



## การนำวัคซีนไขเลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย

Dengue Vaccine Introduction into Thai Expanded Program on Immunization (EPI)



นพ. จรุง เมืองชนะ

000000000000 000000000



### บทคัดย่อ

โรคไขเลือดออกเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ วัคซีนโรคไขเลือดออกที่มีประสิทธิภาพคาดว่าจะออกสู่ตลาดในระยะเวลาอีกไม่นาน รายงานนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเสนอแนวทางการนำวัคซีนโรคไขเลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยทำการทบทวนระบบการตัดสินใจเชิงนโยบายในการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการและทบทวนประสบการณ์การให้บริการวัคซีนพื้นฐานในโครงการ ทั้งการทบทวนเอกสารและการแลกเปลี่ยนประสบการณ์กับผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องนำผลมาวิเคราะห์เนื้อหาประเด็นสำคัญ

เพื่อนำมาพิจารณาเสนอแนวทางดังกล่าว จากการทบทวนพบว่าโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศไทยมีความพร้อมในการบรรจุวัคซีนชนิดใหม่ที่มีเหมาะสม และประสบความสำเร็จในการดำเนินงานในระดับที่น่าพอใจ มีความชัดเจนทั้งด้านนโยบายการให้บริการ และระบบการพิจารณา นำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการ โดยกลุ่มอายุที่ควรได้รับวัคซีนไขเลือดออก ในโครงการปกติควรเป็นเด็กอายุน้อยที่สุดที่สร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ ส่วนกลุ่มเสี่ยงที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนในกลุ่มอายุอื่น ควรให้ความสำคัญในอันดับรอง ตารายการให้วัคซีนไขเลือดออกควรมีความสอดคล้องกับตารางการให้วัคซีนในปัจจุบันให้มากที่สุด การใช้วัคซีนอาจเริ่มในภาคเอกชนพร้อมๆ ไปด้วยดำเนินการโครงการสาธิตในภาครัฐแล้วค่อยๆ ขยายพื้นที่ให้ครอบคลุมประชากรเป้าหมายทั่วทั้งประเทศ นอกจากนี้ควรดำเนินการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากการรับวัคซีนในระยะยาว และทำการเฝ้าระวังโรคทั้งในระดับคลินิกและการเฝ้าระวังทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน

### Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a significant public health problem, especially among countries in South-east Asia. An effective dengue vaccine is expected to be made available in the market in a few years. This report was aimed to propose appropriate strategies for dengue vaccine introduction into Thai EPI. Reviewing available documents as well as personal communications with related persons were applied to determine the existing decision making process of new vaccine introduction into the program as well as experiences of immunization services of the program. The appropriate strategies were proposed according to analysis results of the reviews and communications. From the reviews and communications, it was found that Thai EPI was ready for new vaccine introduction, if required, and very successful in the program implementation. It had strong immunization policy and decision making processes for new vaccine introduction. For the appropriate immunization strategies, youngest age group who could generate protective immunity from dengue vaccination should be identified as a target group for a regular immunization program, while a catch-up program for other age group should be ordered as lower priority. An appropriate dengue immunization schedule should be made compatible with the existing schedule as much as possible. From the start, dengue vaccine may be used in a private sector, while the governmental sector should start the program with conducting an immunization pilot program and gradually expanded to cover the target groups nationwide. In addition, an adverse events following immunization surveillance system should be conducted to follow vaccinees with long enough period of time, while disease surveillance should be included both clinical and laboratory aspects.

#### 1. บทนำ

โรคไข้เลือดออกเกิดจากการติดเชื้อไวรัส ไข้เลือดออก (Dengue virus: DENV) ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม Flavivirus นำโดยยุงลาย (Aedes mosquito) ซึ่งเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประชากรโลกประมาณ 2.5 พันล้านคน เสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคไข้เลือดออก

มีผู้ป่วยทั่วโลกปีละประมาณ 100 ล้านคน เสียชีวิตประมาณ 10,000 ราย จากประสบการณ์ความสำเร็จในการควบคุมยุงลายพาหะนำโรคในประเทศคิวบา และสิงคโปร์ทำให้โรคสงบลงได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีการเคลื่อนย้ายของประชากรและสินค้าจากแหล่งที่มีโรคชุกชุม ทำให้มีการอุบัติซ้ำของโรคขึ้นอีก ดังนั้นการดำเนินการควบคุมและป้องกันโรคไข้เลือดออกให้มีประสิทธิภาพจะต้องดำเนินการ

อย่างต่อเนื่อง และผสมผสานหลายมาตรการพร้อมๆ กัน อันได้แก่ การเฝ้าระวังโรคอย่างมีประสิทธิภาพ การดำเนินการควบคุมโรค เมื่อมีการระบาด การควบคุมยุงพาหะ การให้การรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมทันที ตลอดจนการใช้วัคซีนและยาต้านไวรัสในอนาคต<sup>2, 3</sup>

โดยทฤษฎีแล้วเชื่อว่าเราสามารถพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกที่มีประสิทธิภาพได้ ซึ่งจะเห็นได้จากการที่ในปัจจุบันเรามีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มเดียวกับไวรัสก่อโรคไข้เลือดออก (Flavivirus) คือ วัคซีนโรคไขเหลือง และวัคซีนโรคไขสมองอักเสบเจอี นอกจากนี้ยังพบว่า การติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกตามธรรมชาติจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อเชื้อชนิดนั้นๆ (Serotypes) ตลอดชีวิต โดยวัคซีนโรคไข้เลือดออกที่มีประสิทธิภาพ ควรป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสไข้เลือดออกแต่ละชนิดได้ครบทั้ง 4 serotypes ซึ่งในขณะนี้มีการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกทั้งในระยะก่อนคลินิกและคลินิก (Preclinical and clinical evaluation) รวม 5 ชนิด โดยวัคซีนที่พัฒนามาได้ไกลที่สุดเป็นวัคซีนชนิดตัว เป็น (Yellow fever-Dengue Chimera) ที่พัฒนาโดย Acambis และ Sanofi Pasteur ซึ่งนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยมหิดลกำลังทำการทดสอบวัคซีนชนิดนี้ในจังหวัดราชบุรี เป็นการทดสอบวัคซีนในคนในระยะ 2B คาดว่าจะทราบผลการทดสอบภายใน 2-3 ปี ถ้าประสบความสำเร็จก็จะทำการทดสอบในระยะที่ 3 ในหลายประเทศพร้อมกันต่อไป<sup>5</sup>

การศึกษาเพื่อทบทวนแนวทางการนำวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ก่อนที่จะมีวัคซีนออกสู่ตลาด

