

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโรต้า

25

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์

บทนำ

เชื้อไวรัสโรต้า (Rotavirus) เป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของโรคอุจจาระร่วงในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี โรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้าพบได้ทั่วโลก ทั้งในประเทศที่กำลังพัฒนาและพัฒนาแล้ว ทั้งที่มีระบบบริการสาธารณสุขที่ดี เด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปีเกือบทุกคนจะเคยเป็นโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้ามาแล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้ง โรคนี้พบบ่อยในช่วงที่มีอากาศหนาวเย็น โดยทั่วไปโรคจะหายได้เอง แต่ส่วนหนึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการขาดน้ำ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากหรือได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม อาจเกิดภาวะช็อกถึงขั้นเสียชีวิตได้¹ ทั่วโลกมีผู้ป่วยที่เป็นโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าประมาณปีละ 138 ล้านราย และมีเด็กที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า 1,205 รายต่อวัน ซึ่งพบส่วนใหญ่ในประเทศกำลังพัฒนา²

โรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้า

เชื้อก่อโรค

ไวรัสโรต้าจัดอยู่ใน family Reoviridae, genus Rotavirus เป็น double - stranded RNA ลักษณะอนุภาคเป็นรูปเหลี่ยม 12 หน้า ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 65-75 นาโนเมตร ประกอบด้วยแคปซิด 2 ชั้น (outer และ inner capsid) และมีแกนที่เรียกว่า inner core ลักษณะที่เห็นในภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนคล้ายล้อของเกวียน จึงเป็นที่มาของชื่อไวรัสโรต้า (Rota เป็นภาษาละตินแปลว่าล้อ) แคปซิดชั้นนอก ประกอบด้วยโปรตีน 2 ชนิด คือ VP7 และ VP4 แคปซิดชั้นใน ประกอบด้วย VP6 ส่วน inner

core เป็น VP1, VP2 และ VP3^{3,4}

เชื้อไวรัสโรต้าแบ่งเป็น กรุป (group) กรุปย่อย (subgroup) และ ซีโรทัยป์ (serotype) การแบ่งกรุปและกรุปย่อยแบ่งตาม VP6 โดยแบ่งเป็น 7 กรุป คือ A-G และมี 2 กรุปย่อย คือ I และ II กรุป A-C ทำให้เกิดการติดเชื้อในคน กรุป D-G ทำให้เกิดการติดเชื้อในสัตว์ ในเด็กส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อกรุป A⁵ ส่วนกรุป B พบรายงานการติดเชื้อในผู้ใหญ่⁶ กรุป C พบรายงานการติดเชื้อทั้งในเด็กและผู้ใหญ่แต่อาการส่วนใหญ่ไม่รุนแรง^{7,8} การแบ่งซีโรทัยป์แบ่งตาม VP4 และ VP7 ทั้ง VP4 และ VP7 เป็นส่วนสำคัญในการผลิตวัคซีนเนื่องจากกระตุ้นให้เกิด neutralizing antibody โดย VP4 เป็น protease sensitive protein หรือเรียกว่า P protein และ VP7 เป็น glycoprotein หรือเรียกว่า G protein

ปัจจุบันเชื้อไวรัสโรต้าที่ทำให้เกิดโรคในคนมีอย่างน้อย 10 G ซีโรทัยป์ และ 9 P ซีโรทัยป์ รายงานที่ผ่านมามีพบว่าเชื้อไวรัสโรต้าที่ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงมีซีโรทัยป์ที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค และมีการเปลี่ยนแปลงของซีโรทัยป์ที่ระบาดเกือบทุกปี แต่ไวรัสโรต้าที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคนส่วนใหญ่เป็น กรุป A เหมือนกัน G ซีโรทัยป์ที่พบบ่อยคือ G1, G2, G3, G4 และ G9 ส่วน P ซีโรทัยป์ที่พบบ่อยคือ P4 และ P8^{10,11} เมื่อนำ G และ P ซีโรทัยป์มารวมกันจะได้ชื่อประมาณ 80 สายพันธุ์ แต่ที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก พบรวมกันประมาณร้อยละ 90 เกิดจากซีโรทัยป์ G1P[8], G2P[4], G3P[8] และ G4P[8]^{12,13} แต่ในประเทศกำลังพัฒนาพบมีซีโรทัยป์ที่หลากหลายมากกว่านี้ ในระยะหลังตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 มีรายงานการระบาดของ G9P[8] เพิ่มขึ้น พบการระบาดในหลายประเทศเช่น สหรัฐอเมริกา กลุ่มประเทศในยุโรป และเอเชีย ซึ่งได้แก่

บังคลาเทศ อินเดีย ญี่ปุ่น เวียดนาม รวมทั้งประเทศไทย¹⁴⁻²¹ สำหรับประเทศไทย ช่วงปี พ.ศ. 2520-2540 พบสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสโรต้าที่ระบาดเป็นซีโรทัยป์ G1 มากที่สุด รองลงมาคือ G2, G4 และ G3 ตามลำดับ ในช่วงปี พ.ศ. 2539-2540 พบรายงาน G9 เพิ่มขึ้นเป็นอันดับ 3 รองจาก G1 และ G2¹⁸ ต่อมาปี พ.ศ. 2541-2542 รายงานเป็น G1P[8] มากที่สุด²² และปี พ.ศ. 2544-2546 พบเป็นซีโรทัยป์ G9 มากที่สุด²³

ระบาดวิทยา

โรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า พบทั้งในประเทศที่กำลังพัฒนาและพัฒนาแล้ว ทั้งที่มีระบบบริการสาธารณสุขที่ดี เด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปีเกือบทุกคนจะเคยเป็นโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้า โดย 1 ใน 5 ของเด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าต้องเข้ารับรักษาตัวในคลินิก เด็ก 1 ใน 50 ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และเด็ก 1 ใน 206 ต้องเสียชีวิตลงด้วยเชื้อไวรัสโรต้า²⁴

