

# วัคซีนป้องกันโรคไขสมองอักเสบจากเห็บ

11

เกรียงศักดิ์ ลิ้มปิติติกุล

## บทนำ

โรคไขสมองอักเสบจากเห็บ (Tick-borne encephalitis, TBE) เป็นโรคที่พบในแถบชายป่า บริเวณประเทศยุโรปตอนกลาง ยุโรปตะวันออก รัสเซีย ตะวันตก ไซบีเรีย จนถึงประเทศญี่ปุ่นและประเทศจีน เกิดจากเชื้อกลุ่ม Tick borne encephalitis virus (TBE virus) ซึ่งมีหลายสายพันธุ์ แต่สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มสายพันธุ์ และเชื้อไวรัสคล้าย TBE อีกหลายชนิด แม้ว่าโรคนี้ไม่เคยพบรายงานในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แต่ก็มีรายงานการสำรวจพบเห็บที่มีเชื้อ Langat virus (LGTV) ซึ่งถือว่าเป็นเชื้อไวรัสคล้าย TBE และตรวจพบผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ LGTV แต่ไม่มีอาการ ในบริเวณชายแดนประเทศมาเลเซียติดกับประเทศไทยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1956<sup>1</sup> จึงควรเฝ้าระวังการอุบัติใหม่ของโรคนี้ในบ้านเราอย่างใกล้ชิด

เชื้อไวรัสกลุ่มนี้ สามารถก่อโรคทั้งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมขนาดเล็กและขนาดใหญ่รวมทั้งมนุษย์ผู้ที่ติดเชื้อสองในสามจะไม่มีอาการ<sup>2</sup> สำหรับผู้ที่มีอาการอาจมีอาการน้อยจนถึงรุนแรงมาก โดยพบอาการไข้เฉียบพลัน สมอองอักเสบ หรือไข้เลือดออก พบการติดเชื้อมันในผู้ที่อาศัยหรือเดินทางเข้าไปในป่า โรคนี้ส่วนใหญ่แพร่กระจายโดยเห็บเปลือกแข็ง (hard tick) ซึ่งกินทั้งเลือดจากหนู และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมขนาดใหญ่ โดยถือว่าเป็น accidental host จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า เชื้อจะกระจายไปทางทิศเหนือและทิศตะวันตก ผ่านจากป่ามาเป็นเวลาหลายล้านปี คาดว่าการกระจายเชื้ออาจสัมพันธ์กับการอพยพของนกป่า

การเพิ่มจำนวนของเชื้อเห็บ และการเปลี่ยนแปลงของสภาพอากาศ<sup>1,2</sup>

โรคนี้ไม่มีการรักษาจำเพาะ แต่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน ในปัจจุบันมีการใช้วัคซีนชนิดเชื้อตายในประเทศที่มีโรค พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพดี ปฏิกริยาข้างเคียงน้อย ภายหลังการใช้วัคซีนอย่างแพร่หลายทำให้อุบัติการณ์ของโรคลดลงอย่างมาก

## โรคไขสมองอักเสบจากเห็บ

### ประวัติและความสำคัญของโรค

โรคไขสมองอักเสบจากเห็บ พบครั้งแรกในประเทศรัสเซีย เมื่อปี ค.ศ. 1937 โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวรัสเซียสังเกตว่าโรคนี้มีความสัมพันธ์กับเห็บกัด จึงเรียกโรคนี้ว่า Russian Spring and Summer encephalitis (RSSE) ต่อมาพบว่าโรคแพร่กระจายไปทั้งในรัสเซีย ยุโรปตะวันออกและตะวันตก ในสมัยก่อนที่จะมีวัคซีนพบการระบาดของโรครุนแรงขึ้นเรื่อยๆ ทุกปี โดยพบว่าในช่วงปี ค.ศ. 1974 ถึง 2003 มีอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้นถึง 4 เท่าเมื่อเทียบกับช่วงก่อนหน้านั้นโดยเพิ่มจาก 2,755 รายต่อปีโดยเฉลี่ย (ก่อนปี ค.ศ. 1973) เป็น 8,755 รายต่อปี (สูงสุดในปี ค.ศ. 1996 จำนวน 10,298 รายต่อปี) และมีบริเวณที่พบโรคขยายกว้างขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยมักได้รับเชื้อจากการถูกรุกเข้าไปทำงานในป่า หรือเป็นผู้ที่อาศัยในบริเวณชายป่า นอกจากนั้นยังพบว่า การเพิ่มของจำนวนผู้ป่วยสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณเห็บในสิ่งแวดล้อม<sup>3</sup>

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 หลายประเทศในยุโรปเริ่มมีการใช้วัคซีนอย่างแพร่หลายทำให้อุบัติการณ์ของโรค

ลดลง แต่ยังคงมีปัญหาคาดติดเชื้อในบางประเทศ โดยเฉพาะประเทศรัสเซีย ซึ่งมีการเข้าถึงวัคซีนน้อยกว่าร้อยละ 10 ทำให้ยังคงมีผู้ป่วยจำนวนมาก<sup>1,3</sup> ปัจจุบันยังมีรายงานผู้ป่วยจากประเทศในยุโรปมากกว่า 15 ประเทศ โดยเฉลี่ยในทุกปีจะพบผู้ป่วยทั่วโลกราว 10,000-12,000 ราย

