรณีไม่ทราบหรือไม่แน่ใจว่าเคยติดเชื้อมา- ก่อนหรือไม่ นอกจากนี้ยังพบกรณีผู้ป่วยเด็กซึ่งไม่เคยติด- เชื้อมาก่อนและได้รับวัคซีนชนิดนี้มีอาการป่วยรุนแรง และต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล²⁴⁻²⁵

ในปี พ.ศ. 2566 ได้มีการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรค ไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ชนิดใหม่ Qdenga® และได้รับอนุญาตให้จัดจำหน่ายในประเทศไทย เพื่อ ป้องกันโรคไข้เลือดออกเดงกีในผู้ที่มีอายุ 4-60 ปี แม้ไม่ เคยติดเชื้อมาก่อน บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการนำ เสนอข้อมูลทางเภสัชวิทยา ผลการศึกษาทางคลินิก รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ของวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ชนิดใหม่นี้

ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ: วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ (ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์)

รูปแบบยา: เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีรูปแบบผงยาก่อน การผสม เมื่อผสมกับตัวทำละลาย 0.22% sodium chloride ได้เป็นสารละลายใส ไม่มีสี สำหรับฉีดเข้าใต้ ผิวหนัง

ชื่อทางการค้า: Qdenga® ผลิตโดยบริษัท ทาเคดา จำกัด ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดย บริษัท ทาเคดา

(ประเทศไทย) จำกัด²⁶

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ (ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์) นี้ จะกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันหลายกลไก รวมถึง binding antibodies, complement fixing antibodies, แอนติบอดีต่อ non-structural protein 1 (NS1) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ (CD4+, CD8+ และ natural killer cells)²⁶

อันตรกิริยาระหว่างยา

ไม่ควรให้วัคซีนในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยิมมูโนโกลบูลิน หรือผลิตภัณฑ์จากเลือดที่มีมิมูโนโกลบูลินเป็นส่วนประกอบ เพื่อหลีกเลี่ยงการถูกทำให้หมดฤทธิ์ของเชื้อไวรัสชนิดอ่อนฤทธิ์ที่อยู่ในวัคซีน ควรรอให้ยาหมดฤทธิ์ก่อนการให้วัคซีนชนิดนี้ และไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยาเคมีบำบัดหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย²⁶

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนเปรียบเทียบกับยาหลอก

Biswal S และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2562 โดยเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนไข้เลือดออก TAK-003 แบบปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double-blind) มีการสุ่มและมีการควบคุมด้วยยาหลอก (placebo-controlled) เป็นการวิจัยที่ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของวัคซีนไข้เลือดออกชนิด 4 สายพันธุ์ TAK-003 (Qdenga®) ในเด็กและวัยรุ่นที่มีสุขภาพแข็งแรง อายุระหว่าง 4-16 ปี จำนวนคนที่เข้าร่วมการศึกษา 20,099 คน จากพื้นที่ที่มีไข้เลือดออกระบาด ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 เพื่อรับวัคซีนไข้เลือดออก TAK-003 ปริมาณ 0.5 มิลลิลิตร จำนวน 2 โดส หรือวัคซีนหลอกในช่วงเดือนที่ 0 และ 3 โดยการ

ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยไม่จำเป็นต้องติดเชื้อไวรัสเดงกีมาก่อน ซึ่งผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือ ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันไข้เดงกีที่เกิดจากทุกสายพันธุ์หลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ที่ได้รับการยืนยันด้วยผลตรวจจากห้องทดลองในทุกระดับความรุนแรงและเกิดจากไวรัสเดงกีทั้ง 4 สายพันธุ์ โดยติดตามผลเป็นเวลา 18 เดือน โดยมีรายละเอียดลักษณะประชากรดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งผลการศึกษาพบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อจากทุกสายพันธุ์หลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ตั้งแต่ 30 วันถึง 12 เดือน ร้อยละ 80.2 (95%CI: 73.3, 85.3) ดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อจากสายพันธุ์ทั้งหมด ตั้งแต่ฉีดวัคซีนครั้งแรกถึงครั้งที่สองร้อยละ 81 (95%CI: 64.1, 90.0)²⁶⁻²⁷

สำหรับประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันไม่ให้อาการไข้เดงกีต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อ ได้ร้อยละ 90.4 (95%CI: 82.6, 94.7) ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยมีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ DENV-2 สูงสุดเมื่อเทียบกับสายพันธุ์อื่น ที่ร้อยละ 95.1 (95%CI: 89.9, 97.6) และมีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อในอาสาสมัครที่เคยและไม่เคยติดเชื้อไวรัสเดงกีมาก่อน ที่ร้อยละ 76.1 (95%CI: 68.5, 81.9) และร้อยละ 66.2 (95%CI: 49.1, 77.5) ตามลำดับ และมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้เลือดออก (DHF) ที่เกิดขึ้นจากสายพันธุ์ใด ๆ ได้ร้อยละ 85.9 (95%CI: 31.9, 97.1)

สำหรับประสิทธิภาพทางคลินิกของวัคซีนในผู้ที่มีอายุ 17 ปีไม่มีการดำเนินงานศึกษาวิจัย โดยประสิทธิภาพทางคลินิกของวัคซีนในผู้ที่มีอายุ 17 ปี อ้างอิงมาจากการเชื่อมโยงข้อมูลของการตอบสนองภูมิคุ้มกันจากประสิทธิภาพทางคลินิกในอาสาสมัครที่มีอายุ 4-16 ปี

ส่วนประสิทธิภาพทางคลินิกของวัคซีนในผู้ที่มีอายุ 18-60 ปี โดย LeFevre I และคณะ³⁰ ได้ทำการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 แบบปิดข้อมูลสองทาง ใช้การสุ่ม และควบคุมด้วยยาหลอกในประเทศที่ไม่มีการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเดงกี (สหรัฐอเมริกา) เพื่อหาค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน

ตารางที่ 1 Baseline characteristics ของ Biswal S และคณะ²⁸

	กลุ่มวัคซีน TAK-003	กลุ่มวัคซีนหลอก	รวม
ประชากร per-protocol			
จำนวนผู้เข้าร่วม; ราย	12,704	6,317	19,021
อายุ; ปี	9.6±3.35	9.6±3.34	9.6±3.35
ผู้ไม่เคยติดเชื้อไข้เลือดออกมาก่อน; ราย (ร้อยละ)	3,533 (27.8)	1,726 (27.3)	5,259 (27.7)
เพศหญิง; ราย (ร้อยละ)	6,314 (49.7)	3,098 (49.0)	9,412 (49.5)
เชื้อชาติเอเชียแปซิฟิก; ราย (ร้อยละ)	5,896 (46.4)	2,942 (46.6)	8,838 (46.5)
ผู้ไม่เคยติดเชื้อไข้เลือดออกมาก่อน; ราย (ร้อยละ)	1,503 (25.5)	773 (26.3)	2,276 (25.8)
เชื้อชาติละตินอเมริกา; ราย (ร้อยละ)	6,808 (53.6)	3,375 (53.4)	10,183 (53.5)
ผู้ไม่เคยติดเชื้อไข้เลือดออกมาก่อน; ราย (ร้อยละ)	2,030 (29.8)	953 (28.2)	2,983 (29.3)
ประชากรกลุ่ม safety (ได้รับทั้งวัคซีน TAK-003 และวัคซีนหลอกร่วมกัน เนื่องจากเกิดข้อผิดพลาด)			
จำนวนผู้เข้าร่วม; ราย	13,380	6,687	20,071
อายุ; ปี	9.6±3.36	9.6±3.34	9.6±3.35
ผู้ไม่เคยติดเชื้อไข้เลือดออกมาก่อน; ราย (ร้อยละ)	3,714 (27.8)	1,832 (27.4)	5,547 (27.6)
เพศหญิง; ราย (ร้อยละ)	6,651 (49.7)	3,276 (49.0)	9,929 (49.5)
ประชากรย่อยกลุ่ม safety (ได้รับทั้งวัคซีน TAK-003 และวัคซีนหลอกร่วมกัน เนื่องจากเกิดข้อผิดพลาด และถูกสุ่มเพิ่มเติมเพื่อประเมินความปลอดภัยและการสร้างภูมิคุ้มกัน)			
จำนวนผู้เข้าร่วม; ราย	2,663	1,329	3,993
ผู้ไม่เคยติดเชื้อไข้เลือดออกมาก่อน; ราย (ร้อยละ)	740 (27.8)	369 (27.8)	1,109 (27.8)