มีการศึกษาติดตามเด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 2 ปีจำนวน 200 ราย ในประเทศเม็กซิโก โดยจะเข้าไปเยี่ยมบ้านและเก็บอุจจาระตรวจหาไวรัสโรต้าทุกสัปดาห์ จากการติดตามจนถึงอายุ 6 เดือน พบว่าร้อยละ 34 เคยติดเชื้อไวรัสโรต้าแล้ว 1 ครั้ง ที่อายุ 1 ปีมีร้อยละ 67 เคยติดเชื้อไวรัสโรต้าแล้วอย่างน้อย 1 ครั้ง และที่อายุ 2 ปี ร้อยละ 98 เคยติดเชื้อไวรัสโรต้าแล้วอย่างน้อย 1 ครั้ง นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 10 หรือ 1 ใน 10 ของเด็กอายุ 2 ปี เคยติดเชื้อไวรัสโรต้ามาแล้ว 5 ครั้ง²⁵

การเฝ้าระวังโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าในทวีปเอเชียของ The Asian Rotavirus Surveillance Network (ARSN) ทำการตรวจอุจจาระในเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วง พบความชุกของไวรัสโรต้าอยู่ที่ร้อยละ 45²⁶

สำหรับประเทศไทย รายงานในอดีตช่วงปี พ.ศ. 2520-2540 พบความชุกของโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอยู่

ที่ร้อยละ 27-34¹⁸ ต่อมาในช่วงปี พ.ศ. 2544-2546 สำนักระบาดวิทยาได้มีโครงการเฝ้าระวังโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้า และศึกษาสายพันธุ์ของเชื้อที่ระบาด ทำการศึกษาในโรงพยาบาล 6 แห่ง กระจายตามภูมิภาคต่างๆ ทั่วประเทศ ได้แก่ โรงพยาบาลแม่สอด จังหวัดตาก โรงพยาบาลหนองคาย จังหวัดหนองคาย โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี โรงพยาบาลหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา โรงพยาบาลสระแก้ว จังหวัดสระแก้ว และโรงพยาบาลรามธิบดี กรุงเทพมหานคร พบว่าในช่วงปี พ.ศ. 2544-2546 มีเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงจำนวน 4,057 ราย เก็บตัวอย่างอุจจาระเพื่อตรวจหาเชื้อไวรัสจำนวน 1,950 ตัวอย่าง ตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้า จำนวน 838 ราย คิดเป็นร้อยละ 43 เมื่อทำการตรวจวิเคราะห์หาสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสโรต้า พบว่าร้อยละ 54.8 เป็นสายพันธุ์ G9 ส่วนสายพันธุ์ G2, G4, G1 และ G3 พบร้อยละ 17.2, 5.3, 0.8 และ 0.1 ตามลำดับ²³ นอกจากนี้ได้มีการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าในชุมชน โดยติดตามเด็กอายุ 6-13 เดือน ในชุมชนแห่งหนึ่ง 213 ราย เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าเด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงมีสาเหตุจากเชื้อไวรัสโรต้าร้อยละ 12 จึงประมาณกันว่าในแต่ละปีประเทศไทยมีเด็ก 4.8 ล้านรายเป็นโรคอุจจาระร่วง โดย 586,000 รายเกิดจากเชื้อไวรัสโรต้า 131,000 รายของเด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าต้องเข้ารับรักษาตัวในคลินิก และ 56,000 รายต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าพบได้ตลอดปี พบมากในช่วงอากาศหนาวเย็น ในประเทศเขตร้อนจะพบโรคได้ตลอดทั้งปี ประเทศไทยพบโรคนี้นานในเดือนธันวาคมถึงเดือนมีนาคม อายุที่พบบ่อยที่สุดคือ 6 เดือนถึง 2 ปี^{18,26-28} ในประเทศกำลังพัฒนาพบโรคนี้นในเด็กที่อายุน้อยกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว

พยาธิกำเนิด

เชื้อไวรัสโรต้าโดยทั่วไปติดต่อจากคนสู่คน การติดต่อที่สำคัญคือ เชื้อที่ถูกขับถ่ายออกมากับอุจจาระเข้า

สู่อีกคนหนึ่งโดยผ่านเข้าทางปาก (fecal-oral-route) โดย เชื้อปนเปื้อนติดมือผ่านจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่ง และ เข้าสู่ร่างกายเมื่อหยิบจับอาหารเข้าสู่ปาก ผู้ป่วยสามารถ แพร่เชื้อทางอุจจาระตั้งแต่อ่อนมีอาการและหลังมีอาการ ได้นานหลายวัน อาจนานถึง 4-57 วัน²⁹ มีรายงานไวรัส โรต้าแพร่กระจายทางระบบทางเดินหายใจได้^{5,30}

เชื้อไวรัสโรต้าสามารถเพิ่มจำนวนและเกาะติด เซลล์บุผนังลำไส้เล็กทั้งในส่วนเจริญนุ่มและไอเลียม เมื่อ เซลล์ติดเชื้อไวรัสโรต้า เชื้อไวรัสจะทำให้เกิดการอักเสบ ของลำไส้โดยทำอันตรายที่ตรงยอดของวิลไล ทำให้มีการ สลายตัวของเซลล์และหลุดลอกไป พยาธิสภาพจะเริ่มที่ เยื่อบุลำไส้ส่วนดูโอดีนัมแล้วลุกลามลงมาตลอดลำไส้เล็ก ร่างกายจะมีการปรับตัวโดยสร้างเซลล์มาแทนที่เซลล์ที่ หลุดลอกไป (Crypt hyperplasia) โดยเซลล์อ่อนจะมา แทนที่บริเวณยอดของวิลไล ซึ่งเซลล์เหล่านี้ยังพัฒนาไม่ สมบูรณ์ จึงมีน้ำย่อย disaccharides ต่ำ โดยเฉพาะแลคโตส ทำให้เกิดความบกพร่องในการดูดซึมคาร์โบไฮเดรต และเกิด osmotic diarrhea ตามมา นอกจากนี้ยังพบว่า มีการดูดซึมกลูโคสร่วมกับโซเดียมลดลง และการดูดซึม โซเดียม-โพแทสเซียมของเยื่อบุผิวของลำไส้ลดลงด้วย มี รายงาน nonstructural rotaviral protein (NSP4) ทำหน้าที่ คล้าย enterotoxin แต่อย่างไรก็ตามเชื่อว่า NSP4 ไม่ค่อย มีบทบาทในการทำให้เกิดอุจจาระร่วงเท่าใดนัก³¹