### เชื้อก่อโรคและการติดต่อ

เชื้อ TBEV เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่ม family Flaviviridae, genus Flavivirus เชื้อไวรัสกลุ่มนี้จะมีลักษณะเป็นรูปทรงหลายเหลี่ยมขนาดเล็ก เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 50 นาโนเมตร ส่วนประกอบภายนอกเป็น structural protein ประกอบด้วย prM และ E protein ห่อหุ้ม capsid protein ภายใน แกนกลางของไวรัสมี RNA สายเดี่ยวอยู่เพียง 1 สาย ขนาดยาวประมาณ 11 กิโลเบส ทำหน้าที่เป็นต้นแบบสังเคราะห์ structural และ nonstructural protein (NS1-5) เพื่อใช้ในการเพิ่มจำนวนของไวรัส<sup>4</sup>

ไวรัสใน genus Flavivirus สามารถแบ่งย่อยเป็นเชื้อที่นำโดยยุง เชื้อที่นำโดยเห็บ (*Ixodes spp.*) และเชื้อที่ไม่ทราบพาหะนำโรค โดยเชื้อที่นำโดยเห็บจะถูกแบ่งย่อยเป็น กลุ่มที่ก่อโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและกลุ่มที่ก่อโรคในนก เชื้อไวรัส TBE เป็นกลุ่มเชื้อที่ก่อโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม กลุ่มเชื้อนี้สามารถแบ่งย่อยออกเป็น 3 กลุ่ม (subtype) ได้แก่ Far Eastern (FE-TBE), Siberian (S-TBE) และ Western European (W-TBE) ซึ่งเชื้อ Flavivirus อื่นที่นำโรคโดยเห็บและก่อโรคในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ไม่ใช่กลุ่มไวรัส TBEV เช่น Louping ill virus (LIV), Langat virus (LGTV), Powassan (POWV), Omsk hemorrhagic fever virus (OHFV), Kyasamur Forest disease virus (KFDV), Kadan virus เป็นต้น มีแนวโน้มในอนาคตที่จะรวมกลุ่มเชื้อเหล่านี้เป็นกลุ่มเดียวกับเชื้อไวรัสกลุ่ม TBE เนื่องจากมีลักษณะทางพันธุกรรมคล้ายกัน (มีความคล้ายคลึงกันมากกว่าร้อยละ 80) และสามารถก่อให้เกิดอาการคล้ายกับ

การติดเชื้อไวรัส TBE แต่มีความรุนแรงน้อยกว่า โดยเชื้อที่มีความคล้ายคลึงที่สุดคือ LIV ซึ่งพบในบริเวณเนินเขาที่มีการเลี้ยงแกะในประเทศอังกฤษ สำหรับเชื้อไวรัสกลุ่ม TBE พบว่าเชื้อกลุ่ม FE-TBE มีความรุนแรงมากกว่า S-TBE และ W-TBE ตามลำดับ<sup>1,2</sup>

ผู้ป่วยโรค TBE เกือบทั้งหมดติดเชื้อจากการถูกเห็บที่มีเชื้อกัด โดยเห็บจะมีทั้งหมด 3 ระยะ ได้แก่ ระยะ larva nymph และ adult แต่ละระยะจะเลือกกัดสัตว์ที่มีขนาดแตกต่างกัน ทำให้สามารถพบเชื้อนี้ในสิ่งแวดล้อมทั้งในสัตว์เล็ก เช่น หนู และสัตว์ใหญ่ เช่น แกะ แพะ วัว รวมถึงมนุษย์ เห็บระยะ nymph จะเป็นระยะที่แพร่กระจายโรคได้มากที่สุด ในแต่ละบริเวณของโลกจะมีชนิดของเห็บนำโรคแตกต่างกัน เช่น ในยุโรปตอนกลางและบางส่วนของประเทศรัสเซีย จะมี *Ixodes persulcatus* เป็นเห็บนำโรคที่สำคัญและมีรายงานจากประเทศญี่ปุ่นที่แยกเชื้อ FE-TBE ได้จาก *Ixodes ovatus* เป็นต้น แต่เห็บ *Ixodes ricinus* จะเป็นเห็บนำโรคที่สำคัญที่สุด โดยเฉลี่ยจะพบเห็บที่มีเชื้อ TBE ประมาณร้อยละ 0.1-0.5<sup>2</sup> เชื้อ TBE จะสามารถอยู่ในเห็บได้ตลอดชีวิตของมัน ซึ่งกินระยะเวลาประมาณ 5 ปี และยังสามารถถ่ายทอดไปให้เห็บตัวอื่นได้ในขณะที่กินเลือดสัตว์ร่วมกัน สามารถถ่ายทอดเชื้อไปสู่ลูกเห็บ และสามารถติดต่อกับคู่ผสมพันธุ์ เห็บจะมีปริมาณมากขึ้นในช่วงฤดูใบไม้ผลิ และฤดูร้อน ทำให้พบโรคมากขึ้นในช่วงเดือนมีนาคม ถึง พฤศจิกายน นอกจากนี้ผู้ป่วยจะติดเชื้อจาก เห็บกัดแล้ว ยังมีรายงานผู้ติดเชื้อจากการกินนมหรือผลิตภัณฑ์ของนมวัวหรือนมแพะที่ไม่ผ่านการฆ่าเชื้อ<sup>1,2</sup>

### พยาธิกำเนิด

เมื่อร่างกายได้รับเชื้อ TBE เชื้อจะเริ่มแบ่งตัวใน Langerhans cells ที่บริเวณผิวหนัง และจะเดินทางไปพร้อมกับเซลล์นี้ไปสู่ต่อมน้ำเหลือง (Regional lymph node) และเพิ่มจำนวนมากขึ้นในต่อมน้ำเหลืองทั้งใน T lymphocyte, B lymphocyte และ มาโครฟาจ