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อจากสายพันธุ์ทั้งหมด หลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ตั้งแต่ 30 วันถึง 12 เดือน ของ Biswal S และคณะ²⁸ (ชุดการวิเคราะห์ตามโครงร่างการวิจัย: per protocol set)[†]

	กลุ่มวัคซีน TAK-003 N = 12,700 [‡]	กลุ่มวัคซีนหลอก N = 6,316 [‡]
ไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อ (VCD); ราย (ร้อยละ)	61 (0.5)	149 (2.4)
ประสิทธิภาพของวัคซีน; ร้อยละ (95%CI)	80.2 (73.3, 85.3)	
p-value	<0.001	

CI = confidence interval; VCD = virological confirmed dengue

[†] การวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพเบื้องต้นอิงตามชุดโครงร่างการวิจัย (per protocol set) ซึ่งประกอบด้วยอาสาสมัครที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งไม่มีการเบี่ยงเบนไปจากโครงร่างการวิจัยที่สำคัญใด ๆ

[‡] จำนวนอาสาสมัครที่ได้รับการประเมิน

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของวัคซีนหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ตั้งแต่ 30 วันถึง 18 เดือน^{26,28}

	กลุ่มวัคซีน TAK-003 N = 12,700 [†]	กลุ่มวัคซีนหลอก N = 6,316 [†]	ประสิทธิภาพของ วัคซีน (95%CI)
การป้องกันการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจาก VCD[‡]; ราย (ร้อยละ)			
การรักษาตัวในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน เนื่องจาก VCD	13 (0.1)	66 (1.0)	90.4 (82.6, 94.7) [¶]
การป้องกัน VCD แต่ละสายพันธุ์; ราย (ร้อยละ)			
VCD จาก DENV-1	38 (0.3)	62 (1.0)	69.8 (54.8, 79.9)
VCD จาก DENV-2	8 (<0.1)	80 (1.3)	95.1 (89.9, 97.6)
VCD จาก DENV-3	63 (0.5)	60 (0.9)	48.9 (27.2, 64.1)
VCD จาก DENV-4	5 (<0.1)	5 (<0.1)	51.0 (-69.4, 85.8)
การป้องกัน VCD ตามสถานะการติดเชื้อไวรัสเดงกีที่ระดับพื้นฐาน; ราย (ร้อยละ)			
VCD ในอาสาสมัครทุกราย	114 (0.9)	206 (3.3)	73.3 (66.5, 78.8)
VCD ในอาสาสมัครที่เคยติดเชื้อมาก่อน (ผลเลือดต่อเชื้อไวรัสเดงกีเป็นบวกที่ ระดับพื้นฐาน)	75 (0.8)	150 (3.3)	76.1 (68.5, 81.9)
VCD ในอาสาสมัครที่ไม่เคยติดเชื้อมา ก่อน (ผลเลือดต่อเชื้อไวรัสเดงกีเป็นลบที่ ระดับพื้นฐาน)	39 (1.1)	56 (3.2)	66.2 (49.1, 77.5)
การป้องกันโรคไข้เลือดออก (DHF) ที่เกิดจากสายพันธุ์ใด ๆ; ราย (ร้อยละ)			
โดยรวม	2 (<0.1)	7 (<0.1)	85.9 (31.9, 97.1)
การป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิดรุนแรง (severe dengue) ที่เกิดจากสายพันธุ์ใด ๆ; ราย (ร้อยละ)			
โดยรวม	2 (<0.1)	1 (<0.1)	2.3 (-977.5, 91.1)