อาการทางคลินิก

โรคนี้มีระยะฟักตัวประมาณ 1-2 วัน เด็กจะมี อาการไข้ ปวดท้อง อาเจียน และถ่ายเป็นน้ำ อาการไข้และ อาเจียนพบ 2-3 วันแรก อาการถ่ายเป็นน้ำหายได้เองใน 3-8 วัน บางรายมีอาการรุนแรง มีภาวะขาดน้ำ ถึงขั้นเสียชีวิตได้ถ้าไม่ได้รับการรักษาทันที่ที่ โรคอุจจาระร่วงจาก เชื้อไวรัสโรต้าในเด็กมักมีอาการที่รุนแรงกว่าโรคอุจจาระ ร่วงจากการติดเชื้อชนิดอื่น รายงานพบมีอาการไข้สูงกว่า อาเจียนมากกว่า และมีอาการขาดน้ำรุนแรงมากกว่าสาเหตุ อื่น^{32,33} เนื่องจากเชื้อไวรัสโรต้ามีหลายสายพันธุ์ เด็กจึง สามารถเป็นโรคติดเชื้อไวรัสโรต้าได้หลายครั้งแต่ครั้งแรก

จะมีอาการรุนแรงที่สุด เมื่อเป็นซ้ำอาการจะลดน้อยลง เรื่อยๆ ในเด็กเล็กจะมีอาการรุนแรงกว่าในเด็กโต ในผู้ใหญ่ อาจติดเชื้อไวรัสโรต้าได้แต่มักจะไม่มีอาการหรือมีอาการ แต่ไม่รุนแรง

ภาวะแทรกซ้อน

ในรายที่เป็นรุนแรง จะมีภาวะขาดน้ำรุนแรง อาจ ทำให้เกิดภาวะพร่องเอนไซม์แลคเตสทำให้ย่อยนมไม่ได้ เป็นเหตุให้มีอาการท้องเดินเรื้อรังได้ ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกัน บกพร่องอาจมีอาการรุนแรงและเรื้อรังหรือมีการติดเชื้อ นอกกระบบทางเดินอาหารได้ นอกจากนี้อาจพบเอนไซม์ ของตับสูงขึ้น มีรายงานการติดเชื้อไวรัสโรต้าร่วมกับการ ติดเชื้อทางเดินหายใจ necrotizing enterocolitis ในทารก ผิในตับ กล้ามเนื้ออักเสบ โรคควาซากิ ภาวะชัก เยื่อหุ้ม สมองและสมองอักเสบ³⁴⁻⁴⁰

การวินิจฉัย

โรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าและจากเชื้อชนิด อื่นมีอาการคล้ายคลึงกัน มักจะไม่สามารถแยกออกจากกัน ด้วยอาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียว การตรวจอุจจาระ ส่วนใหญ่ไม่พบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว การวินิจฉัย ที่แน่นอนอาศัยการตรวจพิเศษเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจหาแอนติเจน สามารถทำได้หลายวิธี เช่น ELISA, latex agglutination, Polyacrylamide gel elec-trophoresis (PAGE) การตรวจหาแอนติเจนนิยมตรวจจาก อุจจาระ การตรวจหาแอนติบอดีในเลือด ได้แก่ การตรวจ หา IgM จำเพาะสำหรับไวรัส หรือตรวจหา IgG การเพาะ เลี้ยงไวรัสในเซลล์เพาะเชื้อ การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอน การตรวจด้วยวิธี polymerase chainreaction มีความไวในการตรวจค่อนข้างมาก และมีประโยชน์ช่วยใน การตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อ แต่ราคาแพง ไม่ใช้ในห้อง ปฏิบัติการทั่วไปมักใช้ในงานวิจัยเท่านั้น โดยห้องปฏิบัติการ ทั่วไปจะตรวจหาแอนติเจนในอุจจาระ เพราะทำได้ง่ายและ ราคาถูก

การรักษา

ยังไม่มีการรักษาจำเพาะ การรักษาเป็นการรักษาตามอาการและรักษาประคับประคอง เนื่องจากโรคหายได้เองในเวลา 1 สัปดาห์ การรักษาจึงมุ่งป้องกันการขาดน้ำ โดยให้ดื่มน้ำเกลือแร่ (ORS) ที่ละน้อยบ่อยๆ เพื่อทดแทนปริมาณน้ำที่เสียไปทางอุจจาระและอาเจียน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมีการสูญเสียน้ำและเสียสมดุลอิเล็กโทรไลต์มาก หรืออาเจียนมากจนรับประทานไม่ได้ จำเป็นต้องให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ มีการศึกษาการใช้ probiotic ร่วมกับการรักษา พบว่าช่วยให้อาการหายเร็วขึ้น⁴¹⁻⁴⁶

การป้องกัน

การป้องกันสามารถทำได้โดยการดูแลสุขอนามัย อาหารและน้ำดื่ม ควรล้างมือเป็นประจำ ควรทำความสะอาดสถานที่ ของเล่น ของใช้ และภาชนะต่างๆ หลีกเลี่ยงการพาเด็กไปในสถานที่แออัด อย่างไรก็ตามเชื่อกันว่าต่อสิ่งแวดล้อมสามารถติดมือหรือติดอยู่ตามของเล่น เสื้อผ้า และของใช้ได้เป็นเวลานาน ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อไวรัสโรต้าจึงทำได้ไม่เต็มที่นัก วัคซีนป้องกันไวรัสโรต้าจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะนำมาพิจารณาใช้แก้ปัญหา