รวมทั้งกระตุ้นให้มีการสร้าง mediator ต่างๆ มากขึ้น หลังจากนั้น เชื้อ TBE จะกระจายไปตามกระแสเลือดสู่อวัยวะต่างๆของร่างกาย ในกรณีที่มีปริมาณของเชื้อมากเพียงพอ เชื้อจะผ่าน blood brain barrier เข้าไปก่อให้เกิดความผิดปกติในสมองได้ อาการเริ่มต้นที่พบได้บ่อยคืออาการเดินเซ (ataxia) ตามมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (paresis, paralysis) โดยอาจเป็นเฉพาะด้านใดด้านหนึ่งก็ได้ จากการตรวจเนื้อเยื่อของสัตว์ทดลองที่ติดเชื้อพบว่า เชื้อสามารถกระจายไปได้ทั่วทุกส่วนของสมอง ก้านสมอง สมองน้อย และไขประสาท เนื้อเยื่อส่วน gray matter จะมีการอักเสบ โดยตรวจพบ lymphocyte ติดอยู่ตาม หลอดเลือดขนาดเล็ก มีจำนวน glial cell เพิ่มขึ้น และเนื้อเยื่อสมองตาย โดยจะพบมากในบริเวณประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหว<sup>2,5</sup>

#### อาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อน

ระยะฟักตัวของโรคนานประมาณ 7-10 (4-28) วัน<sup>5</sup> หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีไข้สูงเฉียบพลันนาน 2-7 วัน (อุณหภูมิประมาณ 38-39° ซ.) ร่วมกับอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อรุนแรง โดยเฉพาะบริเวณคอและไหล่ บางครั้งพบกล้ามเนื้อสั่น (fasciculation) และมีอาการชาที่แขนหรือขา ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดเมื่อยตามตัว หรือปวดศีรษะ 1-2 วันก่อนหน้าที่จะมีไข้ หลังจากนั้นไข้จะลดลง 2-10 วัน และ เริ่มมีไข้อีกครั้ง ร่วมกับมีอาการทางระบบประสาท อาจพบอาการหน้า คอ และส่วนบนของร่างกายแดง โดย ไข้ในระยะหลังจะสูงกว่าในระยะแรก 1-2° ซ. ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบตั้งแต่มีไข้ในระยะแรก

มีการจัดแบ่งกลุ่มอาการของโรคได้เป็น 6 แบบ ได้แก่

Febrile form พบได้ประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยจะมีอาการเฉพาะไข้สูง ซึ่งอาจเป็นนาน 1-5 วัน โดยไม่มีอาการทางระบบประสาท ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักหายเป็นปกติโดยไม่มีอาการแทรกซ้อน

Meningeal form พบได้บ่อยที่สุดประมาณ

ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด จะมีอาการเริ่มต้นคล้ายผู้ป่วยกลุ่ม febrile form แต่ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะรุนแรง และคลื่นไส้อาเจียน อาจมีอาการปวดตาและตาแพ้แสง อาการไข้จะนานประมาณ 7-14 วัน และค่อยๆ หายไป ผู้ป่วยเด็กมักมีอาการในรูปแบบนี้มากที่สุด

Meningoencephalitis form พบได้ไม่บ่อย ผู้ป่วยจะมีอาการซึม หรือประสาทหลอน บางครั้งอาจไม่รู้สึกรู้ตัว (coma) อาการที่อาจพบร่วมด้วย เช่น กล้ามเนื้อสั่น หัวใจเต้นช้า เลือดออกในกระเพาะอาหาร มีความผิดปกติในการเคลื่อนไหว แขนขาอ่อนแรง และชัก ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเสียชีวิต และผู้ที่รอดชีวิตอาจมีความผิดปกติทางระบบประสาทหลงเหลืออยู่ โดยเฉพาะผู้สูงอายุมักจะมีอาการอัมพาตถาวร อาการของโรคมักดีขึ้นอย่างช้าๆ อาจมีอาการอ่อนเพลียเรื้อรัง ผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มากกว่าครึ่งมีอาการแสดงในรูปแบบนี้

Poliomyelitic form ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของประสาทการควบคุมกล้ามเนื้อเป็นหลัก โดยจะมีอาการปวดเมื่อย อ่อนแรง ชา และกล้ามเนื้อกระตุกเป็นอาการนำ หลังจากนั้นจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง แต่ในบางครั้งอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจะเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงแรกอาการอ่อนแรงมักเป็นประมาณ 2 สัปดาห์ถึงนานหลายเดือน อาการที่พบบ่อยคือ อาการข้อมือตก (wrist drop) คอตก (hanged head) หลังจากมีอาการ 2-3 สัปดาห์ จะเริ่มสังเกตเห็นกล้ามเนื้อลีบลงส่วนใหญ่มักเป็นกับกล้ามเนื้อส่วนบนของร่างกาย ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นอย่างช้าๆ โดยประมาณครึ่งหนึ่งจะมีความผิดปกติหลงเหลืออยู่

Polyradiculoneuritic form ผู้ป่วยจะมีอาการปวดตามเส้นประสาทเป็นอาการเด่น โดยมีอาการสองระยะ (biphasic) ระยะแรกผู้ป่วยจะมี ไข้ 3-7 วัน ร่วมกับอาการปวดศีรษะ นอนไม่หลับ อาเจียน ปวดตามกล้ามเนื้อบริเวณแขนขา อาการจะหายไปนาน 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีไข้อีกครั้งร่วมกับความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น อาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่

โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมักหายเป็นปกติ

Chronic form รูปแบบนี้พบเฉพาะในแถบ Siberia และ Far East ไม่เคยมีรายงานจากประเทศทางยุโรป จึงเชื่อว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อ subtype Siberian โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ แบ่งออกเป็นสองกลุ่มย่อยคือ