เป็นเรื่องที่มีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะจะมีผลช่วยย่นระยะเวลาการนำวัคซีนมาบรรจุในโครงการหลังวัคซีนออกสู่ตลาด ซึ่งจะมีผลทำให้กลุ่มเป้าหมายสำหรับวัคซีนนี้ คือประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคไข้เลือดออกได้รับประโยชน์จากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคเร็วมากยิ่งขึ้น โดยพบว่าที่ผ่านมาประเทศกำลังพัฒนาใช้เวลาในการนำวัคซีนที่ออกสู่ตลาดมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคช้ากว่าประเทศอุตสาหกรรมมาก โดยทั่วไปจะใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 10 ปี<sup>6</sup>

## 2. วัสดุและวิธีการศึกษา

การหาแนวทางที่เหมาะสมในการนำวัคซีนไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ เพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมล่วงหน้าในกรณีที่ยังไม่ทราบข้อมูลด้านวัคซีนที่ชัดเจนนั้นทำได้ยาก ทั้งในแง่ของกลยุทธ์การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (Immunization strategy) และการนำกลยุทธ์สู่การปฏิบัติ (Program implementation) เพราะยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับคุณลักษณะที่สำคัญของวัคซีนด้านต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นข้อมูลด้านตารางการบริหารวัคซีน ประสิทธิภาพ/ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ตลอดจนคุณลักษณะที่เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการวัคซีน (Logistics)

ผู้ศึกษาได้ทำการทบทวนระบบและประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจเชิงนโยบายในการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุ ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค และทบทวนประสบการณ์การให้บริการวัคซีนพื้นฐานในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ ทั้งการทบทวนเอกสาร และการแลกเปลี่ยนประสบการณ์กับผู้ที่เกี่ยวข้องกับโครงการ

สร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ทั้งผู้ที่ปฏิบัติงานในปัจจุบัน และผู้ที่เคยปฏิบัติงานในอดีตบางท่าน แล้วนำมาวิเคราะห์เนื้อหาในประเด็นสำคัญ เพื่อนำมาใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเสนอแนวทางการนำวัคซีนใช้เลือดออกมามบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ

### 3. ผลการศึกษา

#### 3.1 โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย ได้เริ่มก่อตั้ง ในปี พ.ศ. 2520 ซึ่งขณะนั้นได้มีการให้วัคซีนป้องกัน โรคจำนวน 6 ชนิด ได้แก่ วัคซีนโปลิโอ (OPV) วัณโรค วัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และ ไทฟอยด์ หลังจากนั้นก็ได้มีการเพิ่มจำนวนวัคซีน มากขึ้นจนปัจจุบันมีทั้งหมด 10 ชนิด (Immunogens) ประกอบไปด้วย โปลิโอ วัณโรค วัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี วัคซีนรวมหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม และไข้มอง

อักเสบเจอี (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ยังมีการให้วัคซีนใช้หัดใหญ่ตามฤดูกาลในบุคลากรทางการแพทย์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 เป็นต้นมา และขยายไปยังกลุ่มเสี่ยง คือ ผู้มีโรคประจำตัว 7 โรค ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2551

อย่างไรก็ตามยังไม่มีให้นำวัคซีนป้องกันโรคใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในช่วง 10 ปีมานี้ วัคซีนที่นำมาเข้ามาบรรจุในโครงการล่าสุดคือ วัคซีนรวมหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR) ในปี พ.ศ. 2540 ในปี พ.ศ. 2548 เป็นเพียงการเปลี่ยนวัคซีนตับอักเสบบีชนิดเดี่ยวเป็นวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี<sup>7</sup> สำหรับวัคซีนใช้หัดใหญ่ยังไม่ได้นำเข้าในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค เป็นเพียงการให้วัคซีนในกลุ่มเป้าหมายพิเศษเท่านั้น การให้บริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคส่วนใหญ่ให้บริการในคลินิกเด็กดี (Well-baby clinic) บางส่วนให้ในตึกหลังคลอดและในโรงเรียนสำหรับเด็กนักเรียน ป.1 และ ป. 6 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตารางและการจัดบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในปัจจุบัน 7

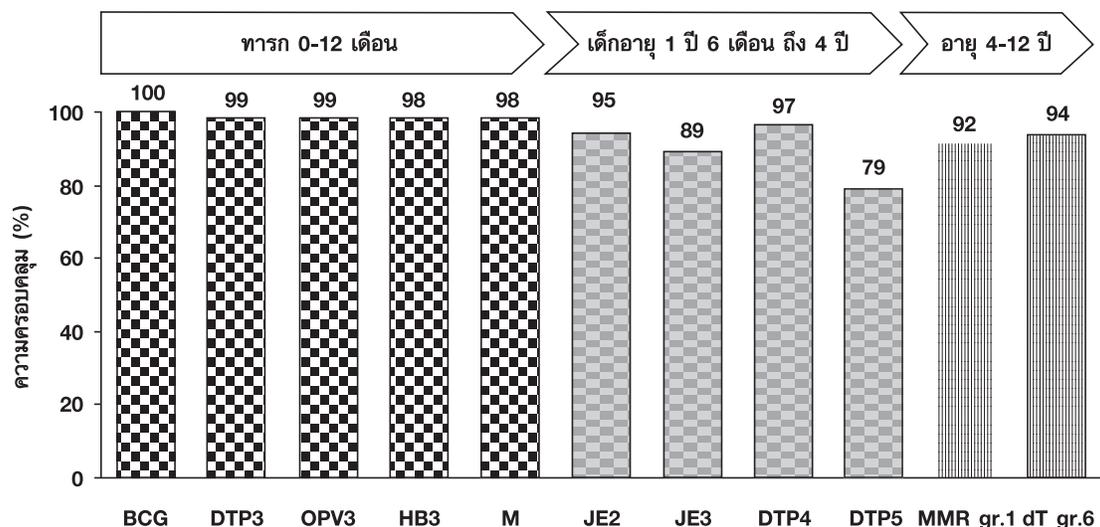
อายุ	วัคซีน	การจัดบริการ
แรกเกิด	วัณโรค (BCG), ตับอักเสบบี (HB1)	หลังคลอด
2 เดือน	โปลิโอ (OPV <sub>1</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี (DTP <sub>1</sub> -HB <sub>2</sub> )	คลินิกเด็กดี
4 เดือน	โปลิโอ (OPV <sub>2</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP <sub>2</sub> )	คลินิกเด็กดี
6 เดือน	โปลิโอ (OPV <sub>3</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี (DTP <sub>3</sub> )	คลินิกเด็กดี
9 - 12 เดือน	หัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR <sub>1</sub> )	คลินิกเด็กดี
1 ปี 6 เดือน - 2 ปี	โปลิโอ (OPV <sub>4</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP <sub>4</sub> ), ไข้มองอักเสบเจอี (JE <sub>1</sub> , <sub>2</sub> )	คลินิกเด็กดี
2 ปี 6 เดือน - 3 ปี	ไข้มองอักเสบเจอี (JE <sub>3</sub> )	คลินิกเด็กดี
4 ปี	โปลิโอ (OPV <sub>5</sub> ), คอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน (DTP <sub>5</sub> )	คลินิกเด็กดี
4 - 7 ปี	หัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR <sub>2</sub> )	อนามัยโรงเรียน
12-16 ปี	คอตีบ-บาดทะยัก (dT)	อนามัยโรงเรียน