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโรต้า

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน

ในอดีตเคยมีการนำวัคซีน Tetravalent Rhesus Rotavirus Vaccine (Rotashields™) มาใช้ ซึ่งผลิตจากเชื้อไวรัสโรต้าของลิง มีคุณสมบัติเหมือนไวรัสโรต้าสายพันธุ์ G3 ในมนุษย์ แล้ว reassorted กับไวรัสโรต้าของมนุษย์สายพันธุ์ G1, G2 และ G4 วัคซีนให้โดยการรับประทาน 3 ครั้งในเด็กอายุ 2, 4 และ 6 เดือน มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้โดยรวมร้อยละ 46-68 และสามารถป้องกันการเกิดโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงได้ถึงร้อยละ 70-100⁴⁷⁻⁵¹ วัคซีนนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนและนำมาบรรจุเข้าในโปรแกรมการให้วัคซีนในเด็กของประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือน

สิงหาคม พ.ศ. 2541 หลังจากมีการให้วัคซีนในเด็กกว่า 9 แสนราย พบอุบัติการณ์ของโรคลำไส้กลืนกันเพิ่มขึ้นในเด็กที่ได้วัคซีนนี้ โดยส่วนใหญ่เกิดลำไส้กลืนกันภายใน 2 สัปดาห์หลังได้วัคซีนโดสแรก^{52,53} จากการศึกษาการให้วัคซีนป้องกันไวรัสโรต้าชนิดนี้พบว่าเพิ่มโอกาสเกิดลำไส้กลืนกันถึง 37 เท่าในช่วง 3-7 วันหลังจากได้วัคซีนโดสแรก (95% CI:12.6-110.1)⁵⁴ จึงได้มีการหยุดใช้วัคซีนชนิดนี้ไปก่อนในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2542 เชื่อว่า rhesus rotavirus ทำให้เกิด hyperplasia ของ lymphoid tissue โดยเฉพาะที่ payer patch กลายเป็นตัวนำให้เกิดลำไส้กลืนกัน⁵⁵ ต่อมาได้มีการพัฒนาวัคซีนให้มีความปลอดภัยมากขึ้น วัคซีนป้องกันไวรัสโรต้าที่มีใช้ในปัจจุบัน⁵⁶⁻⁶⁰ ได้แก่

1. Human-derived monovalent live-attenuated oral vaccine ได้แก่ Rotarix™ ผลิตโดย บริษัท แกลกโซสมิทไคลน์ เพิ่งได้รับการรับรองให้วางจำหน่ายในประเทศเม็กซิโกเป็นประเทศแรก เมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2547 เป็นวัคซีนที่พัฒนามาจากเชื้อไวรัสโรต้าสายพันธุ์ (RIX4414) ของ G1P[8] วัคซีนนี้ได้มีการศึกษาในยุโรป อเมริกา อเมริกาใต้ และเอเชีย จำนวนกว่า 70,000 คน พบว่ามีประสิทธิภาพและปลอดภัย

2. Bovine-human reassortant pentavalent live-attenuated oral vaccine ได้แก่ RotaTeq™ ผลิตโดย Merck วัคซีนประกอบด้วยซีโรทัยป์ G1, G2, G3, G4 และ P[8] ให้โดยการรับประทาน 3 ครั้ง

3. Lamb-derived, monovalent live-attenuated oral vaccine G10P[12] ผลิตโดย Lanzhou Institute of Biomedical Products ประเทศจีน วัคซีนนี้มีเฉพาะในประเทศจีนได้รับการรับรองในประเทศจีนเมื่อปี พ.ศ 2544 ให้โดยการรับประทาน 3 ครั้ง พบว่ามีภูมิคุ้มกันหลังให้วัคซีน ร้อยละ 60

วัคซีนที่ขึ้นทะเบียนและใช้แพร่หลายในหลายประเทศทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย ในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิด คือ Live, attenuated human rotavirus vaccine และ Bovine- human reassortant rotavirus vaccine

ตารางที่ 1 วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสโรต้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อวัคซีน	บริษัท	ส่วนประกอบ	รูปแบบ	จำนวนโดส	อายุที่รับรองให้ใช้		อายุที่แนะนำ
					โดสแรก	โดสต่อไป	
Rotarix	แกลกโซสมิทไคลน์	Human-derived monovalent G1P[8] ปริมาณ $> 10^6$ CCID ₅₀ /มล.	Lyophilize 1 มล./โดส หรือ Oral suspension 1.5 มล./โดส	2	6-15 สัปดาห์	โดสสุดท้ายภายในอายุ 8 เดือน ห่างจากโดสแรกไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์	2, 4 เดือน
RotaTeq	เมอร์ค	Bovine-human reassortant pentavalent G1 ปริมาณ 2.2×10^6 infectious units G2 ปริมาณ 2.8×10^6 infectious units G3 ปริมาณ 2.2×10^6 infectious units G4 ปริมาณ 2.0×10^6 infectious units P8 ปริมาณ 2.3×10^6 infectious units	Oral suspension 2 มล./โดส	3	6-15 สัปดาห์	โดสสุดท้ายภายในอายุ 8 เดือน แต่ละโดสห่างกันไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์	2, 4, 6 เดือน

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 63)

รายละเอียดและส่วนประกอบ

1. Live, attenuated human rotavirus vaccine มีชื่อการค้าคือ Rotarix™ ผลิตโดยบริษัท แกลกโซสมิทไคลน์ ประกอบด้วยเชื้อไวรัสโรต้าสายพันธุ์จากมนุษย์ มีสายพันธุ์เดียวคือ G1P[8] ซึ่งยังมีชีวิตแต่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ลง ขนาดบรรจุ 1 มล. มีปริมาณไวรัสสายพันธุ์ RIX4414 ซึ่งเป็นซีโรทัยป์ G1P[8] ที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลงปริมาณไม่น้อยกว่า 10^6 CCID₅₀/มล. Rotarix™ ประกอบด้วยวัคซีนผงแห้งบรรจุในขวดแก้ว (vial) และตัวทำละลาย (1 มล.) บรรจุในหลอดยาพร้อมใช้ (prefilled syringe) และปัจจุบันมีรูปแบบน้ำ ขนาดบรรจุ 1.5 มล.