- กลุ่มที่มีอาการต่อเนื่องจากอาการในระยะแรก หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบประสาทต่อเนื่องนานเป็นเดือนถึงปี ซึ่งสามารถยืนยันการติดเชื้อเรื้อรังได้จากการพิสูจน์ผลตรวจเนื้อเยื่อ และการตรวจพบแอนติเจนของเชื้อในผู้ป่วย

- กลุ่มที่ไม่มีอาการระยะแรก โดยจะมีอาการทางประสาทอย่างช้าๆ อาจกินเวลาเป็นปี โดยลักษณะความผิดปกติที่อาจพบได้ เช่น อาการชัก (Kozshevnikov's epilepsy) เส้นประสาทอักเสบ, Parkinson syndrome และกล้ามเนื้อลีบ ในผู้ป่วยบางรายอาการจะเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนผู้ป่วยมีอาการ severe dementia และเสียชีวิตในที่สุด ซึ่งยืนยันการวินิจฉัยโดยการตรวจพบเชื้อไวรัสในช่วงที่เริ่มมีอาการ

สัดส่วนของกลุ่มอาการจะแตกต่างกันตามสายพันธุ์ของเชื้อก่อโรค โดยพบว่าในประเทศแถบ Siberia ซึ่งพบสายพันธุ์ S-TBE จะมีสัดส่วน febrile form ประมาณร้อยละ 80 paralytic form พบประมาณร้อยละ 7-8 และ chronic form พบประมาณร้อยละ 4-5 อัตราการตายโดยรวมประมาณร้อยละ 7 แต่ในแถบที่มีการระบาดของเชื้อสายพันธุ์ Far East จะมีสัดส่วนของกลุ่มอาการ meningoencephalitis มากกว่าและมีอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนสูงกว่า ในบางบริเวณอาจสูงถึงร้อยละ 60<sup>1,2</sup>

### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยจากประวัติและการตรวจร่างกาย จะทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการใช้ร่วมกับอาการที่ไม่จำเพาะ ไม่แตกต่างจากผู้ที่ติดเชื้อ systemic infection อื่นๆ ประวัติเห็นกักพบได้เพียง 1/3

ของผู้ป่วยทั้งหมด การตรวจร่างกายที่อาจช่วยในการวินิจฉัยคือ การตรวจพบอาการเดินเซ ซึ่งพบบ่อยในโรคนี้ การตรวจเลือดในระยะแรกจะพบเกร็ดเลือดต่ำลง เม็ดเลือดขาวลดลง และมีการทำงานของตับแย่งได้ประมาณร้อยละ 10-20 (ระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้น)

ในระยะใช้ช่วงที่สอง จะพบจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นประมาณร้อยละ 75 และมี C-reactive protein สูงขึ้นมากกว่าร้อยละ 80 ESR สูงขึ้นมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตาม ความผิดปกติของค่าเหล่านี้ไม่ได้บ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคและลักษณะของกลุ่มอาการของผู้ป่วย

การตรวจน้ำไขสันหลังจะพบความดันของน้ำไขสันหลังสูงขึ้น ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลัง โดยส่วนใหญ่เป็น mononuclear cell ระดับน้ำตาลปกติ โปรตีนสูงเล็กน้อย ซึ่งไม่แตกต่างจากไขสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสทั่วไป โดยจะพบเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังเฉลี่ยประมาณ 60 เซลล์/ลบ.มม. มีเพียงร้อยละ 31 ของผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองที่พบเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. บางครั้งอาจไม่พบเม็ดเลือดขาว แต่พบเฉพาะโปรตีนสูงขึ้นเล็กน้อยเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยบางรายอาจพบเม็ดเลือดขาวสูงในน้ำไขสันหลังสูงถึง 1,000 เซลล์/ลบ.มม. ร่วมกับ neutrophil เด่น ในระยะแรกของโรค แต่ในภายหลังจะเปลี่ยนเป็น mononuclear cell

การตรวจหาแอนติบอดีเป็นการตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยโรค วิธีการตรวจที่นิยมคือการตรวจด้วยเทคนิค ELISA ซึ่งสามารถตรวจได้ทั้ง IgG และ IgM โดยควรตรวจทั้งในเลือดและน้ำไขสันหลัง เนื่องจากการตรวจพบ IgG ในเลือดเพียงอย่างเดียวอาจเกิดจากการได้รับวัคซีนก่อนการติดเชื้อ การตรวจพบแอนติบอดีในน้ำไขสันหลังจะให้ผลยืนยันการติดเชื้อที่ดีกว่า อย่างไรก็ตาม การตรวจหาแอนติบอดีในระยะแรกอาจให้ผลลบ และอาจพบ cross reaction ของแอนติบอดีจากการติดเชื้อ flavivirus ชนิดอื่นๆ ได้ การตรวจ neutralization test จะยืนยันการติดเชื้อได้ดีกว่า<sup>6</sup> นอกจากนี้ในปัจจุบันมีการตรวจ RNA ของเชื้อด้วยวิธี RT-PCR ซึ่งทำให้ การตรวจจำเพาะมากขึ้นและรวดเร็วยิ่งขึ้น<sup>2,7</sup>

### การรักษาและการป้องกัน

ในปัจจุบัน ยังไม่มียาที่ใช้รักษาจำเพาะ การรักษาจึงเป็นเพียงการรักษาแบบประคับประคอง การป้องกันที่ได้ผลดีคือ การใช้วัคซีนและป้องกันไม่ให้เห็บกัด สำหรับการให้อิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะในผู้ที่เพิ่งถูกเห็บกัด (secondary prophylaxis) ภายใน 96 ชั่วโมง อาจให้ผลป้องกันโรคประมาณร้อยละ 60 แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการรุนแรงโดยเชื่อว่าเกิดจากปรากฏการณ์ antibody dependent enhancement<sup>3</sup>