จากผลการสำรวจการให้บริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคครั้งล่าสุด เมื่อปี พ.ศ. 2551 พบว่าวัคซีนที่มีลักษณะต่อไปนี้มี ความครอบคลุมการได้รับวัคซีนมากกว่า ร้อยละ 90 ขึ้นไป ได้แก่ วัคซีนที่ให้ไม่เกิน 4 ครั้ง วัคซีนที่ให้ในเด็กทารก และวัคซีนที่ให้พร้อมกันหลายชนิด (รูปที่ 1) วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน เข็มที่ 5 มีความครอบคลุมต่ำที่สุดคือ ร้อยละ 79 อาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากจำนวนครั้งของการให้วัคซีนมากเกินไปและ/หรือเจ้าหน้าที่ไม่ได้นัดหมายให้กลุ่มเป้าหมายมารับวัคซีน เพราะการเพิ่มการให้วัคซีนเข็ม 5 เพิ่งดำเนินการในปี พ.ศ. 2543 (เป็นเวลา 8 ปี นับถึงวันสำรวจ) เมื่อเทียบกับ เข็มที่ 4 ที่ได้เริ่มดำเนินการในปี พ.ศ. 2534 จากการนิเทศติดตามพบว่า เจ้าหน้าที่จำนวนมากยังไม่ได้นัดให้เด็กมารับวัคซีนเข็มที่ 5 ซึ่งถ้าได้นัดหมายผู้ปกครองอาจจะพาเด็กมารับวัคซีนในระดับความครอบคลุมที่ใกล้เคียงกับครั้งอื่นๆ ก่อนหน้านี้ก็เป็นได้

**3.2 นโยบายการให้วัคซีน** นโยบายการให้วัคซีนพื้นฐานในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทยได้ดำเนินการตามที่รัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พ.ศ. 2550 มาตรา 51

วรรค 2 ความว่า “บุคคลย่อมมีสิทธิได้รับการบริการสาธารณสุขจากรัฐ ซึ่งต้องเป็นไปอย่างทั่วถึงและมีประสิทธิภาพ” และวรรค 3 ความว่า “บุคคลย่อมมีสิทธิได้รับการป้องกัน และขจัดโรคติดต่ออันตรายจากรัฐอย่างเหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และทันต่อเหตุการณ์” นั่นคือ รัฐธรรมนูญกำหนดให้การได้รับวัคซีนพื้นฐานเป็นสิทธิของคนไทยอย่างเท่าเทียมกัน ดังนั้นโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศจึงได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาลเสมอมา ซึ่งเป็นการดำเนินการภายใต้รัฐธรรมนูญ โดยรัฐบาลสนับสนุนงบประมาณ เพื่อจัดซื้อวัคซีนทั้งหมดที่ใช้ในโครงการที่ผ่านมางบประมาณการซื้อวัคซีนที่ใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคมีมูลค่ารวมกว่า 800 ล้านบาทต่อปี ทั้งนี้ไม่รวมวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล และใช้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ซึ่งในปี พ.ศ. 2552 ใช้งบประมาณซื้อวัคซีนเฉพาะวัคซีนใช้หวัดใหญ่ทั้ง 2 ชนิดไม่ต่ำกว่า 1,000 ล้านบาท นอกจากนี้การบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคถูกกำหนดให้สถานบริการสาธารณสุขภาครัฐทุกแห่งจัดให้บริการเป็นบริการพื้นฐาน (Basic package) และกำหนดให้การบริการต้องมีคุณภาพปลอดภัยและไม่เสียค่าใช้จ่าย<sup>11</sup>

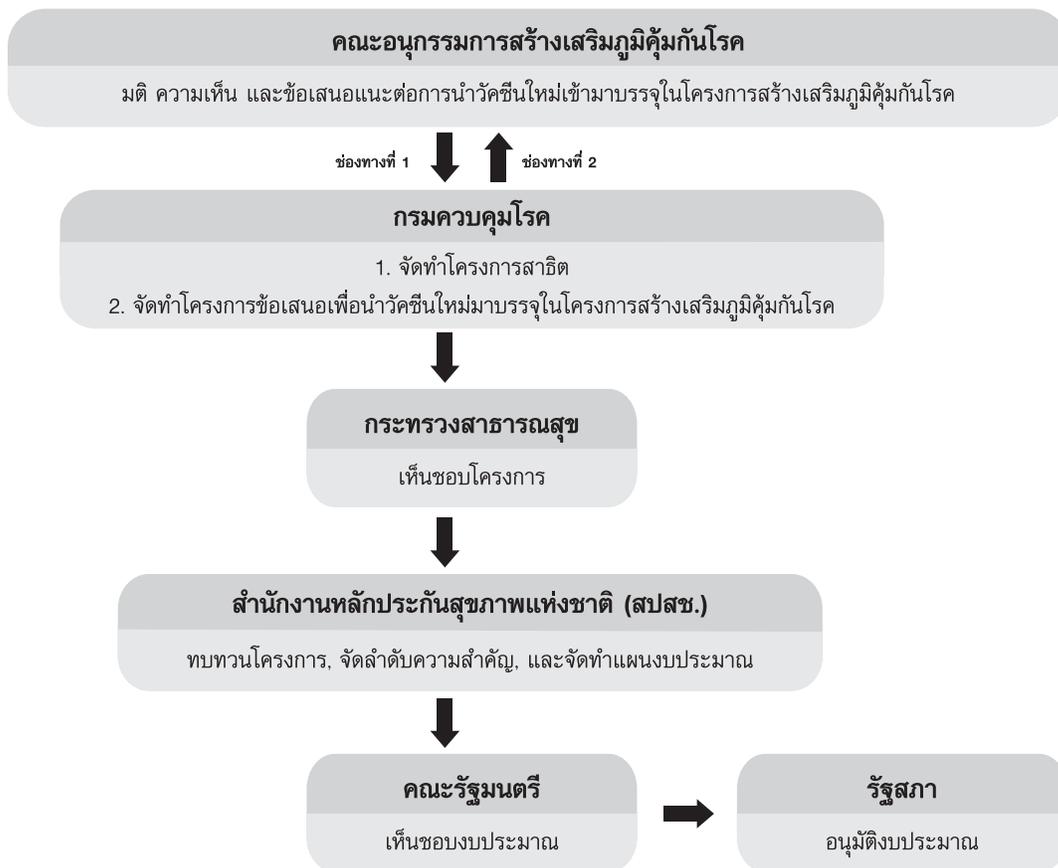
**รูปที่ 1** ผลการสำรวจความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนขั้นพื้นฐานและวัคซีนในนักเรียน พ.ศ. 2551<sup>9</sup>