วัคซีนได้รับการจดทะเบียนในหลายประเทศ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 เป็นต้นมา ได้แก่ ประเทศในแถบอเมริกาใต้ สหภาพยุโรป แอฟริกา เอเชีย รวมถึงประเทศไทย นอกจากนี้ในหลายประเทศ ได้บรรจุวัคซีนเข้าในโปรแกรมการให้วัคซีนของประเทศด้วย⁶¹

2. Bovine- human reassortant rotavirus vaccine มีชื่อการค้าคือ RotaTeq™ ผลิตโดยบริษัท Merck โดยนำเชื้อไวรัสโรต้าสายพันธุ์จากวัว (Bovine rotavirus WC3 strain) มา reassorted กับเชื้อไวรัสโรต้าสายพันธุ์ของมนุษย์ได้แก่ สายพันธุ์ G1, G2, G3, G4 และ P[8] วัคซีนนี้ได้รับการจดทะเบียนในหลายประเทศตั้งแต่ต้นปี พ.ศ. 2549 เป็นต้นมา ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศในอเมริกาใต้ สหภาพยุโรป และเอเชีย รวมทั้งประเทศไทย⁶² (ตารางที่ 1)

วิธีเก็บ

วัคซีนทั้งสองชนิดเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8° ซ. ห้ามเก็บในช่องแช่แข็ง สำหรับวัคซีน Rotarix™ เมื่อผสมแล้วควรใช้ทันทีหรือเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8° ซ. หากไม่ได้ใช้ภายใน 24 ชั่วโมงควรทิ้งวัคซีนนั้น

ขนาดและวิธีการใช้⁶³

1. วัคซีน Live, attenuated human rotavirus vaccine เป็นผงแห้ง ละลายด้วยตัวทำละลายก่อนนำไปรับประทาน ให้รับประทาน 2 โดส โดสแรกให้ในทารกอายุ 6-15 สัปดาห์ และโดสที่ 2 อายุไม่เกิน 8 เดือน โดยห่างจากโดสแรกอย่างน้อย 4 สัปดาห์

2. วัคซีน Bovine- human reassortant rotavirus vaccine เป็นวัคซีนชนิดน้ำ ขนาด 2 มล. ให้รับประทาน 3 โดส โดสแรกให้ในทารกอายุ 6-15 สัปดาห์ โดสสุดท้ายให้ในทารกอายุไม่เกิน 8 เดือน แต่โดสให้ห่างกันไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์

สรุปวัคซีนทั้งสองชนิดสามารถเริ่มให้โดสแรกได้เมื่ออายุ 6-15 สัปดาห์และโดสสุดท้ายอายุไม่เกิน 8 เดือน โดยแต่ละโดสห่างกันไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ ควรใช้วัคซีนชนิดเดียวกันจนครบ ถ้าใช้ชนิด RotaTeqTM อย่างน้อย 1 โดสต้องใช้วัคซีนรวมทั้งหมด 3 โดส

การให้วัคซีนทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถให้พร้อมกับวัคซีนอื่นได้ดังต่อไปนี้คือ วัคซีนป้องกันคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน ทั้งชนิดทั้งเซลล์และชนิดไร้เซลล์ (DTwP, DTaP) วัคซีนป้องกันเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากเชื้อฮิบ (Hib) วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดฉีด (IPV) วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และวัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัส^{61,62,64}

การให้วัคซีนไวรัสโรต้าพร้อมกับวัคซีนโปลิโอชนิดกิน (OPV) พบว่าถ้าเป็นการให้วัคซีนไวรัสโรต้าในโดสแรกจะทำให้มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสโรต้าขึ้นน้อยกว่าการให้วัคซีนแบบไม่พร้อมกัน แต่ไม่มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันของโปลิโอ อย่างไรก็ตามเมื่อให้วัคซีนไวรัสโรต้าโดสที่สองระดับภูมิคุ้มกันของไวรัสโรต้าจะสูงขึ้นใกล้เคียงในการให้ทั้งสองแบบ ดังนั้นจึงแนะนำการให้วัคซีนไวรัสโรต้าโดสแรกไม่ควรให้พร้อมกับ OPV โดยควรให้ห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ แต่หากไม่สะดวก ควรพิจารณาให้วัคซีน OPV พร้อมกับโรต้าไปได้เลย^{63,65} สำหรับการให้วัคซีนไวรัสโรต้าโดสที่สองสามารถให้พร้อมกันกับ OPV ได้

การให้วัคซีนไวรัสโรต้าให้โดยการรับประทาน ห้ามนำวัคซีนไปใช้ฉีดโดยเด็ดขาด หลังจากให้วัคซีนเด็กยังคง

มีโอกาสเกิดโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ แต่อาการมักจะไม่รุนแรง