### วัคซีนป้องกันโรคไข้มองอกเสบจากเห็บ

#### ประวัติความเป็นมาของวัคซีนและการพัฒนาวัคซีน

วัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated) เริ่มใช้ครั้งแรกในประเทศไทย ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1940 ผลิตจากเชื้อไวรัส TBE ซึ่งเพาะเลี้ยงด้วยสมองหนู วัคซีนนี้ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องโดยเปลี่ยนวิธีเพาะเลี้ยงไวรัสทำให้วัคซีนมีความเข้มข้นขึ้นและบริสุทธิ์มากขึ้น จนสามารถก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ดี และหลังจากใช้วัคซีนในวงกว้างพบว่า อุบัติการณ์ของโรคลดลงชัดเจน โดยประมาณสามารถป้องกันการติดเชื้อ TBE ได้ดีและมีความปลอดภัยสูง ปัจจุบันมีการผลิตวัคซีนเพื่อการค้าสองชนิดคือ FSME-immun (TicoVac) และ Encepur พบว่าวัคซีนทั้งสองมีความปลอดภัยดี ผู้ที่ได้รับวัคซีนสามารถก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ดี และหลังจากใช้วัคซีนในวงกว้างพบว่า อุบัติการณ์ของโรคลดลงชัดเจน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพประมาณ 96-99 เมื่อได้รับครบ 3 เข็ม วัคซีนมีความปลอดภัยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ โดยพบผู้ป่วยโรค TBE น้อยมากในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนไม่ครบ 3 เข็ม และเป็นผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ในประเทศออสเตรเลียซึ่งเป็นผู้ผลิตวัคซีน FSME-immun กำหนดให้วัคซีนนี้เป็นวัคซีนบังคับในตารางการฉีดวัคซีนทำให้มีผู้ป่วยลดลงเรื่อยๆ และเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศเพื่อนบ้าน

ที่ไม่ได้ใช้วัคซีน มีอุบัติการณ์ของโรค แตกต่างกันมากกว่า 10 เท่า

แม้ว่าวัคซีนชนิดเชื้อตายนี้จะมีจำหน่ายในประเทศไทย แต่ประเทศรัสเซียก็ยังประสบปัญหาในการควบคุมโรคเนื่องจากประชากรที่เสี่ยงต่อโรคมักอยู่ในที่ห่างไกลในป่าซึ่งยากต่อการเข้าถึงวัคซีน นอกจากนี้ กลุ่มเชื้อ TBE ในประเทศรัสเซียเป็นเชื้อกลุ่มสายพันธุ์ S-TBE และ FE-TBE ซึ่งมีความรุนแรงมากกว่า W-TBE (วัคซีนในปัจจุบันอยู่ในกลุ่มสายพันธุ์ W-TBE) การใช้วัคซีนที่ผลิตจากสายพันธุ์ W-TBE จึงอาจควบคุมโรคได้ไม่ดีนัก

ในประเทศไทย ได้พัฒนาการผลิตวัคซีนชนิดเชื้อตายด้วยกรรมวิธีเหมือนกับวัคซีน FSME-immun พบว่าวัคซีนที่ได้มีความปลอดภัยและก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันดีไม่แตกต่างจากวัคซีนต้นแบบ แต่เมื่อมีการรณรงค์ใช้วัคซีนนี้ในประเทศ ร่วมกับการควบคุมจำนวนเห็บด้วยการใช้ยาฆ่าแมลง พบว่าจำนวนผู้ป่วยไม่แตกต่างจากก่อนรณรงค์ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิดนี้ โดยพบว่ามีความรุนแรงของโรคไม่แตกต่างจากในอดีต แต่มีเพียงระยะพักตัวของโรคที่นานขึ้นเท่านั้น สาเหตุของปัญหาดังกล่าวคาดว่ามีสาเหตุจากกรรมวิธีการผลิตยังไม่ได้มาตรฐาน โดยพบว่าความเข้มข้นของ active antigen ในแต่ละรุ่นวัคซีนที่ผลิตมีความแตกต่างกันมาก และกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันเฉลี่ยในผู้ที่ได้รับวัคซีนแตกต่างกัน ประการที่สองอาจเนื่องมาจากการใช้ฟอร์มาลิน ในขั้นตอนการผลิต อาจทำให้โปรตีนของไวรัสเปลี่ยนแปลงสภาพไปและไม่เหมาะสมต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน ประการที่สามอาจเนื่องมาจากสายพันธุ์ของไวรัส TBE ที่มีการระบาดมีความแตกต่างกันกับเชื้อในประเทศแถบยุโรปตะวันออก จึงมีการพัฒนาเปลี่ยนสายพันธุ์ในการผลิตเป็นสายพันธุ์ far-eastern 205 และ Sofjin แต่วัคซีนนี้ไม่ได้จำหน่ายทั่วไป<sup>1</sup>

#### รายละเอียดและส่วนประกอบ

วัคซีนที่ใช้ทั่วไปมี 2 ชนิด คือ FSME-immun และ Encepur

- FSME-immun เป็นวัคซีนที่พัฒนาโดยประเทศออสเตรีย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 สายพันธุ์ที่ใช้ทำวัคซีนคือ Neudoerfl เป็นสายพันธุ์ที่แยกได้ในประเทศออสเตรีย

- Encepur เป็นวัคซีน TBE ที่พัฒนาในภายหลัง โดยเริ่มจำหน่ายในปี ค.ศ. 1994 วัคซีนนี้ผลิตโดย Novartis (เดิม Chiron) ประเทศเยอรมัน สายพันธุ์ที่ทำวัคซีนคือ K53 เชื้อนี้แยกได้จากเห็บในป่าแถบ Karlsruhe ประเทศ เยอรมัน