**3.3 ระบบการพิจารณา** ในปัจจุบัน การนำวัคซีนชนิดใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทยเป็นบทบาทหน้าที่โดยตรงของกรมควบคุมโรค โดยอาจเริ่มต้นพิจารณาการนำวัคซีนเข้าได้ 2 ช่องทางคือ ช่องทางแรกเริ่มที่คณะกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค และช่องทางที่สองเริ่มที่กรมควบคุมโรค โดยกรมควบคุมโรคจะขอรับฟังความเห็นจากคณะกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ศุภมิตร ชุนทีสุทธิวัฒน์, ติดต่องานตัว) ถ้าคณะกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคมีมติเห็นชอบกรมควบคุมโรคก็จะดำเนินการศึกษาการให้วัคซีนในโครงการสาธิต ซึ่งดำเนินการในบางพื้นที่ (Pilot project) เพื่อศึกษาความเป็น

ไปได้ของบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรควัคซีนตัวใหม่ร่วมกับวัคซีนที่บรรจุอยู่ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคเดิม ตัวอย่าง เช่น การจัดทำโครงการสาธิตการนำวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี ทดแทนวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และวัคซีนตับอักเสบบีชนิดเดี่ยว (Monovalent) ซึ่งได้ดำเนินการในจังหวัดเชียงรายก่อนที่จะนำมาขยายให้บริการทั่วประเทศในภายหลัง หลังจากนั้นกรมควบคุมโรคจะจัดทำโครงการข้อเสนอการนำวัคซีนใหม่มาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค เพื่อเสนอให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ทบทวนและจัดลำดับความสำคัญของโครงการ เพื่อพิจารณาดำเนินการขออนุมัติงบประมาณจากคณะรัฐมนตรีและรัฐสภาต่อไป (รูปที่ 2)

**รูปที่ 2** แสดงขั้นตอนการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย



**3.4เกณฑ์การพิจารณา** คณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค กรมควบคุมโรค และ สปสช. พิจารณาการนำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค 2 ประเด็นหลัก คือ ประเด็นด้านนโยบายและประเด็นด้านการดำเนินการโครงการในทางปฏิบัติ (Policy and programmatic issues) ซึ่งประเด็นแรกจะมียอดประกอบที่สำคัญ 5 ข้อ คือ การจัดลำดับความสำคัญของโรค (Prioritization) การประเมินภาระโรค (Disease burden) การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข และงบประมาณสนับสนุนโครงการ (Economical evaluation and financing) ความปลอดภัยและประสิทธิผล (Safety and efficacy) ของวัคซีน และเครื่องมือทางเลือกในการควบคุมป้องกันโรค (Alternative intervention)

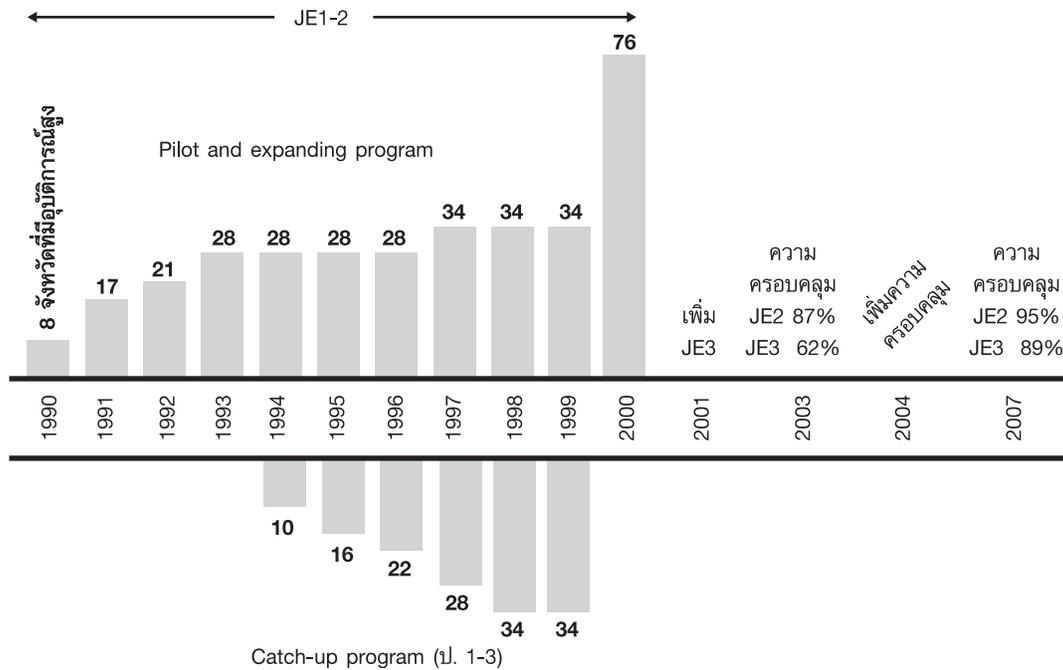
การจัดลำดับความสำคัญของโรค ดำเนินการโดยพิจารณาจากการให้ความสำคัญกับโรคต่างๆ ของผู้ที่เกี่ยวข้อง (Stakeholders) ซึ่งพิจารณาจากหลายมุมมอง เช่น การพิจารณาขนาดปัญหาความรุนแรง การเปรียบเทียบกับผลที่ได้รับจากการนำทรัพยากรไปดำเนินการควบคุมป้องกันโรคอื่นส่วน การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เป็นข้อมูลเชิงประจักษ์ที่สำคัญในการนำมาใช้พิจารณาว่าการให้วัคซีนใหม่มีความคุ้มค่าหรือไม่ โดยการเปรียบเทียบระหว่างค่าใช้จ่ายการให้บริการวัคซีนกับผลที่ได้รับจากการที่ผู้ป่วยมีจำนวนลดลงจากการได้รับวัคซีน ทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค การสูญเสียโอกาสในการทำงานจากการป่วย การดูแลรักษาและการตาย ตลอดจนคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจาก

การไม่ป่วยหรือไม่พิการจากโรค อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการนำวัคซีนใหม่มาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคจะมีความคุ้มค่า ความเป็นไปได้ (Feasibility) ของโครงการยังขึ้นอยู่กับความสามารถในการจัดซื้อจัดหาวัคซีน (Affordability and supply) เพราะถ้าวัคซีนมีราคาสูงเกินความสามารถในการจ่ายก็ไม่สามารถที่จะนำวัคซีนมาบรรจุในโครงการได้

