

ความก้าวหน้าของการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออก

Progress of dengue vaccine development

สรารุธ สุวันทภพ พ.บ., ส.ม., ส.บ.

ที่ปรึกษาสำนักโรคติดต่อมาโดยแมลง

กรมควบคุมโรค

Saravuth Suvanthabpa M.D., M.P.H., B.P.H.

Adviser, Bureau of Vector Borne Disease,

Department of Disease Control

บทคัดย่อ

โรคไข้เลือดออกเป็นโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขในหลายประเทศ และนับวันจะทวีความรุนแรงมากขึ้น เนื่องจากยังไม่มียารักษาโรคนี้โดยเฉพาะ และมาตรการควบคุมยุงพาหะยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร การพัฒนาวัคซีนจึงเป็นความหวังเดียวในการควบคุมโรคไข้เลือดออก สำหรับวัคซีนไข้เลือดออกนั้น มีการวิจัยและพัฒนากันมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2483 แต่ก็ยังไม่มีวัคซีนไข้เลือดออกที่นำมาใช้ได้จริง เพราะนอกจากจะต้องสร้างวัคซีน ให้ครบทุกชนิดแล้ว ยังต้องทำให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการได้รับวัคซีนมีระดับที่เหมาะสม เพื่อป้องกัน ภาวะภูมิคุ้มกันที่ไม่พอดี จะส่งเสริมให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนมากขึ้น รวมทั้งขาดสัตว์ทดลองที่ดีในการทดสอบ แต่ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาวัคซีนไข้เลือดออกเริ่มมีความหวังที่จะสามารถนำมาใช้ในเวลาอันใกล้ ปัจจุบันเทคโนโลยีในการผลิตวัคซีนพัฒนาไปมาก ทำให้วัคซีนไข้เลือดออกที่พัฒนาในปัจจุบันมีหลากหลายชนิดแบ่งได้ตามเทคนิคการผลิตดังนี้ live attenuate vaccine, live attenuate recombinant (chimeric) vaccine, purified inactivated virus, recombinant subunits, virus-like particles, DNA vaccine และ virus-vectored dengue vaccines โดยวัคซีนแต่ละชนิดก็จะมีทั้งข้อดีและข้อเสียในการนำไปใช้ทั้งในเรื่องผลข้างเคียง การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ความคงอยู่ของภูมิคุ้มกัน และการเก็บรักษาและขนส่ง ปัจจุบันมีวัคซีนที่ครอบคลุมเชื้อทั้ง 4 ชนิด และเข้าสู่ clinical phase อยู่ 6 ตัว โดยวัคซีนที่มีความก้าวหน้ามากที่สุดคือ Live attenuated chimeric vaccine วัคซีนนี้พัฒนาจากการตัดต่อวัคซีนไข้เหลือง YF-17D vaccine กับเชื้อไวรัสเด็งกีทั้ง 4 ชนิด ขณะนี้อยู่ระหว่างการศึกษาระยะที่ 3 ผลการศึกษาใน phase 2b พบว่า ปลอดภัยแต่ป้องกันได้เพียง 3 ชนิดคือ DENV-1, 3 และ 4 และคาดว่าจะสามารถผลิตออกจำหน่ายในเวลาอันใกล้ แต่ผลการศึกษาอาจจะไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง ดังนั้นการดูแลสิ่งแวดล้อมไม่ให้เอื้อต่อการเพาะพันธุ์ยุงลายจึงยังคงเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องดำเนินการต่อไป

Abstract

Dengue is a disease that is a public health problem in many countries and is becoming more serious. There is no specific treatment; and vector control measures are not effective enough. Therefore, vaccine is the only hope for controlling this disease. Dengue vaccine development has been initiated since 1940 but there is still no usable dengue vaccine available. The main obstacles are the need of vaccine to be tetravalent, the risk of antibody-dependent enhancement and the lack of animal model. Nevertheless, dengue vaccine development has made a great progress in recent decade. Progress of technologies for vaccine development bring out variety of dengue vaccine candidates according to development techniques: live attenuate vaccine, live

attenuate recombinant (chimeric) vaccine, purified inactivated virus, recombinant subunits, virus-like particles (VLPs), DNA vaccine and virus-vectored dengue vaccines. Each type of vaccines has both advantages and disadvantages on side effects, immune response, immunity duration and stability of vaccine during storage and transport. Currently, there are 6 tetravalent vaccine candidates that are in clinical phase. The most advanced vaccine currently being studied in phase 3 is "live attenuated chimeric vaccine". This vaccine is developed from core yellow fever YF-17D vaccine recombinant with 4 serotypes of dengue viruses. The studied results in phase 2b found that the vaccine is safe but it can protect only 3 serotypes (1, 3 and 4). It is expected that the product will be available soon. However, the study results may not be as expected, so the environment managements to reduce the risk of mosquito breeding sources are still needed.