CI = confidence interval; VCD = virological confirmed dengue (ใช้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อ)

[†] จำนวนอาสาสมัครที่ได้รับการประเมิน[‡] key secondary endpoint (ผลลัพธ์รอง)[¶] p-value <0.001

หลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 2 เปรียบเทียบกับระดับภูมิคุ้มกัน
หลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 2 ของผู้ที่มีอายุ 4-16 ปี ดังแสดงใน
ตารางที่ 4 โดยพบว่าวัคซีนสามารถป้องกันโรคไข้เลือด-
ออกในผู้ใหญ่ได้ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบระดับของประ-
สิทธิภาพเหมือนในผู้ที่มีอายุ 4-16 ปี^{26,29-30}

จากการเชื่อมโยงข้อมูลด้านประสิทธิภาพ อ้างอิง
จากข้อมูลการตอบสนองภูมิคุ้มกันและผลลัพธ์จากการ
วิเคราะห์ความไม่ด้อยกว่า โดยเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ย
ระดับภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีนในประชากรที่ไม่เคยติด
เชื้อไวรัสเดงกีมาก่อนของการศึกษาของ Biswal S และ

ตารางที่ 4 ระดับภูมิคุ้มกันของ dengue neutralizing antibodies ในการศึกษาของ LeFevre I และคณะ³⁰ (อายุ 18-60 ปี) (ชุดตามโครงการวิจัยสำหรับความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน: per protocol set)

	ผลเลือดเป็นบวกที่ระดับพื้นฐาน		ผลเลือดเป็นลบที่ระดับพื้นฐาน	
	ก่อนฉีดวัคซีน N=68	1 เดือนหลังฉีดวัคซีน ครั้งที่ 2 N=67	ก่อนฉีดวัคซีน N=379	1 เดือนหลังฉีดวัคซีน ครั้งที่ 2 N=367
DENV-1				
GMT	13.9	365.1	5.0	268.1
(95%CI)	(9.5, 20.4)	(233.0, 572.1)	NE**	(226.3, 317.8)
DENV-2				
GMT	31.8	3098.0	5.0	2956.9
(95%CI)	(22.5, 44.8)	(2233.4, 4297.2)	NE**	(2635.9, 3316.9)
DENV-3				
GMT	7.4	185.7	5.0	128.9
(95%CI)	(5.7, 9.6)	(129.0, 267.1)	NE**	(112.4, 147.8)
DENV-4				
GMT	7.4	229.6	5.0	137.4
(95%CI)	(5.5, 9.9)	(150.0, 351.3)	NE**	(121.9, 155.0)

N = จำนวนของอาสาสมัครที่ได้รับการประเมิน; DENV = dengue virus (เชื้อไวรัสเดงกี); GMT = geometric mean titer (ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน); CI = confidence interval (ช่วงความเชื่อมั่น); NE = ยังไม่ได้ประมาณการ

* ข้อมูลที่รวบรวมมาจากวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ รุ่นการผลิตที่ 1, 2 และ 3

** อาสาสมัครทุกรายมีค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่า LLOD (10) ดังนั้น จะถูกรายงานเป็น 5 โดยไม่มีค่าช่วงความเชื่อมั่น

คณะ²⁸ กับการศึกษาของ LeFevre I และคณะ³⁰ ตาม **ตารางที่ 5** คาดว่าวัคซีนจะสามารถป้องกันโรคไข้เลือดออกในผู้ใหญ่ได้ ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบระดับประสิทธิภาพเหมือนในเด็กและวัยรุ่น โดยประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าในเด็กและวัยรุ่นทำให้วัคซีนนี้แนะนำให้ฉีดได้อายุระหว่าง 4-60 ปี

ข้อบ่งใช้

วัคซีนป้องกันไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ (ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์) มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออกที่เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกีสายพันธุ์ต่าง ๆ ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 4-60 ปี²⁶⁻²⁹

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาในเด็กและผู้ใหญ่

สำหรับบุคคลที่มีอายุตั้งแต่ 4-60 ปี ควรได้รับขนาด 0.5 มิลลิลิตร จำนวน 2 ครั้ง โดยมีระยะการฉีดที่ 0 และ 3 เดือน²⁶