วัคซีนทั้งสองใช้กรรมวิธีการผลิตที่คล้ายกัน โดย master seed virus จะถูกเลี้ยงใน embryonic fibroblast cell และ inactivated ด้วย formaldehyde และทำให้เข้มข้นและบริสุทธิ์โดย ultracentrifugation ภายใต้ sucrose gradient หลังจากนั้น จึงเติมสาร adjuvant (aluminium hydroxide) ในระยะต่อมา

วัคซีนของทั้งสองบริษัทได้มีการพัฒนาปรับปรุง โดยเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบย่อยให้มีปริมาณข้างเคียงน้อยลงและเหมาะสมกับเด็ก<sup>2,8-10</sup>

ปัจจุบันวัคซีนทั้งสองบริษัทจะมีขนาดสำหรับเด็กและผู้ใหญ่ โดยวัคซีนสำหรับผู้ใหญ่มากกว่า 12 ปี (Encepur-adults)/ 16 ปี FSME-immun-adults) จะมีปริมาณแอนติเจนเท่ากับ 1.5 ไมโครกรัม (Encepur-adults) และ 2.4 ไมโครกรัม (FSME-adults) ในปริมาตร 0.5 มล. และสำหรับเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี (Encepur-children)/ 16 ปี (FSME-immun-junior) จะมี ปริมาณแอนติเจนลดลงครึ่งหนึ่ง และมีปริมาตรวัคซีนเพียง 0.25 มล.<sup>2</sup> รายละเอียดในตารางที่ 1

#### วิธีเก็บ

วัคซีนเก็บที่อุณหภูมิ 2-8° ซ.

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบและความแตกต่างของ inactivated TBE vaccine

Vaccine	Encepur adult	Encepur children	FSME-immun adult	FSME-immun junior
Type of vaccine	Inactivated vaccine			
Manufacturer	Novartis, Germany		Baxter AG, Austria	
<b>Composition</b>				
Antigen details				
Strain	K-23	K-23	Neudoerfl	Neudoerfl
Amount of antigen (µg)	1.5	0.75	2.4	1.2
Excipients				
Adjuvant	Al(OH) <sub>3</sub>			
Stabilizer	sucrose		Human serum albumin	
Adjusted (mL)	0.5	0.25	0.5	0.25
<b>Vaccine Schedule</b>				
Age limit (years)	>12	<12	>16	<16
Standard vaccine schedule (Booster)	0, 1-3 month, 5-12 months after 2 <sup>nd</sup> dose (every 5 years for adults and every 3 years for children/elders)			
Rapid vaccine schedule	0, D7, D21 (12-18 month*)		0, WK2 (5-12 month after 2 <sup>nd</sup> dose*)	
(* for long term protection)				
Route	IM			

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2, 7)

### ขนาดและวิธีการใช้

วัคซีนทั้งสองชนิดมีตารางการฉีดวัคซีนคล้ายคลึงกัน โดยแนะนำให้ฉีด 3 ครั้ง ในวันที่ 0, 1-3 เดือน และ 5-12 เดือนหลังเข็มที่สอง โดยแนะนำให้ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 1 ปี และให้เริ่มฉีดในช่วงปลายปี เพื่อให้มีภูมิคุ้มกันเพียงพอในช่วงฤดูใบไม้ผลิในปีถัดไป และฉีดกระตุ้นทุก 5 ปีในผู้ที่มีอายุระหว่าง 16-50 ปี (FSME-immun-adult) หรือ 12-50 ปี (Encepur-adult) และฉีดกระตุ้นทุก 3 ปีเมื่ออายุมากกว่าหรือน้อยกว่านั้น ปัจจุบันยังไม่มียี่ห้อแนะนำเกี่ยวกับการสลับวัคซีนระหว่างสองบริษัท แต่มีการศึกษาการฉีดวัคซีนกระตุ้นด้วย FSME-immun ตามหลังการฉีดวัคซีน Encepur 2 เข็มพบว่า สามารถก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันไม่ด้อยกว่าการฉีดด้วยวัคซีน FSME-immun เพียงอย่างเดียว<sup>9</sup>

สำหรับผู้ที่จะต้องเดินทางเข้าไปในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรค อาจใช้ตารางการฉีดวัคซีนแบบสั้นโดยใช้วัคซีน FSME-immun ฉีดวันที่ 0, 2 สัปดาห์ และฉีดกระตุ้น 5-12 เดือนหลังวัคซีนเข็มที่สอง เพื่อให้ภูมิคุ้มกันอยู่ได้นานขึ้น และสำหรับวัคซีน Encepur จะฉีดในวันที่ 0, 7 และ 21 และฉีดวัคซีนกระตุ้นที่ 12-18 เดือน เพื่อให้ภูมิคุ้มกันอยู่ได้นานขึ้น<sup>2</sup>

### ประสิทธิภาพ

วัคซีนทั้งสองบริษัท ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อได้ดีไม่แตกต่างกัน พบว่าหลังการฉีดวัคซีนครั้งที่ 2 จะมีภูมิคุ้มกันสูงกว่าระดับป้องกันโรคได้ (seroconversion) ร้อยละ 90-100 หลังจากนั้นระดับภูมิคุ้มกันจะลดลงเล็กน้อยก่อนการฉีดวัคซีนครั้งที่สาม (ประมาณร้อยละ 85-95) และจะสูงขึ้นอีกครั้งหลังวัคซีนครั้งที่สามโดยทุกรายมีภูมิคุ้มกันมากกว่าระดับป้องกันโรคได้ โดยพบว่าวัคซีนทั้งสองบริษัทสามารถป้องกันเชื้อได้ดีทั้งสามสายพันธุ์เมื่อรับวัคซีนเป็นประจำ มีรายงานผู้ติดเชื้อ TBE น้อยมากในผู้เคยได้รับวัคซีน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นผู้สูงอายุ หรือผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างสม่ำเสมอ ประสิทธิภาพของวัคซีน