### 3.5 โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคใช้สมองอักเสบเจอี

โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรควัคซีนใช้สมองอักเสบเจอี เป็นโครงการที่น่าสนใจ อาจนำมาใช้เป็นต้นแบบในการดำเนินการสำหรับวัคซีนใช้เลือดออก วัคซีนใช้สมองอักเสบเจอี เริ่มต้นให้วัคซีนสองครั้งแก่เด็กอายุ 1 ปี ครึ่งถึง 2 ปี โดยให้ในบางจังหวัดทางภาคเหนือที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง เริ่มต้นครั้งแรกใน 8 จังหวัด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ต่อมาขยายพื้นที่ให้บริการวัคซีนนี้เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จนครบทุกจังหวัดในภาคเหนือ รวมถึงจังหวัดในภาคอื่นๆ ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง จนถึงปี พ.ศ. 2543 จึงขยายให้วัคซีนชนิดนี้ครอบคลุมทั้งประเทศ และเพิ่มให้วัคซีนเข็มที่สาม เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันโรคในเด็กอายุ 2 ปี ครึ่ง ถึง 3 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544<sup>7</sup> นอกจากนี้ได้เริ่ม catch-up program สำหรับเด็ก (ป.1-3) ที่ไม่ได้รับวัคซีนตามโครงการปกติในช่วงอายุ 1 ปี ครึ่ง ถึง 2 ปี ในปี พ.ศ. 2537 ดำเนินการจำนวน 10 จังหวัด ในพื้นที่อุบัติการณ์ ของโรคสูงและค่อยๆ ขยายเป็น 34 จังหวัด ในปี พ.ศ. 2542 ซึ่งโครงการทั้งหมดใช้ระยะเวลาขยาย ครอบคลุมทั่วประเทศรวม 11 ปี นับ ตั้งแต่การเริ่มโครงการใน 8 จังหวัด ทางภาคเหนือ (รูปที่ 3)

**รูปที่ 3** แสดงขั้นตอนการนำวัคซีนไข้มองอักเสบเจอีมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย

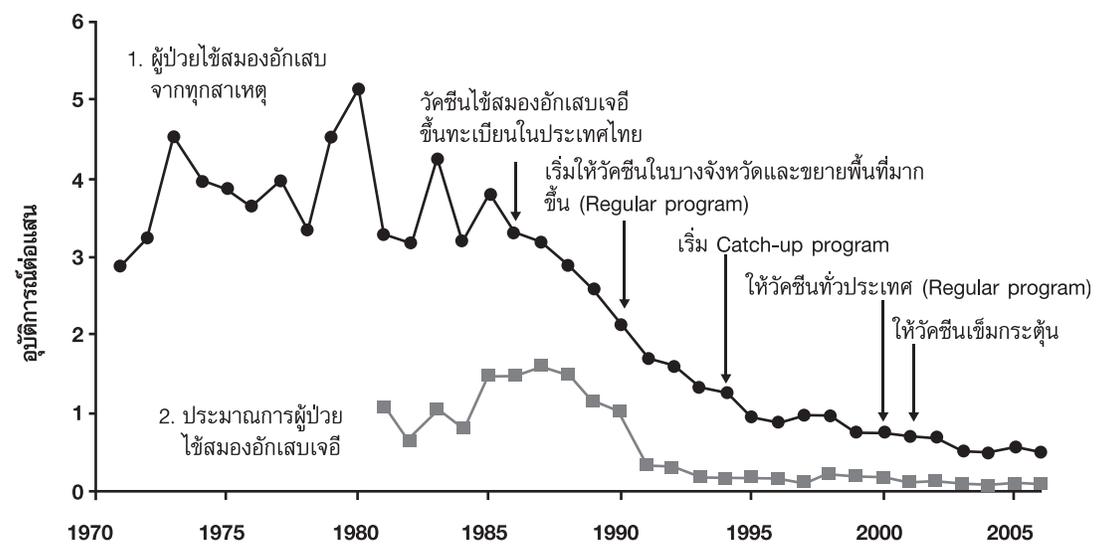


การที่ระยะเวลาในการดำเนินโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคไข้มองอักเสบเจอีใช้เวลานานกว่าที่จะดำเนินโครงการได้ครอบคลุมทั้งประเทศนั้นมีเหตุผลอยู่หลายประการที่สำคัญได้แก่ พื้นที่เสี่ยงของโรคไข้มองอักเสบเจอีมีความชัดเจน ทำให้สามารถเลือกพื้นที่ดำเนินการได้ไม่ยาก โดยได้เลือกดำเนินการให้วัคซีนในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์สูงก่อนประกอบกับมีปัญหาในเรื่องของปริมาณวัคซีนมีไม่เพียงพอที่จะขยายโครงการได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงต้องค่อยๆ ขยายไปยังพื้นที่ที่มีความเสี่ยงต่ำในภายหลัง (ยงยุทธ หวังรุ่งทรัพย์, ติดต่อนส่วนตัว)

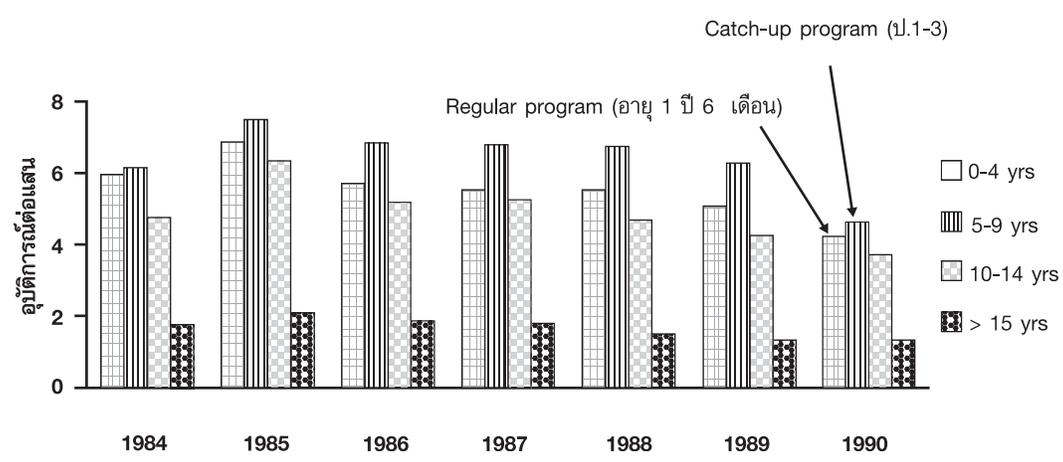
แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากผลกระทบต่ออุบัติการณ์ของโรคไข้มองอักเสบเจอี (รูปที่ 4) แสดงให้เห็นว่าการใช้กลยุทธ์ โดยเริ่มให้วัคซีนในพื้นที่เสี่ยงสูงก่อน ให้วัคซีนเฉพาะกลุ่มเด็ก

อายุ 1 ปีครึ่งถึง 2 ปี ทำให้อุบัติการณ์ลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากปีแรก (ค.ศ. 1990) และลดลงอยู่ในระดับเกือบคงที่ ภายใน 4 ปี หลังจากให้วัคซีนครอบคลุมเพียง 28 จังหวัด ซึ่งยังไม่ได้เริ่มดำเนินการ catch-up program แสดงให้เห็นว่า catch-up program อาจมีผลน้อยต่อการลดอุบัติการณ์ของโรคดังจะเห็นได้จากประมาณการผู้ป่วยไข้มองอักเสบเจอี จากผลการตรวจส่งตรวจของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ลดต่ำลงก่อนจะเริ่ม catch-up program และไม่ได้ลดลงต่ำกว่าเดิมอย่างชัดเจนหลังมี catch-up program ทั้งที่ catch-up program ดำเนินการในกลุ่มเสี่ยง (ปี.1-ป.3 ในรูปที่ 5) ซึ่งเป็นสิ่งที่ควรคำนึงในการใช้ catch-up program สำหรับวัคซีนตัวอื่น