ประเด็นสำคัญ
วัคซีนไข้เลือดออก

Key words
Dengue vaccine

บทนำ

โรคไข้เลือดออกเป็นโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขในหลายประเทศ และนับวันจะทวีความรุนแรงมากขึ้น องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อโรคไข้เลือดออกประมาณ 50-100 ล้านราย และมีผู้ป่วยอาการรุนแรงที่ต้องนอนโรงพยาบาล ปีละ ประมาณ 500,000 ราย ในจำนวนนี้ ร้อยละ 2.5 จะเสียชีวิต⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทยมีรายงานโรคนี้มากกว่า 50 ปี แต่ก็ยังมีรายงานผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง แม้จะมีการควบคุมตลอดมา ในปี พ.ศ. 2556 คาดว่าจะมีรายงานผู้ป่วยสูงถึง 130,000 ราย และเสียชีวิตไม่ต่ำกว่า 100 ราย การที่โรคไข้เลือดออกยังไม่สามารถควบคุมได้ดี เนื่องจากยังไม่มีมาตรการควบคุมยุงพาหะที่ได้ผลดีเท่าที่ควร สาเหตุจากยุงลายบ้านที่เป็นพาหะหลักมีแหล่งเพาะพันธุ์ในและบริเวณรอบบ้าน ดังนั้นการควบคุมจึงต้องอาศัยความร่วมมือจากชุมชน โดยเฉพาะเจ้าของบ้านที่จะต้องเป็นผู้ดำเนินการเอง แต่จากข้อมูลการสำรวจของหน่วยงานกรมควบคุมโรคในปี พ.ศ. 2556 พบว่า มีประชาชนให้ความร่วมมือในการกำจัดลูกน้ำในบ้านเพียง ร้อยละ 75 ดังนั้นการพัฒนาวัคซีนจึงเป็นความหวังในการ ควบคุมป้องกันโรคไข้เลือดออก ทั้งของประเทศไทยและทั่วโลก

วัคซีนไข้เลือดออกนั้นมีการวิจัยและพัฒนา มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2483 ซึ่งเป็นชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ในเซลล์สมองหนู แต่ได้หยุดไปเนื่องจากมีผลข้างเคียงในสัตว์ทดลอง ต่อมาในปี พ.ศ. 2523 ทีมงานวิจัยมหาวิทยาลัยมหิดลและ Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) ในสหรัฐอเมริกา ได้พัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกพร้อมๆ กัน เป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ในเซลล์ไตสุนัขและลิง (primary dog kidney - PDK, primary green monkey kidney - PGMK)⁽²⁾ หลังจากนั้นการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกก็มีมาอย่างต่อเนื่องทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ อย่างไรก็ตามเรายังไม่มีวัคซีนไข้เลือดออกที่นำมาใช้ได้จริง สาเหตุที่สำคัญมาจากเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue virus - DENV) ที่ทำให้เกิดโรคในคนมีถึง 4 ชนิด (DENV-1, DENV-2, DENV-3 และ DENV-4) เมื่อคนติดเชื้อชนิดหนึ่งชนิดใด ก็จะมีภูมิคุ้มกันที่สามารถป้องกันการติดเชื้อชนิดนั้นไปได้ตลอดชีวิต แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อชนิดอื่นได้ แต่มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นบางส่วนซึ่งพบว่า ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นนี้อาจทำให้อาการของ โรคมีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อได้รับเชื้อชนิดอื่นเข้าไป อันเป็นผลมาจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นบางส่วน