ประสิทธิภาพ

1. วัคซีน Live, attenuated human rotavirus vaccine ได้ศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนโดยแบ่งความรุนแรงของอาการอุจจาระร่วงตาม Vesikari score ซึ่งนำเอาความรุนแรง และระยะเวลาของการเกิดอาการท้องเสีย อาเจียน รวมถึงความรุนแรงของไข้ ภาวะการสูญเสียน้ำ และความจำเป็นในการรักษานำมาพิจารณาประกอบกัน เป็นภาพรวมทางคลินิก ระดับคะแนนตั้งแต่ 0-20 คะแนน ถ้าคะแนนน้อยแสดงว่ามีความรุนแรงน้อย คะแนนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 11 หมายถึงมีอาการรุนแรง^{55,66}

โดยสรุป วัคซีน RotarixTM มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงได้ร้อยละ 85-96 ป้องกันการรับไวรักระหว่างในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ร้อยละ 85-100 วัคซีนป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าทุกความรุนแรงได้ร้อยละ 70-80 ป้องกันการรับไวรักระหว่างในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงโดยรวมได้ร้อยละ 40-75

จากการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน RotarixTM ในกลุ่มประเทศเอเชียในเด็ก 10,708 ราย ได้แก่ สิงคโปร์ ฮองกง ไต้หวัน การศึกษาในประเทศแถบละตินอเมริกา 10 ประเทศในเด็ก 19,163 ราย และการศึกษาในยุโรป 6 ประเทศในเด็ก 3,994 ราย พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงในเอเชียได้ร้อยละ 96 ในละตินอเมริกาได้ร้อยละ 80 และในยุโรปได้ร้อยละ 90

วัคซีนมีประสิทธิภาพในการลดการรับไวรักระหว่างในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ร้อยละ 94, 83 และ 96 ในเอเชีย ละตินอเมริกา และในยุโรปตามลำดับ

ประสิทธิภาพของวัคซีน RotarixTM จำแนกตามซีโรทัยป์ พบว่าวัคซีน RotarixTM มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงสาย

พันธุ์ G1 ในเอเชียใต้ร้อยละ 100 และมีประสิทธิภาพต่อสายพันธุ์ non-G1 ได้ร้อยละ 94 ในประเทศแถบละตินอเมริกาพบว่าวัคซีน Rotarix™ มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงสายพันธุ์ G1 ได้ร้อยละ 83 และมีประสิทธิภาพต่อสายพันธุ์ non-G1 ได้ร้อยละ 80 การศึกษาในกลุ่มประเทศยุโรป วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงสายพันธุ์ G1 ได้ร้อยละ 96 และมีประสิทธิภาพต่อสายพันธุ์ non-G1 ได้ร้อยละ 88⁶⁷⁻⁶⁹

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน Rotarix™ ในกลุ่มประเทศแอฟริกา ในประเทศแอฟริกามีเด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก ทารกแรกเกิดร้อยละ 30 เกิดจากมารดาติดเชื้อเอชไอวี การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน Rotarix™ ในกลุ่มประเทศแอฟริกาเป็นการศึกษา phase III double-blind randomized placebo controlled ในประเทศแอฟริกาใต้และมาลาวี โดยไม่ได้ตัดเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีออกจากการศึกษา การศึกษาแบ่งเด็กเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งให้วัคซีน 2 โดส กลุ่มที่สองให้วัคซีน 3 โดส กลุ่มที่สามให้ placebo โดยทั้งสามกลุ่มให้ร่วมกับวัคซีนพื้นฐานตามปกติ ซึ่งรวมถึงให้พร้อมกับวัคซีนโพลีโอสชนิดรับประทาน ติดตามหลังให้วัคซีน 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงได้ร้อยละ 61.2 ถ้าดูเฉพาะประเทศแอฟริกาใต้ประสิทธิภาพจะเท่ากับร้อยละ 76.9 แต่ในมาลาวีมีประสิทธิภาพร้อยละ 49.4 สำหรับประสิทธิภาพเปรียบเทียบการให้วัคซีน 2 โดส กับ 3 โดส พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน⁷⁰

2. วัคซีน Bovine-human reassortant rotavirus vaccine ได้ศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา และฟินแลนด์ โดยแบ่งความรุนแรงของอาการอุจจาระร่วงเป็น 0-24 คะแนน ซึ่งเป็นการนำเอาความรุนแรง และระยะเวลาของการเกิดอาการท้องเสีย อาเจียน ไข้ และการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม นำมาพิจารณาประกอบกันเป็นภาพรวมทางคลินิก คะแนนมากกว่า 16 หมายถึงมีอาการรุนแรง จากการศึกษาพบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วง

จากเชื้อไวรัสโรต้าโดยรวมทุกความรุนแรงได้ร้อยละ 74 และป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรง (คะแนน >16) ได้ร้อยละ 98 ผลการศึกษาแยกในแต่ละสายพันธุ์ พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าโดยรวมทุกความรุนแรงในสายพันธุ์ G1, G2, G3, G4 และ G9 ได้ร้อยละ 74, 63, 82, 48 และ 65 ตามลำดับ และมีประสิทธิภาพป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรงต่อสายพันธุ์ G1, G2, G3, G4 และ G9 ได้ร้อยละ 95, 88, 93, 89 และ 100 ตามลำดับ วัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ร้อยละ 96 ลดการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 59⁶²

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน RotaTeq™ ในกลุ่มประเทศเอเชีย ศึกษาในประเทศบังคลาเทศและเวียดนาม ในเด็ก 2,036 คน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าโดยรวมทุกความรุนแรงได้ร้อยละ 42.5 ป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรง (Vesikari score คะแนน >11) ได้ร้อยละ 48.3 คะแนน >16 ได้ร้อยละ 70⁷¹

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน RotaTeq™ ในกลุ่มประเทศแอฟริกา ในเด็ก 54,688 คน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าชนิดรุนแรง (Vesikari score คะแนน >11) ได้ร้อยละ 39.3⁷²

จากการทบทวนการศึกษาของวัคซีน Rotarix™ และ RotaTeq™ โดย Cochrane Collaboration ทั้งหมด 34 การศึกษา ในเด็ก 175,944 คน พบว่าวัคซีนทั้งสองมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงไม่แตกต่างกัน รวมทั้งป้องกันการรับไว้รักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ไม่แตกต่างกัน⁷³