**รูปที่ 4** แสดงอุบัติการณ์โรคไข้สมองอักเสบจากทุกสาเหตุและไข้สมองอักเสบเจอีในประเทศไทยรายปี และกลยุทธ์ในการให้วัคซีนไข้สมองอักเสบ

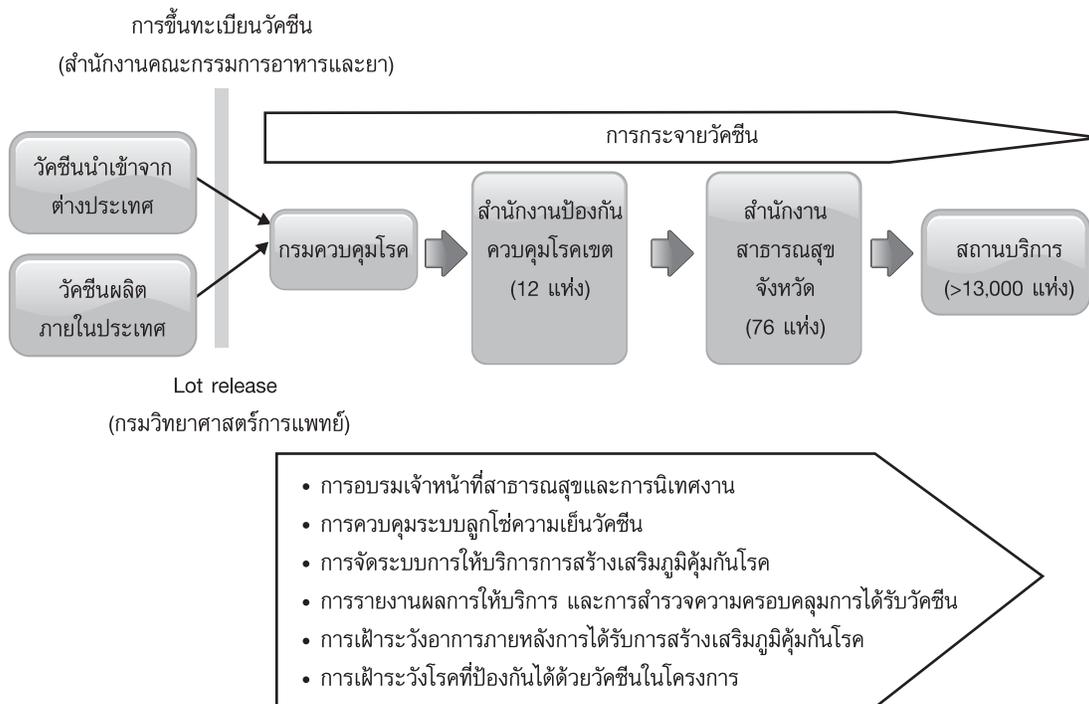


**รูปที่ 5** แสดงอุบัติการณ์โรคไข้สมองอักเสบเจอีรายปีในประเทศไทยก่อนการนำวัคซีนมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ก่อนปี ค.ศ. 1990) จำแนกตามกลุ่มอายุ และกลยุทธ์ในการให้วัคซีนไข้สมองอักเสบ



### 3.6 แผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

**รูปที่ 6** แผนงานการให้บริการในงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในปัจจุบัน



ในภาวะปกติทั่วไป วัคซีนที่นำเข้ามาจากต่างประเทศหรือผลิตขึ้นเองภายในประเทศจะต้องผ่านการจดทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อน และก่อนที่จะนำวัคซีนแต่ละรุ่นมาใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ตัวอย่างของวัคซีนในแต่ละรุ่นจะต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์หรือได้รับการทบทวนเอกสารเกี่ยวกับคุณลักษณะของวัคซีนโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยในปัจจุบันกรมควบคุมโรคเป็นผู้จัดซื้อวัคซีนทั้งหมดที่ใช้ในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยดำเนินการกระจายวัคซีนทุกเดือนจากกรมควบคุมโรคไปสู่หน่วยงานในส่วนภูมิภาค (รูปที่ 6) การกระจายวัคซีนและการเก็บรักษาวัคซีนจะต้องมีระบบการควบคุมและติดตามระดับอุณหภูมิเพื่อให้มั่นใจได้ว่าวัคซีน

อยู่ภายใต้อุณหภูมิที่เหมาะสม ซึ่งขณะนี้กำลังดำเนินการเพื่อปรับเปลี่ยนระบบการจัดซื้อและการกระจายวัคซีน โดยเปลี่ยนผู้จัดซื้อจากกรมควบคุมโรคเป็นองค์การเภสัชกรรม และกระจายวัคซีนไปยังสถานบริการโดยตรง ไม่ผ่านสำนักงานป้องกันควบคุมโรคเขตและสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอีกต่อไป

#### 4. วิจัยและข้อเสนอ

จากผลการทบทวนเพื่อหาแนวทางการนำวัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกมารับรูจในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย ทำให้เห็นได้ว่าประเทศไทยมีระบบการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคที่เข้มแข็งและประสบความสำเร็จในการดำเนินงานอยู่ในระดับที่น่าพอใจ ดังจะเห็นได้จากระดับความ

ครอบคลุมการได้รับวัคซีนพื้นฐานอยู่ในเกณฑ์ที่ดีเมื่อเทียบกับประเทศอื่นๆ ทั่วโลก มีความชัดเจนในเรื่องของนโยบายด้านการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคและระบบการพิจารณานำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการ ซึ่งเกณฑ์การพิจารณามีความสอดคล้องตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก อย่างไรก็ตามระบบการพิจารณาดังกล่าวอาจไม่ถูกใช้ เนื่องจากอาจมีการแทรกแซงจากนอกระบบ เพราะระบบไม่ได้ถูกรับรองโดยกฎหมาย รวมทั้งผู้พิจารณาอาจไม่ได้ใช้เกณฑ์พิจารณาในข้อ 3.4 เหล่านี้ อาจทำให้การพิจารณานำวัคซีนใหม่เข้ามาบรรจุในโครงการขาดความเหมาะสมได้