ประชากรกลุ่มพิเศษ: ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพวัคซีนในผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 4 ปีและสตรีมีครรภ์²⁶

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ

ตารางที่ 5 อัตราส่วนค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกันในอาสาสมัครที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสเดงกีมาก่อนในการศึกษาวิจัยของ Biswal S และคณะ²⁸ (4-16 ปี) และการศึกษาของ LeFevre I และคณะ³⁰ (18-60 ปี) (ชุดตามโครงสร้างการวิจัยสำหรับความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน: per protocol set for immunogenicity)^{26,29-30}

	อัตราส่วน GMT* (95%CI)			
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 เดือนหลังฉีดวัคซีนครั้งที่ 2	0.69 (0.58, 0.82)	0.59 (0.52, 0.66)	1.77 (1.53, 2.04)	1.05 (0.92, 1.20)
6 เดือนหลังฉีดวัคซีนครั้งที่ 2	0.62 (0.51, 0.76)	0.66 (0.57, 0.76)	0.98 (0.84, 1.14)	1.01 (0.86, 1.18)

CI = confidence interval (ช่วงความเชื่อมั่น); DENV = dengue virus (เชื้อไวรัสเดงกี); GMT = geometric mean titer (ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน)

*ไม่ต่ำกว่า: ขอบบนของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของอัตราส่วน GMT ระหว่าง GMT ที่อายุ 4-16 ปีและ GMT ที่อายุ 18-60 ปี น้อยกว่า 2.0

ไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์ที่พบบ่อย เช่น ปวดตรงบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ผื่นแดงบริเวณที่ฉีด ไม่สบาย อ่อนเพลีย มีไข้ เป็นต้น รายละเอียดแสดงดัง**ตารางที่ 6**

ในด้านความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ามีความรุนแรงน้อยจนถึงปานกลางในช่วงเวลา 2 วัน หลังการฉีดวัคซีน โดยมีระยะเวลาไม่นาน คือ 1 – 3 วัน และพบน้อยลงหลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 เมื่อเทียบกับการฉีดเข็มแรก ส่วนภาวะเลือดมีไวรัสจากวัคซีน (vaccine viremia) พบว่าเกิดขึ้นชั่วคราวหลังการฉีดวัคซีนซึ่งจะเริ่มปรากฏขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 หลังการฉีดวัคซีนครั้งแรก และมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ 4 วัน และรุนแรงน้อยจนถึงปานกลาง เช่น ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และผื่นผื่น และเกิดขึ้นน้อยมากหลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2²⁶ โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง น้อยกว่าร้อยละ 0.1²⁸

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ด้วยยาสำคัญหรือแพ้ส่วนประกอบใด ๆ และในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีแบบแสดงอาการหรือผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีแบบไม่แสดงอาการที่มีหลักฐานแสดงถึงการทำงานของภูมิคุ้มกันบกพร่อง นอกจากนี้เนื่องด้วยเป็นวัคซีนเชื้อเป็นแบบอ่อนฤทธิ์ จึงห้ามใช้วัคซีนนี้ในสตรีตั้งครรภ์^{26,29}

การเก็บรักษา

เก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง²⁶

การละลาย

ให้นำผงยาและตัวทำละลายที่บรรจุมาด้วยกัน ผสมกันจนได้สารละลายใส ไม่มีสีเท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้ตัวทำละลายอื่น²⁶

ความคงตัวหลังการเปิดใช้หรือหลังการละลาย

หลังผสมแล้วให้ใช้ภายใน 2 ชั่วโมง²⁶

คำแนะนำการใช้วัคซีน

ตามคำแนะนำของ European Centre for Disease Prevention and Control ได้แนะนำให้ใช้วัคซีนชนิดนี้ในผู้ที่มีอายุ 4-60 ปี โดยฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 3 เดือน³¹ ขณะที่ในสหรัฐอเมริกา ยังไม่มีคำแนะนำในการฉีดวัคซีนชนิดนี้ แม้ว่าวัคซีนชนิดเดิมที่เคยถูกจำหน่ายมาก่อนหน้าจะประกาศยกเลิกการผลิตและจัดจำหน่ายแล้วก็ตาม³²