ส่งเสริมให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์และเพิ่มจำนวนมากขึ้น (antibody-dependent enhancement - ADE) จึงทำให้การพัฒนาวัคซีนป้องกันไข้เลือดออกที่ผ่านมา มีความยุ่งยาก เพราะนอกจากจะต้องสร้างวัคซีนให้ครบทุกชนิดแล้วยังต้องทำให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการได้รับวัคซีนมีระดับที่สมดุลกัน นอกจากนี้ยังขาดสัตว์ทดลองที่ดีในการทดสอบ แต่ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาวัคซีนไข้เลือดออกเริ่มมีความหวังที่จะสามารถนำมาใช้ในเวลาอันใกล้ เนื่องมาจากการพัฒนาวัคซีนมากขึ้นจากความสนใจที่เพิ่มขึ้นของหน่วยงานต่างๆ ทั้งภาครัฐและเอกชน สาเหตุจากการกระจายของโรคไข้เลือดออกที่มีเพิ่มขึ้นในหลายประเทศ ความสามารถในการพัฒนาเชื้อไวรัสฯ ให้เหมาะสม และการคัดเลือกสายพันธุ์ของไวรัสฯ เพื่อการท้าววัคซีนที่ดีขึ้น มีเทคโนโลยีใหม่ๆ ในการพัฒนาวัคซีน รวมทั้งมีการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก และมีหน่วยงานที่มาช่วยดูแลในเรื่องนี้อย่างจริงจัง เช่น Dengue Vaccine Initiative (DVI)

จากการที่เทคโนโลยีในการผลิตวัคซีนพัฒนาไปมากทำให้วัคซีนไข้เลือดออกที่พัฒนาในปัจจุบันมีหลากหลายชนิด แบ่งได้ตามเทคนิคการผลิตดังนี้⁽³⁻⁵⁾

1. Live attenuate vaccine - LAV (เชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์) เป็นวัคซีนที่เกิดจากการทำให้เชื้อไวรัสฯ มีฤทธิ์อ่อนลง แต่ยังสามารถเพิ่มจำนวนได้ (replicate) โดยการเลี้ยงเชื้อไวรัสฯ ในเนื้อเยื่อสัตว์เช่น PDK หรือ PGMK หลายๆ ครั้ง

2. Live attenuate recombinant (chimeric) vaccine คือวัคซีนที่ใช้เทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรมมาสร้าง virus ที่อ่อนฤทธิ์ขึ้นมาใหม่ โดยนำเชื้อไวรัสตั้งก่

ที่ทำให้อ่อนฤทธิ์บางชนิด เช่น DENV-2 หรือเชื้อไวรัสอื่นที่มีโครงสร้างใกล้เคียง เช่น จากวัคซีนไข้เหลือง yellow fever vaccine มาเป็นแกนกลาง แล้วเติมส่วนของเชื้อไวรัสตั้งก่แต่ละชนิดเข้าไป

3. Purified inactivated virus (PIV) คือวัคซีนที่เกิดจากการทำให้เชื้อไวรัสตาย แต่โครงสร้างทั้งหมดของเชื้อไวรัสฯ ยังอยู่

4. Recombinant subunits คือวัคซีนที่นำเฉพาะบางส่วนของเชื้อไวรัสมาตัดต่อโดยเลือกเฉพาะส่วนที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดี ที่นิยมในปัจจุบันคือส่วนของ Envelope (E-protein) และ nonstructural protein-1 (NS1)

5. Virus-like particles (VLPs) คือวัคซีนที่นำโปรตีนของไวรัสฯ มาประกอบเป็นอนุภาคที่คล้ายตัวไวรัส เพียงแต่ไม่มีกรดนิวคลีอิก

6. DNA vaccine คือวัคซีน DNA ลูกผสมที่เกิดจากการสอดแทรกยีนบางส่วนของไวรัสฯ ที่สามารถสร้างแอนติเจนที่ต้องการเข้าไปใน plasmid (plasmid คือสารพันธุกรรมที่อยู่นอกโครโมโซม ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของวงกลม (circular DNA) สามารถจำลองตัวเองได้โดยไม่ต้องอาศัยโครโมโซม)

7. Virus-vectored dengue vaccines คือการนำบางส่วนของไวรัสฯ ที่สามารถสร้างแอนติเจน ที่ต้องการเข้าไปสอดแทรกในเชื้อไวรัสที่ถูกดัดแปลงทางพันธุกรรมเพื่อเป็นตัวพาหะ (vector) เช่น adenovirus โดยวัคซีนแต่ละชนิดก็จะมีทั้งข้อดีและข้อเสียในการนำไปใช้ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบข้อดีข้อเสียของวัคซีนแต่ละชนิด