#### 4.1 ข้อเสนอในการนำวัคซีนป้องกันโรคใช้เลือดออกมาใช้ในประเทศไทย

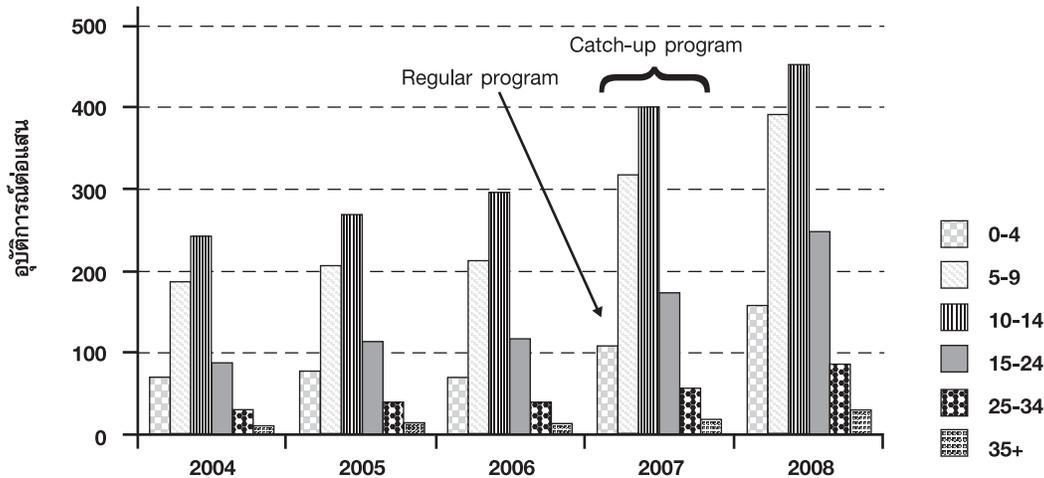
##### 4.2.1 กลยุทธ์การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

**การกำหนดกลุ่มอายุที่ควรได้รับวัคซีนในโครงการปกติ (Regular program)** จากผลการพิจารณาวัณโรคโดยสำนักกระบวนวิทยาพบผู้ป่วยโรคใช้เลือดออก ตั้งแต่เด็กทารกจนถึงวัยผู้ใหญ่ ดังนั้นถ้าวัคซีนสามารถป้องกันโรคได้เป็นระยะเวลาอันเพียงพอ (Long duration of protection) ครอบคลุมอายุที่เสี่ยงต่อโรค การให้วัคซีนตั้งแต่วัยทารกจะมีความเหมาะสมและคุ้มค่ากว่าการให้วัคซีนในเด็กโต ดังนั้นกลุ่มที่ควรได้รับวัคซีนใช้เลือดออกเป็นครั้งแรกในโครงการปกติคือ เด็กอายุน้อยที่สุดที่สร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ (รูปที่ 7) โดยวัคซีนตัวนี้อาจถูกรบกวนจากแอนติบอดีที่ได้รับจากแม่ ในกรณีให้วัคซีนทารกเร็วเกินไป หรือถ้าให้เข้าไปอาจทำให้เด็กป่วยด้วยโรคนี้อ่อน จึงควรพิจารณาอายุที่มีความเหมาะสมที่สุดในการให้วัคซีนโดยใช้ข้อมูลด้านต่างๆ มาพิจารณาร่วมกัน

**การพิจารณาให้วัคซีนกลุ่มอายุที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีน (Catch-up program)** กลุ่มเสี่ยงที่อายุเกินกำหนดของการให้วัคซีนในโครงการปกติ ถ้ามีวัคซีนจำนวนมากเพียงพอ ก็ควรที่จะได้รับวัคซีนเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามควรให้ความสำคัญกับกลุ่มนี้ในอันดับรองเพราะผลของ catch-up program ต่อการลดอุบัติการณ์ของโรคอาจไม่ชัดเจน จึงอาจไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เพราะต้องใช้วัคซีนจำนวนมากและดำเนินการให้ครอบคลุม ประชากรเป้าหมายกระทำได้อย่างที่ผ่านมาประเทศไทย ยังมีประสบการณ์ไม่มากนักในการให้วัคซีนกลุ่มที่อายุมากกว่า 12 ปี หรือกลุ่มวัยรุ่น ซึ่งเป็นกลุ่มของนักเรียนมัธยม นักศึกษาวิทยาลัย-มหาวิทยาลัย และวัยทำงาน ถ้าต้องการให้วัคซีนในกลุ่มนี้จึงควรพิจารณาหากกลยุทธ์ให้เหมาะสม (รูปที่ 7)

**ตารางการให้วัคซีน** ควรสอดคล้องกับตารางการให้วัคซีนในปัจจุบันให้มากที่สุด เพราะการให้พร้อมกับวัคซีนชนิดอื่นจะทำให้ความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนสูง อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงปัญหาการรบกวนกันของวัคซีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งระหว่างวัคซีนชนิดตัวเป็นด้วยกัน เช่น วัคซีนหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม ตารางการให้วัคซีนใช้เลือดออกอาจมีความแตกต่างจากการให้วัคซีนทั่วไป เพราะปัจจุบันวัคซีนใช้เลือดออกชนิดตัวเป็นที่พัฒนาโดย Acambis และ Sanofi Pasteur<sup>16</sup> ที่กำลังดำเนินการทดสอบทางคลินิกภาคสนามระยะ 2B ในจังหวัดราชบุรี ต้องฉีด 3 เข็ม แต่ละเข็มห่างกัน 6 เดือน<sup>5</sup> ซึ่งเป็นการให้วัคซีนระหว่างเข็มที่ห่างกันมาก เมื่อเทียบกับวัคซีนชนิดอื่นจากตารางการให้วัคซีนในปัจจุบัน

**รูปที่ 7** แสดงอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกในประเทศไทยรายปี จำแนกตามกลุ่มอายุ และกลยุทธ์การให้วัคซีนไข้เลือดออก



**4.2.2 การนำกลยุทธ์สู่การปฏิบัติ** การนำวัคซีนไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทย อาจเริ่มจากการใช้วัคซีนในภาคเอกชนก่อนเช่นเดียวกับวัคซีนชนิดอื่น เช่น วัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน-ตับอักเสบบี, วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV, วัคซีนไวรัสโรตา, วัคซีนป้องกันโรคฮิบ เป็นต้น หลังจากนั้นดำเนินการในลักษณะของโครงการสาธิตก่อนขยายพื้นที่ครอบคลุมประชากรเป้าหมายให้มากขึ้นเรื่อยๆ จนครอบคลุมทั่วทั้งประเทศ ดังประสบการณ์การดำเนินโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคไข้สมองอักเสบเจอี ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกในภาคต่างๆ ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับโรคไข้สมองอักเสบเจอี<sup>15</sup> ดังนั้นการพิจารณาพื้นที่เพื่อให้วัคซีนไข้เลือดออกในช่วงเริ่มต้นอาจมีความยุ่งยากกว่า

ควรดำเนินการเฝ้าระวังติดตามอาการข้างเคียงในผู้ได้รับวัคซีนในระยะยาว เพราะการได้รับ