เฉลี่ยประมาณร้อยละ 99 และไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอายุ และไม่แตกต่างกันระหว่างวัคซีน<sup>7-9,11</sup>

### ปฏิกิริยา

วัคซีนนี้เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย จึงเป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัยสูง ปฏิกิริยาข้างเคียงของวัคซีนโดยรวมจะไม่รุนแรงและหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา ปฏิกิริยาเฉพาะที่ เช่น ปวด บวมแดง พบประมาณร้อยละ 35-45 หลังวัคซีนเข็มแรก ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรงและพบน้อยลงในวัคซีนเข็มถัดไป โดยพบว่าวัคซีน FSME-immun-adults มีปฏิกิริยาเฉพาะที่น้อยกว่า Encepur-adults เล็กน้อย สำหรับปฏิกิริยาทั่วไปที่สำคัญได้แก่ อาการไข้หลังการฉีดวัคซีน โดยจะพบบ่อยในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ พบใช้มากกว่า 38° ซ. หลังวัคซีนเข็มแรก ประมาณร้อยละ 15, 5 และ 2-5 ในเด็กอายุ 1-2 ปี, 3-11 ปี และอายุมากกว่า 12 ปี ตามลำดับ ปฏิกิริยาจากวัคซีนอื่นๆ ที่พบได้เช่น อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 15 โดยที่ผู้ใหญ่จะพบบ่อยกว่าเด็ก<sup>7,8</sup>

ในช่วงปี ค.ศ. 1997-1998 ได้มีการถอดวัคซีน Encepur-children ออกจากตลาด เนื่องจากเกิดปัญหาการแพ้วัคซีน ซึ่งภายหลังพบว่าน่าจะเกิดจากการเติม Polygeline เพื่อเป็น stabilizer ซึ่งเมื่อใช้ร่วมกับ aluminum hydroxide จะส่งเสริมการเกิดอาการแพ้วัคซีน โดยเฉพาะในเด็ก จึงมีการเปลี่ยนส่วนประกอบของวัคซีน encepur โดยหลังปี ค.ศ. 2001 ได้งดการใช้ stabilizer ทั้งในชนิดที่ใช้กับเด็กและผู้ใหญ่ เพื่อป้องกันการแพ้วัคซีนจากส่วนประกอบของโปรตีนในวัคซีนโดยพบว่าสามารถก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันไม่แตกต่างจากวัคซีนที่เติม stabilizer<sup>10</sup>

### ข้อบ่งชี้ ข้อห้ามและข้อควรระวัง

วัคซีนนี้ควรให้กับผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูงและผู้ที่จะเดินทางเข้าไปในพื้นที่

ดังกล่าวที่มีอายุมากกว่า 1 ปี โดยทั่วไปวัคซีนนี้ไม่มีข้อห้ามยกเว้น ผู้ที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนเนื่องจากวัคซีนนี้ผลิตจากไข่ฟักจึงควรระมัดระวังในผู้ที่มีประวัติแพ้ไข่ และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เพราะอาจไม่ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกัน วัคซีนนี้จัดอยู่ในกลุ่ม category C จึงไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และหญิงที่ให้นมบุตร ควรเลื่อนนัดการฉีดวัคซีนในผู้ที่มีอาการเจ็บป่วยเฉียบพลัน<sup>12</sup>

### วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์

มีการศึกษามากมายเพื่อหาสายพันธุ์วัคซีนสำหรับใช้ทำวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ในประเทศรัสเซีย โดยทำด้วยหลายเทคนิค เช่น การเลี้ยงเชื้อในเซลล์เพาะเลี้ยง และการใช้สารเคมีเพื่อเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมของเชื้อ แต่ถึงปัจจุบันการผลิตยังไม่ประสบความสำเร็จ ปัญหาที่พบส่วนใหญ่เกิดจากการไม่คงตัวของสายพันธุ์ โดยเมื่อเพาะเลี้ยงเชื้อต่อไปเรื่อยๆ เชื้อมักจะเปลี่ยนกลับเป็นเชื้อก่อโรคได้ และปัญหาเชื้อคงอยู่ในเนื้อเยื่อ เกิดภาวะการติดเชื้อเรื้อรัง

ในปี ค.ศ. 1970 ได้มีการศึกษาการใช้วัคซีนที่ได้จากเชื้อ Langat virus (LGTV) สายพันธุ์ Elantcev15-20/3 เป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ในการป้องกันโรค TBE ซึ่งเชื้อ LGTV เป็นเชื้อในกลุ่ม flavivirus ที่มีความใกล้ชิดกับ TBE โดยพันธุกรรมของเชื้อทั้งสองมีความแตกต่างกันราวร้อยละ 12-18 การศึกษาวัคซีนนี้ทำในชาวรัสเซียจำนวนมากกว่า 6 แสนราย โดยไม่พบปฏิกิริยาที่รุนแรงจากวัคซีน แม้ว่าในช่วงทดสอบวัคซีนในสัตว์ทดลองจะพบปฏิกิริยาข้างเคียงทางระบบประสาทในสัตว์ที่ถูกฉีดวัคซีนเข้าสู่สมองโดยตรง และพบว่าวัคซีนนี้สามารถลดอุบัติการณ์ของผู้ป่วยลงในบางพื้นที่ได้ถึง 10 เท่าเมื่อเทียบกับในผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิดเชื้อตาย และ 20 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีน วัคซีนนี้ยังสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ร้อยละ 100 หลังให้วัคซีนเพียง 1 โด๊ส และมีภูมิคุ้มกันคงอยู่ได้นานกว่าเมื่อเทียบกับวัคซีนชนิด