หลังจากที่มีการใช้วัคซีนป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าในประเทศสหรัฐอเมริกา และบางประเทศในยุโรปและละตินอเมริกา พบโรคอุจจาระร่วงจาก

เชื้อไวรัสโรต้าลดลงในเด็กที่ได้รับวัคซีนและลดระยะเวลาหรือฤดูกาลระบาดของไวรัสโรต้าได้⁷⁴⁻⁷⁸ และในประเทศที่มีการใช้วัคซีนนี้อย่างกว้างขวาง พบโรคลดลงในเด็กโตที่ไม่ได้รับวัคซีนด้วย^{77,78}

ปฏิบัติกริยา

ปฏิบัติกริยาจากวัคซีนพบได้บ้าง โดยมีอาการไม่มาก ได้แก่ ไข้ เบื่ออาหาร อุจจาระร่วง อาเจียน งอแง โดยพบบ่อยไม่ต่างจากยาหลอก เด็กที่รับวัคซีนส่วนใหญ่จะทนต่อวัคซีนได้ดี ในการศึกษาทางคลินิกพบว่าการเกิดลำไส้กลืนกัน (intussusception) ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนทั้ง RotaTeqTM และ RotarixTM ไม่ได้เพิ่มขึ้น^{61,62}

ข้อบ่งชี้

สามารถใช้ได้ในเด็กปกติอายุมากกว่า 6 สัปดาห์ โดยอายุและช่วงเวลาในการให้ตามตารางที่ 1

ปัจจุบันมีวัคซีนโรต้า 2 ชนิด การใช้วัคซีนแนะนำให้ใช้วัคซีนของบริษัทเดียวกันไปตลอด แต่ในกรณีจำเป็น เช่น ไม่ทราบชนิดวัคซีนที่ได้รับมาก่อน หรือไม่สามารถหาวัคซีนชนิดเดิมให้ได้ สามารถให้ต่างชนิดได้ โดยจำนวนโดสทั้งหมดที่ใช้ต้องเป็น 3 โดส

วัคซีนป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าเท่านั้นไม่สามารถป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากสาเหตุอื่น หลังจากให้วัคซีนเด็กยังคงมีโอกาสเกิดโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าได้แต่อาการมักจะไม่รุนแรงประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าโดยรวมทุกความรุนแรงได้ร้อยละ 74-85 แต่ป้องกันโรครุนแรงได้ร้อยละ 90-100

ทารกที่ป่วยด้วยโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้าก่อนที่จะได้วัคซีนครบควรให้วัคซีนต่อให้ครบตามจำนวนครั้งที่แนะนำ

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

1. ห้ามให้วัคซีนในเด็กที่เคยมีประวัติแพ้วัคซีนชนิดนี้หรือแพ้ส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งของวัคซีน
2. ห้ามให้ในเด็กที่เป็น severe combined

immunodeficiency disease เนื่องจากมีรายงานการเกิดอาการระงวยภายหลังได้รับวัคซีน⁷⁹⁻⁸¹

3. ในเด็กที่แพ้ latex ไม่ควรให้วัคซีน RotarixTM เนื่องจาก oral applicator มี latex เป็นส่วนประกอบ แต่สามารถให้ RotaTeqTM ได้

4. หลีกเลี่ยงการให้วัคซีนนี้ในเด็กที่มีประวัติเป็นโรกระบบทางเดินอาหารเรื้อรังรวมถึงระบบทางเดินอาหารผิดปกติตั้งแต่กำเนิดที่ยังไม่ได้รับการรักษา หลีกเลี่ยงการให้ในกรณีมีไข้สูงเฉียบพลัน หรือมีอาการท้องเสียหรืออาเจียน

5. หลีกเลี่ยงการให้ในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

6. หลีกเลี่ยงการให้ในเด็กที่มีประวัติเคยเป็นโรคลำไส้กลืนกัน

7. ไม่ควรให้วัคซีนนอกเหนือจากอายุที่กำหนด เพราะไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนในช่วงอายุอื่นๆ

8. ห้ามนำวัคซีนไปใช้นิดโดยเด็ดขาด

9. ถ้าเด็กอาเจียนหรือบ้วนวัคซีนออกมา ไม่แนะนำให้หยุดวัคซีนเพิ่มอีกครั้ง เพราะยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของการให้วัคซีนในขนาดที่มากกว่าปกติ

10. ยังไม่มีข้อมูลการใช้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์และในระยะให้นมบุตร เนื่องจากไม่มีจุดประสงค์ให้ใช้วัคซีนนี้ในผู้ใหญ่ การให้นมมารดาไม่ส่งผลต่อการให้วัคซีน

11. ทารกที่คลอดก่อนกำหนดไม่เป็นข้อห้ามของการให้วัคซีน โดยให้ตามอายุหลังเกิด

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

จากความสำคัญของโรคนี้ ได้มีคำแนะนำให้บรรจุวัคซีนป้องกันไวรัสโรต้าอยู่ในแผนสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของทุกประเทศ เพื่อปกป้องเด็กทั่วโลกจากโรคนี้ โดยที่มากกว่าร้อยละ 85 ของการเสียชีวิตจากโรคอุจจาระร่วงไวรัสโรต้าเกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา ได้แก่ ประเทศในทวีปแอฟริกาและเอเชีย การกำหนดนโยบายนี้ออกมาเพื่อว่าเด็กในประเทศกำลังพัฒนาที่ยากจนและเป็นกลุ่มที่มีอัตราการตายสูงจะได้รับวัคซีนกันอย่างทั่วถึง