วัคซีนไข้เลือดออก อาจทำให้อาการ และอาการแสดงทางคลินิกจากการติดเชื้อไข้เลือดออกมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นจากปรากฏการณ์ antibody-dependent enhancement ถึงแม้ว่าผลการทดสอบวัคซีนนี้ทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ตลอดจนผลการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลสนับสนุนปรากฏการณ์นี้มากนักก็ตาม นอกจากนี้ควรมีการดำเนินการเฝ้าระวังโรคทั้งระดับคลินิกและระดับห้องปฏิบัติการ โดยควรเฝ้าระวังโรคในระดับที่สามารถแสดงให้เห็นถึงผลกระทบของการให้วัคซีนต่ออุบัติการณ์การเกิดโรคทั้งในภาพรวม และจำแนกตามชนิดของเชื้อทั้ง 4 ชนิด ซึ่งการดำเนินการ เพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยการเฝ้าระวังทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการติดเชื้อและการแยกชนิดของเชื้อร่วมด้วย โดยผลกระทบจากการให้วัคซีนไข้เลือดออกอาจเห็นผลกระทบในการลดอุบัติการณ์ของโรคเร็วกว่าวัคซีนไข้สมองอักเสบเจอี เพราะวัคซีนไข้เลือดออกจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันชุมชน (Herd immunity) ซึ่งทำให้

ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนได้รับการป้องกันโรคไปด้วย ในขณะที่ไม่พบภูมิคุ้มกันชุมชนในโรคไข้สมองอักเสบเจอี<sup>18,19</sup>

โดยสรุปประเทศไทยมีความพร้อมในการบรรจุวัคซีนใหม่เข้าในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค การพิจารณานำวัคซีนไข้เลือดออกมาบรรจุในโครงการวัคซีนที่มีความปลอดภัยมีประสิทธิภาพดี ราคาเหมาะสม และการบริหารวัคซีนมีความสอดคล้องกับตารางการให้วัคซีนในปัจจุบันจะมีโอกาสสูงที่จะได้รับการบรรจุเข้าในโครงการโดยอาจมีการใช้วัคซีนในภาคเอกชนก่อนนำเข้ามาบรรจุในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ซึ่งควรจะดำเนินการในรูปของโครงการสาธิตก่อนแล้วจึงขยายไปทั่วประเทศ โดยพิจารณาเริ่มให้วัคซีนในกลุ่มอายุที่น้อยที่สุดก่อน ส่วนกลุ่มเสี่ยงอื่นที่ยังไม่ได้รับวัคซีนอาจให้วัคซีนในภายหลัง นอกจากนี้ควรจัดเตรียมข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการพิจารณานำวัคซีนเข้ามาบรรจุในโครงการ

### 5. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.สุชาติ เจตนเสน, นพ.ประยูร กุณาตล, นพ.ศุภมิตร ชุณหะวัณ, นพ.ยงยุทธ หวังรุ่งทรัพย์, พญ.ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ นพ.พรศักดิ์ อยู่เจริญ และภญ.กนกพร เมืองชนะ

### เอกสารอ้างอิง

- Gubler DJ. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever : a global public health problem in the 21<sup>st</sup> century. In: Scheld WM, Armstrong D, Hughes JM, editors. Emerging infections I. Washington DC: Asmpress; 1998. p. 1
- Eng-Eong Ooi and Duane Gubler. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention. *Cad Saude Publica*. 2009; 25 Suppl 1:S115-24.
- กฤษณา เพ็งสา. ไข้เลือดออก. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2547; 13: 533-42.
- Pediatric dengue vaccine initiative (PDVI), About dengue vaccines, [http://www.pdvi.org/about\\_dengue\\_vaccine/about\\_dengue\\_vaccine.asp](http://www.pdvi.org/about_dengue_vaccine/about_dengue_vaccine.asp) (accessed December 9, 2009).
- Arunee Sabchareon. Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: development update in Thailand. Joint International Tropical Medicine Meeting 2009, meeting abstract book: 114.
- Richard Mahoney and James Maynard. The introduction of new vaccines into developing countries. *Vaccines* 1999; 17: 646-52.
- กุลัญญา โชคไพบูลย์กิจ, มุกดา ตฤณานนท์, ศุภมิตร ชุณหะวัณ, ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ, บรรณาธิการ. ตำราวัคซีนและการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรมพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2550.
- จุฬารัตน์ ถาวรนนท์, สุพินดา ตีระรัตน์, ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ, และคณะ. การบริหารจัดการวัคซีน เวชภัณฑ์ วัสดุ อุปกรณ์ป้องกันในงานควบคุมโรคไข้หวัดนกและไข้หวัดใหญ่. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, 2551.
- ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ และ เอมอร ราษฎร์จำเริญสุข, บรรณาธิการ. การสำรวจความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนขั้นพื้นฐานและวัคซีนในนักเรียน พ.ศ. 2551. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรมพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2552.
- รัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พุทธศักราช 2550 (2550, 24 สิงหาคม). ราชกิจจานุเบกษา. เล่มที่ 124 ตอนที่ 47 ก.
- Supamit Chunsuttiwat, Thailand's immunization policy, 2006, slides.
- Supamit Chunsuttiwa, Beverley-Ann Biggs, James Maynard, Piyanit Thammampopilas, Monthakarn Prasertsawat. Comparative evaluation of a combined DTP-HB vaccine in the EPI in Chiangrai Province, Thailand. *Vaccine* 2002; 21: 188-193.
- World Health Organization and UNICEF. Global immunization data 2008, [http://www.who.int/immunization/newsroom/Global\\_Immunization\\_Data.pdf](http://www.who.int/immunization/newsroom/Global_Immunization_Data.pdf). (Accessed December 10, 2009).
- World Health Organization (WHO). Vaccine introduction guideline, adding a vaccine to a national immunization program: decision and implementation. Geneva: Department of immunization, 2005.

15. ภาสกร อัครเสวี, พงษ์ศิริ วัฒนาสุรกิตต์, สมชาย เวียงพิทักษ์, และคณะ. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2551. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก ในพระบรมราชูปถัมภ์ (สำนักกิจการโรงพิมพ์), 2552.
16. Pediatric dengue vaccine initiative (PDVI), About dengue vaccines, [http://www.pdvi.org/about\\_dengue\\_vaccine/about\\_dengue\\_vaccine.asp](http://www.pdvi.org/about_dengue_vaccine/about_dengue_vaccine.asp) (accessed December 9, 2009).
17. Guy B, Chanthavanich P, Gimenez S, Sirivichayakul C, Sabchareon A, Begue S, Yoksan S, Luxemburger C, Lang J. Evaluation by flow cytometry of antibody-dependent enhancement (ADE) of dengue infection by sera from Thai children immunized with a live-attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 3563-74.
18. Eng-Eong Ooi, Kee-Tai Goh, Duane Gubler. Dengue Prevention and 35 Years of Vector Control in Singapore. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12: 887-893.
19. Tom Solomon. Control of Japanese Encephalitis — Within Our Grasp? *N Engl J Med* 2006; 355: 869-871.