ชนิดของวัคซีน	ข้อดี	ข้อเสีย
Live attenuated vaccine (LAV)	◆ ภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นรวดเร็วและยาวนาน ทำให้ไม่ต้องกระตุ้นหลายครั้ง ◆ ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นมีทั้ง humoral และ cellular antibody ◆ การผลิตไม่ซับซ้อนทำให้ต้นทุนต่ำ	◆ มีโอกาสที่เชื้อจะกลับมามีฤทธิ์เหมือนเดิม ◆ ไม่เหมาะในรายที่มีปัญหาภูมิคุ้มกัน เช่น HIV ◆ ความไม่สมดุลระหว่างการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และผลข้างเคียงสูง ◆ การเพิ่มจำนวนของเชื้อแต่ละชนิดในร่างกายอาจรบกวนซึ่งกันและกัน ส่งผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน ◆ เชื้อไม่คงทนต่อความร้อน ทำให้การเก็บ และขนส่งลำบาก ต้องหล่อเลี้ยงด้วยความเย็นเพื่อให้เชื้อยังมีชีวิตอยู่
Live attenuate recombinant vaccine	◆ ใกล้เคียงกับ LAV แต่ ◆ การผลิตให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ที่เสถียรกว่า	◆ ใกล้เคียงกับ LAV แต่ ◆ โอกาสที่เชื้อจะกลับมามีฤทธิ์ น้อยกว่า LAV ◆ ลดความไม่สมดุลระหว่างการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และผลข้างเคียงเมื่อเทียบกับ LAV ◆ ลดการรบกวนซึ่งกันและกันในขณะการเพิ่มจำนวนของเชื้อ
Purified inactivated vaccine	◆ ผลข้างเคียงน้อย ◆ ไม่มีโอกาสที่เชื้อจะกลับมามีฤทธิ์ ◆ ไม่มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อแต่ละชนิดในร่างกายจึงไม่รบกวนซึ่งกัน เมื่อใช้เชื้อทั้ง 4 ชนิดรวมกัน ◆ ทนต่อความร้อน การเก็บและขนส่งสะดวก	◆ ถ้าเชื้อไม่ตายจริงเกิดผลข้างเคียงได้ ◆ กระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ดีโดยเฉพาะ cellular immune และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นอยู่ไม่นาน ต้องกระตุ้นหลายครั้ง
Recombinant subunits vaccine	◆ ไม่ต้องใช้ความเย็น ◆ ค่าใช้จ่ายในการผลิตสูง ◆ ไม่ทำให้เกิดโรค เพราะไม่เพิ่มจำนวน ◆ ผลข้างเคียงน้อย	◆ กระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ค่อยดีและอยู่ไม่นาน ◆ ต้องกระตุ้นหลายครั้ง
Virus-like particles (VLPs) vaccine	◆ ไม่เพิ่มจำนวน จึงใช้ในคนมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันได้ ◆ ไม่ทำให้เกิดโรค เพราะไม่เพิ่มจำนวน	◆ ภูมิคุ้มกัน cellular ยังไม่ดีขึ้น
DNA vaccine	◆ ผลข้างเคียงน้อย ◆ ไม่เพิ่มจำนวน จึงใช้ในคนมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันได้ ◆ ไม่ทำให้เกิดโรค ◆ ทนต่อความร้อน	◆ ภูมิคุ้มกัน cellular ยังไม่ดีขึ้น
Virus-vectored dengue vaccines	◆ การเก็บและขนส่งสะดวก ◆ ไม่ต้องใช้ความเย็น ◆ ไม่เพิ่มจำนวน จึงใช้ในคนมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันได้ ◆ ผลิตให้คงที่ได้ง่าย ◆ ไม่ทำให้เกิดโรค	◆ หากร่างกายเคยมี immune ต่อ virus ที่ใช้เป็น vector ผลจะไม่ดี

แม้ว่าจะมีวัคซีนพัฒนาอยู่หลายชนิดแต่การพัฒนาวัคซีนมีหลายขั้นตอน นอกเหนือจากการเลือกรูปแบบที่นำมาใช้ในห้วงปฏิบัติการแล้ว ก็ต้องศึกษาต่อในสัตว์ทดลอง (pre-clinic phase) ตามด้วยการศึกษาในคน (clinical phase) ซึ่งก็ยังแบ่งย่อยออกเป็น

ระยะที่ 1: การศึกษาความปลอดภัย โดยจะทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง ไม่ติดเชื้อใดๆ จำนวน 20-80 คน เพื่อตรวจสอบความปลอดภัยและผลข้างเคียงในการตอบสนองต่อสารที่อาจนำมาใช้เป็นวัคซีน

ระยะที่ 2 การศึกษาความปลอดภัยและขนาดที่เหมาะสมในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในระยะสั้น โดยศึกษาในอาสาสมัครจำนวนมากขึ้น ประมาณ 100-300 คน