สำหรับประเทศไทย ตามคำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาโรคไข้เลือดออกเด็กในเด็กและวัยรุ่น 15 มกราคม พ.ศ. 2567 แนะนำให้ใช้

วัคซีนชนิดนี้ทั้งผู้ที่เคยและไม่เคยติดเชื้อมาก่อน และไม่จำเป็นต้องตรวจภูมิคุ้มกันก่อนการฉีดวัคซีน โดยพิจารณาตามอายุ คือ 4-60 ปี สามารถพิจารณาฉีดได้ โดยฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 3 เดือน³³

บทสรุป

วัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์

เป็นวัคซีนป้องกันไข้เลือดออกเดงกีชนิดใหม่ ในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยกำหนดให้ฉีด 2 ครั้ง คือ เดือนที่ 0 และเดือนที่ 3 ในผู้ที่มีอายุ 4-60 ปี มีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้เดงกีที่ยืนยันการติดเชื้อที่เกิดจากทุกสายพันธุ์หลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ปวดตรงบริเวณที่ฉีด ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ผื่นแดงบริเวณที่ฉีด ไม่สบาย อ่อนเพลีย และมีไข้

ตารางที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิด 4 สายพันธุ์²⁶

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน	พบบ่อยมาก
เบื่ออาหาร	พบบ่อยมาก
หงุดหงิด	พบบ่อยมาก
ปวดศีรษะ	พบบ่อยมาก
ง่วงซึม	พบบ่อยมาก
ปวดกล้ามเนื้อ	พบบ่อยมาก
ปวดตรงบริเวณที่ฉีดวัคซีน	พบบ่อยมาก
ผื่นแดงบริเวณที่ฉีด	พบบ่อยมาก
ไม่สบาย	พบบ่อยมาก
อ่อนเพลีย	พบบ่อยมาก
มีไข้	พบบ่อยมาก
เยื่อจมูกและลำคออักเสบ	พบบ่อย
คอหอยและทอนซิลอักเสบ	พบบ่อย
ปวดข้อ	พบบ่อย
อาการบวม ฟกช้ำ คันตรงบริเวณฉีด	พบบ่อย
หลอดลม หรือจมูกอักเสบ	พบบ่อย
เวียนศีรษะ	พบบ่อย
ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดท้อง อาเจียน	พบบ่อย
ผื่น ลมพิษ	พบบ่อย
เลือดไหลบริเวณฉีด	พบบ่อย
อ่อนเพลีย	พบบ่อย
สีผิวซีดบริเวณฉีด	พบบ่อย
อาการบวมใต้ชั้นผิวหนัง	พบบ่อยมาก

หมายเหตุ: ระดับความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบ่งเป็น พบบ่อยมาก (≥ร้อยละ 10) พบบ่อย (ตั้งแต่ร้อยละ 1 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 10) พบบ่อย (ตั้งแต่ร้อยละ 0.1 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 1) พบบ่อย (ตั้งแต่ร้อยละ 0.01 ถึงน้อยกว่าร้อยละ 0.1) พบบ่อยมาก (<ร้อยละ 0.01)