เชื้อตายซึ่งต้องฉีดถึง 3 โด๊ส อย่างไรก็ตามยังไม่มี การใช้วัคซีนนี้อย่างแพร่หลายเนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคโดยรวมหลังการใช้วัคซีนยังคงพบผู้ป่วยประมาณ 1 : 10,000<sup>1</sup> ซึ่งอาจเนื่องจากเชื้อ LGTV ยังมีความแตกต่างจากเชื้อ TBE มากเกินไป และยังมีความเสี่ยงกับการติดเชื้อสายพันธุ์วัคซีนที่อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงได้

### ข้อพิจารณาด้านสาธารณสุข คำแนะนำการให้วัคซีนสำหรับประเทศไทย

ในประเทศไทยยังไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยโรคนี้ ดังนั้นจึงไม่มีการแนะนำการใช้วัคซีนดังกล่าว สำหรับผู้ที่ต้องเดินทางไปในประเทศที่มีโรคนี้ การแนะนำการใช้วัคซีนควรคำนึงถึงความเสี่ยงของการสัมผัสโรค เช่น ประเทศที่เดินทางไป ฤดูกาล สถานที่พักแรม กิจกรรมของการเดินทาง

มีการศึกษาถึงความเสี่ยงต่อโรคในทหารอเมริกาที่เข้าไปในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูง พบว่ามีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อประมาณ 0.9 : 1,000 คนต่อเดือน และจากข้อมูลในประเทศออสเตรเลีย มีโอกาสที่นักท่องเที่ยวจะติดเชื้อประมาณ 1 : 10,000 คนต่อเดือน

ในรายที่มีความเสี่ยงต่อโรค ควรได้ได้รับคำแนะนำเรื่องการป้องกันโรค และอาจพิจารณาแนะนำให้วัคซีนในรายที่มีความเสี่ยงสูง อย่างไรก็ตาม วัคซีนนี้มีจำหน่ายเฉพาะในประเทศแถบยุโรป ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย<sup>7</sup>

### วัคซีนในอนาคต (Future vaccine)

ในปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนใหม่ๆ เช่น การศึกษาวัคซีนชนิด Live attenuated vaccine โดยพบว่า มีวัคซีนหลายตัวที่สามารถผ่านขั้นตอนความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง แต่พบเชื้อไวรัสสายพันธุ์วัคซีนสามารถคงอยู่ในอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ทดลองทำให้เกิดปัญหาการติดเชื้อเรื้อรัง หรือไวรัสนี้มีแนวโน้มปรับตัวให้



กลายเป็นไวรัสก่อให้เกิดโรคได้ ในปัจจุบันจึงยังไม่มียาวัคซีนชนิดเชื้อเป็นจำหน่ายโดยทั่วไป นอกจากนี้ยังมีวัคซีนที่อยู่ในช่วงการศึกษาในห้องปฏิบัติการ เช่น การสร้าง viral like particle โดยใช้เทคนิค recombinant subviral particles, DNA vaccine, การสังเคราะห์ non structural protein เพื่อใช้ทำ subunit วัคซีน การสร้างวัคซีนลูกผสมระหว่างไวรัสไข้เลือดออก DEN-4 และเชื้อ TBE เป็นต้น<sup>13,14</sup>



### เอกสารอ้างอิง

1. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003;57:129-46.
2. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect. Dis Clin North Am.* 2008;22:561-75.
3. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol.* 2009;90:1781-94.
4. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet.* 2008;371:500-9.
5. Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine.* 2003;21(Suppl 1):S11-8.
6. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2003;21(Suppl 1):S36-40.
7. วัชรพงษ์ ปิยะภาณี. วัคซีนป้องกันโรค Tick-Borne Encephalitis. ใน: ประพิมพ์พร จันทวดีนกุล, วัชรพงษ์ ปิยะภาณี, อานนท์ วรยิ่งยง, พรเทพ จันทวานิช, วีระพงษ์ ตันทวิเชียร, บรรณาธิการ. *Travel and adult immunization.* กรุงเทพมหานคร:โรงพิมพ์ดอกเบี๋ย; 2552. น.210-3.
8. Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, Fritsch S, Poellabauer E, Maritsch F, et al. Safety and

immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine.* 2006;24:5256-63.

9. Pöllabauer EM, Pavlova BG, Löw-Baselli A, Fritsch S, Prymula R, Angermayr R, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine.* 2010;28:4680-5.

10. Zent O, Hennig R, Banzhoff A, Bröker M. Protection against tick-borne encephalitis with a new vaccine formulation free of protein-derived stabilizers. *J Travel Med.* 2005;12:85-93.

11. Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000977.

12. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:882-90.

13. Pletnev AG, Bray M, Hanley KA, Speicher J, Elkins R. Tick-borne Langat/mosquito-borne dengue flavivirus chimera, a candidate live attenuated vaccine for protection against disease caused by members of the tick-borne encephalitis virus complex: evaluation in rhesus monkeys and in mosquitoes. *J Virol.* 2001;75:8259-67.

14. Pripuzova NS, Tereshkina NV, Gmyl LV, Dzhivanyan TI, Rumyantsev AA, Romanova Llu, et al. Safety evaluation of chimeric Langat/Dengue 4 flavivirus, a live vaccine candidate against tick-borne encephalitis. *J Med Virol.* 2009;81:1777-85.