ตารางที่ 2 ความก้าวหน้าของวัคซีนไขเลือดออก แบบ Tetravalent ชนิดต่างๆ รวมทั้งผู้พัฒนาในระยะ clinical phase⁽⁶⁾

ชนิดของวัคซีน	Phase I	Phase II	Phase IIb	Phase III
Live attenuate chimeric vaccine		CYD-TDV Sanofi Pasteur	CYD-TDV	CYD-TDV
Live attenuate chimeric vaccine	DENVax Inviragen	DENVax		
Live attenuate vaccine	TV003 NIH	TV003		
Live attenuate vaccine	? มหิตล(ชาย ลิขสิทธิ์แล้ว)			
Purified inactivated virus	DPIV GSK/ WRAIR/ Bio-Manguinhos			
Recombinant subunits vaccine	80% E-proteins Merck			

หมายเหตุ: National Institutes of Health; GSK, GlaxoSmithKline Biologicals; WRAIR, Walter Reed Army Institute of Research;

จากตารางข้างต้นจะเห็นได้ว่าวัคซีนที่ก้าวหน้าที่สุด เข้าสู่ระยะ clinical phase 3 และครอบคลุมเชื้อทั้ง 4 ชนิด คือ CYD-TDV เป็น live attenuated chimeric vaccine พัฒนาโดยบริษัท Sanofi-Pasteur วัคซีนนี้พัฒนาจากการตัดต่อวัคซีนไขเหลือง YF-17D vaccine กับเชื้อไวรัสตั้งที่ทั้ง 4 ชนิด จึงได้ชื่อ CYD (chimeric,

ระยะที่ 2b: การศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคในภาคสนาม โดยศึกษาในอาสาสมัครจำนวนไม่มากนักประมาณ 4,000-5,000 คน

ระยะที่ 3: การศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในภาคสนาม โดยใช้อาสาสมัครเป็นจำนวนมากเพื่อศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อ หรือชะลออาการหรือลดความรุนแรงของโรคได้เพียงใด โดยจะต้องมีอาสาสมัครจำนวนหลายหมื่นคนและสามารถติดตามเป็นเวลานานนับปีได้

ปัจจุบันมีวัคซีนที่ครอบคลุมเชื้อทั้ง 4 ชนิด (tetravalent) และเข้าสู่ clinical phase ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)

yellow fever, dengue) สำหรับ TDV มาจาก tetravalent vaccine ขณะนี้มีการศึกษาอยู่ในระยะที่ 3 ทั้งในประเทศไทยและประเทศอื่นๆ รวมทั้งสิ้น 33 sites มีประเทศทั้งในละตินอเมริกา (Colombia, Mexico, Honduras, Puerto Rico, และ Brazil) และอาเซียน (Thailand, Indonesia, Malaysia, Viet Nam, Philippines)

โดยมีอาสาสมัครอายุ 2-16 ปี เข้าร่วมโครงการเป็นจำนวนเกือบ 31,000 คน สำหรับระยะที่ 2b ทำการศึกษาในประเทศไทย ทีมงานวิจัยมาจากมหาวิทยาลัยมหิดล โรงพยาบาลราชบุรี และกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ศึกษาระหว่างเดือน ก.พ.2552 - มี.ค.2554 ในเด็กนักเรียนอายุ 4-11 ปี ที่อาศัยอยู่ในเขต อำเภอเมืองราชบุรี จำนวน 4,002 คน โดยฉีดวัคซีน 3 เข็ม ห่างกันเข็มละ 6 เดือน ผลของการศึกษา พบว่า วัคซีนมีความปลอดภัย (อย่างน้อย 25 เดือน จากการฉีดเข็มแรก) สามารถป้องกันโรคจากเชื้อไวรัสไข้เลือดออกได้ 3 ชนิด DENV-1, DENV-3 และ DENV-4 โดย DENV-1 ป้องกันได้ ร้อยละ 61.2 DENV-3 ป้องกันได้ ร้อยละ 81.9 DENV-4 ป้องกัน ได้ ร้อยละ 90 ประสิทธิภาพโดยรวม ร้อยละ 30.2⁽⁷⁾ ส่วน DENV-2 ที่ป้องกันไม่ได้ นักวิจัยกำลังวิเคราะห์เพื่อหาสาเหตุต่อไป

การที่วัคซีนตัวนี้ไม่สามารถป้องกันเชื้อไวรัสชนิดที่ 2 ได้ จึงทำให้บริษัทต้องเลื่อนการผลิตเพื่อจำหน่ายวัคซีนออกไปเป็นปี 2015 แทนที่จะเป็นปี 2014 ตามที่วางแผนไว้เดิม เนื่องจากต้องรอข้อมูลการทดลองระยะที่ 3 ก่อน