เอกสารอ้างอิง

- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ*. 2002;324(7353):1563-6. doi: 10.1136/bmj.324.7353.1563.
- World Health Organization. Dengue and severe dengue (Factsheet) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2023 Sep 21]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; 496(7446):504-7. doi: 10.1038/nature12060.
- Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712-23. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00026-8.
- Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):e101-6. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30518-7.
- L'Aizou M, Assoukpa J, Fanouillere K, Plennevaux E, Bonaparte M, Bouckennooghe A, et al. Dengue seroprevalence: data from the clinical development of a tetravalent dengue vaccine in 14 countries (2005-2014). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112(4):158-68. doi: 10.1093/trstmh/try037.
- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):480-96. doi: 10.1128/CMR.11.3.480.
- Rodriguez-Barraquer I, Buathong R, Iamsirithaworn S, Nisalak A, Lessler J, Jarman RG, et al. Revisiting Rayong: shifting seroprofiles of dengue in Thailand and their implications for transmission and control. *Am J Epidemiol*. 2014;179(3):353-60. doi: 10.1093/aje/kwt256.
- World Health Organization. Global strategy for Dengue prevention and control 2012-2020 [Internet]. Geneva; World Health Organization; 2012 [cited 2023 Sep 30]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf?sequence=1
- Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8):e1760. doi: 10.1371/journal.pntd.0001760
- ศิริชัย วงศ์วัฒนไพบูลย์. การศึกษาระบาดวิทยาโรคไข้เลือดออกในประเทศไทย การพยากรณ์ และแนวทางป้องกัน ควบคุมโรค. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำสัปดาห์ [อินเทอร์เน็ต]. 2550 [สืบค้นเมื่อ 14 ธ.ค. 2567];38(35):613-8. สืบค้นจาก: <https://he05.tci-thaijo.org/index.php/WE-SR/article/view/3142>
- กรมควบคุมโรค. สำนักสื่อสารความเสี่ยงและพัฒนาพฤติกรรมสุขภาพ. กรมควบคุมโรคเผยสถานการณ์โรคไข้เลือดออกยังน่าห่วง เน้นย้ำมาตรการป้องกันและกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงลาย เป็นไข้สูงอย่าซื้อยากินเองอาจเสี่ยงเสียชีวิต [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค; 2566 [สืบค้นเมื่อ 28 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=36533&deptcode=brc&news_views=3731
- World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization, April 2016 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(21):266-84. PMID: 27236869.
- World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016; 91(30):349-64. PMID: 27476189.
- Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015; 373(13):1195-206.18. doi: 10.1056/NEJMoa1506223.
- Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM,

- Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113-23. doi: 10.1056/NEJMoa1411037.
18. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkitikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, 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(9853):1559-67. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61428-7.
19. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, 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(9951):1358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61060-6.
20. 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(4):327-40. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.
21. Nascimento EJM, George JK, Velasco M, Bonaparte MI, Zheng L, DiazGranados CA, et al. Development of an anti-dengue NS1 IgG ELISA to evaluate exposure to dengue virus. *J Virol Methods*. 2018;257:48-57. doi: 10.1016/j.jviromet.2018.03.007.
22. The Lancet Infectious Diseases. Infectious disease crisis in the Philippines. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1265. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30642-5.
23. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - recommendations. *Vaccine*. 2019;37(35):4848-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.063.
24. Wilder-Smith A, Flasche S, Smith PG. Vaccine-attributable severe dengue in the Philippines. *Lancet*. 2019;394(10215):2151-2. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32525-5.
25. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: global development update. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(3):178-85. doi: 10.12932/AP-100518-0309.
26. Takeda (Thailand), Ltd. Qdenga® (Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)) [Internet]. Bangkok: Takeda (Thailand), Ltd.; 2023. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://drug.fda.moph.go.th/media.php?id=515340760959295488&name=U1DR2C1072660000411C-SPC-EN.pdf>
27. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a tetravalent Dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009-19. doi: 10.1056/NEJMoa1903869.
28. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1423-33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30414-1.
29. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, et al. Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):107-17. doi: 10.1093/cid/ciab864.
30. 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(1):75. doi: 10.1038/s41541-023-00670-6.
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals about dengue [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2023 [cited 2024 Aug 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts>
32. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Vaccine [Internet]. Atlanta: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [cited 2024 Aug 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/hcp/vaccine/index.html>
33. ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. คำแนะนำแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาโรคไข้เลือดออกเดงกีใน

เด็กและวัยรุ่น 15 มกราคม พ.ศ. 2567 (ฉบับร่างหลังประชา-
พิจารณ์) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ราชวิทยาลัยกุมาร

แพทย์แห่งประเทศไทย. 2567 [สืบค้นเมื่อ 26 ส.ค. 2567].
สืบค้นจาก: <https://www.thaipediatrics.org/?p=4550>