วัคซีนที่มีความก้าวหน้ารองลงมาคือ DENVax และ TV003 สำหรับ DENVax เป็น live attenuate chimeric vaccine คล้าย CYD TDV แต่ใช้ DENV-2 เป็นแกนกลางแทน yellow fever vaccine พัฒนาโดยบริษัท Inviragen ซึ่งตอนนี้ถูกซื้อโดยบริษัท TAKEDA ของญี่ปุ่น กำลังศึกษาในระยะที่ 2 ใน Puerto Rico, Colombia, Singapore, Thailand ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ การที่มี DENV-2 เป็นแกนกลางจึงมีความหวังว่าจะได้ผลดีกว่า CYD TDV ส่วน TV003 เป็น LAV กำลังศึกษาในระยะที่ 2 เช่นกัน ข้อดีก็คือแม่ฉีดเข็มเดียว ร้อยละ 74 มี antibody ต่อเชื้อ 4 ชนิด และ ร้อยละ 95 ต่อเชื้อ 3 ชนิด วัคซีนในระยะนี้คาดว่าจะต้องใช้เวลามากกว่า 6 ปี จึงจะสามารถนำมาใช้ได้

สำหรับ LAV ของมหิดลได้ผ่านระยะที่ 1 และได้ขอลิขสิทธิ์ให้แก่ประเทศญี่ปุ่นและอินเดียไปแล้ว ส่วน

DPIV (dengue purified inactivated virus) และ 80% E-proteins vaccine ยังอยู่ในระยะที่ 1 เท่านั้น สำหรับวัคซีนที่อยู่ในระยะนี้ จะนำไปใช้ได้จริง จะใช้เวลาประมาณ 8 ปี

เดิม GSK/WRAIR ก็ได้มีการพัฒนา LAV จนถึงระยะที่ 2 แต่มีปัญหาบางประการจึงยุติการศึกษาต่อ ประเทศไทยเองนอกจาก LAV แล้ว ยังมี live attenuate chimeric vaccine สำหรับ live attenuate chimeric vaccine พัฒนาโดยสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และมหาวิทยาลัยมหิดล พัฒนาไปแล้ว 2 ชุด ชุดแรกให้สิทธิแก่บริษัท BioNet Asia เพื่อนำพัฒนาต่อเป็นวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกเพื่อผลิตในเชิงพาณิชย์ต่อไป ทั้ง 2 ชุด ยังอยู่ในระยะ preclinical ซึ่งต้องใช้เวลามากกว่า 10 ปี

โดยสรุป ขณะนี้มีวัคซีนไข้เลือดออกที่อยู่ในระหว่างการพัฒนามีหลายชนิด และมี 1 ชนิด ที่พัฒนาถึงการทดลองในระยะที่ 3 และคาดว่า อีกประมาณ 3-5 ปี อาจจะมีวัคซีนป้องกันไข้เลือดออกมาใช้ แต่วัคซีนดังกล่าวก็ยังอยู่ในขั้นทดลองเท่านั้น ผลการศึกษาอาจจะไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง ดังนั้นไข้เลือดออก ก็คงยังเป็นปัญหายืดเยื้อต่อไป การดูแลสิ่งแวดล้อม ไม่ให้เอื้อต่อการเพาะพันธุ์ยุงลายจึงยังคงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดที่ทุกคนต้องช่วยกันดำเนินการต่อ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Media centre. Fact sheet on dengue and severe dengue [monograph on the Internet]. 2012 [cited 2013 Jul 31]; 117. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>.
2. Durbin AP, Whitehead SS. Dengue vaccine candidates in development. Curr Top Microbiol Immuno 12010; 338: 129-43.
3. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A, et al. Next generation dengue vaccines: A review of candidates

- in preclinical development. *Vaccine* 2011; 29: 7277-88.
4. Luplertlop N. Overview of dengue viruses and their relations. *J Trop Med Parasitol*. 2008; 31: 102.
 5. Simmons M, Teneza-mora N, Putnak R. Advances in the development of vaccines for dengue fever. In editor. *Vaccine: Development and therapy*: 2012; 6.
 6. Roehrig JT. Current status of dengue vaccine development [Internet]. 2013 [cited 2013 Jul 31]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/2_Roehrig_Dengue_SAGE_April2013.pdf.
 7. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba, 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.