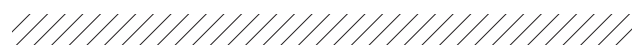
โรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรต้ายังเป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขไทย วัคซีนยังไม่ได้บรรจุอยู่ในโปรแกรมสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติสำหรับเด็กไทย เนื่องจากวัคซีนมีราคาแพง มีการศึกษาประเมินต้นทุนประสิทธิผลของการฉีดวัคซีนโรต้าไวรัส ถ้าบรรจุเป็นส่วนหนึ่งของโปรแกรมสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติสำหรับเด็กไทยโดยใช้ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษาถึงภาระ (burden) ของโรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า ประสิทธิภาพของวัคซีน ค่าใช้จ่ายสำหรับการดูแลที่สอดคล้องกับองค์การอนามัยโลก ผลิตภัณฑ์มวลรวมประชาชาติเฉลี่ยต่อหัวให้ธนาคารแห่งประเทศไทยและสถิติจากกระทรวงสาธารณสุข พบว่าถ้าจะบรรจุวัคซีนเข้าในโปรแกรมสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ วัคซีนจะประหยัดค่าใช้จ่ายที่ตรงราคาจุดคุ้มทุนทางการแพทย์จะต่ำกว่า 10 เหรียญสหรัฐต่อโดส⁸²

ในช่วงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2553 มีรายงานการตรวจพบมีการปนเปื้อนเชื้อ Porcine Circovirus type 1 (PCV1) ในวัคซีน RotarixTM ซึ่งเป็นเพียงการปนเปื้อนชิ้นส่วนดีเอ็นเอของเชื้อ PCV1 ในช่วงแรกที่ตรวจพบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทยประกาศระงับใช้วัคซีน RotarixTM ในประเทศชั่วคราว แต่ WHO และประเทศในยุโรปไม่ได้สั่งให้หยุดใช้ ต่อมาในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2553 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาตรวจพบ DNA ของ PCV1 ในวัคซีน RotaTeqTM เช่นเดียวกันแต่ในปริมาณน้อย และยังพบมี PCV2 ด้วย ซึ่งทั้ง PCV1 และ PCV2 ไม่ก่อให้เกิดโรคในคน แต่ใน PCV2 ก่อโรคในสัตว์ได้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้มีการพิจารณาข้อมูลด้านความปลอดภัยอย่างรอบคอบและให้ความเห็นว่าวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสโรต้าทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงจึงประกาศยกเลิกการระงับใช้วัคซีน RotarixTM และให้ใช้วัคซีน RotaTeqTM ต่อได้ตามปกติ คณะกรรมการอาหารและยาในประเทศไทยได้ประชุมหารือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเมื่อเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2553 ที่ประชุมมีความเห็นว่า วัคซีนป้องกันโรคจากโรต้าไวรัสโดยรวมแล้วยังมี

ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง จึงเห็นควรยกเลิกการระงับการใช้ ให้ใช้วัคซีนทั้งสองบริษัทได้เหมือนเดิม จากการตรวจสอบพบว่ามี DNA ของเชื้อนี้ปนเปื้อนอยู่ในขั้นตอนการผลิตเริ่มต้นของวัคซีน เชื้อได้ปนเปื้อนตั้งแต่ต้นก่อนการได้รับใบอนุญาต และก่อนการศึกษาทางคลินิก^{83,84} ในการให้วัคซีน บุคลากรทางการแพทย์ควรชี้แจงให้ผู้ปกครองทราบถึงการปนเปื้อนของเชื้อ PCV ในวัคซีน และแจ้งให้ทราบว่าจากการทบทวนหลักฐานทางวิทยาศาสตร์อย่างละเอียด คณะกรรมการอาหารและยาทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย เห็นควรว่าสามารถใช้วัคซีนทั้ง RotarixTM และ RotaTeqTM ได้ เนื่องจากเชื้อ PCV ที่ปนเปื้อนนั้นไม่ก่อให้เกิดโรคในคน นอกจากนี้วัคซีนทั้ง 2 ชนิดมีข้อมูลด้านความปลอดภัยในการศึกษาวิจัยทางคลินิกในคนใช้หลายหมื่นคน และวัคซีนใช้กับเด็กหลายล้านคนหลังออกจำหน่าย ดังนั้นประโยชน์ของวัคซีนในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลและโรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง⁸⁵

วัคซีนในอนาคต

วัคซีนป้องกันไวรัสโรต้าหลายชนิดอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ได้แก่ Human-bovine reassortant tetravalent oral vaccine ผลิตโดย National Institutes of Health ของประเทศสหรัฐอเมริกา วัคซีนนี้ประกอบด้วย G1, G2, G3 และ G4 Human neonatal strain-derived live-attenuated vaccine ผลิตโดย Graeme Barnes & Ruth Bishop กำลังศึกษาอยู่ในประเทศออสเตรเลีย ซึ่งเป็น monovalent strain G3P[6] การศึกษาเบื้องต้นพบว่าร้อยละ 50 ของทั้งกลุ่มที่ได้วัคซีนและกลุ่มควบคุมเกิดอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า กำลังมีการทดลองเพิ่มเติมโดยเพิ่มปริมาณไวรัสต่อไป นอกจากนี้ยังมีวัคซีนอีก 2 ชนิดที่กำลังเริ่มทดลองในประเทศอินเดียเป็น human-bovine neonatal-derived strains ทั้งคู่



เอกสารอ้างอิง

1. Bern C, Martines J, DeZoysa I, Glass RL. The magnitude of the problem of diarrheal disease : a 10 year update. Bull WHO. 1992;70:705-14.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003;9:565-72.
3. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. โรคติดเชื้อไวรัสโรต้า. ใน จุฬารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชินณุ พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร บรรณาธิการ. โรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน โดยสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย บริษัท ธาราเพรส จำกัด; 2550. น.117-26.
4. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. โรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า. ใน: วนิตา เปาอินทร์, สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ, ศุภระวรรณ อินทรขาว, ศรียา ประจักษ์ธรรม บรรณาธิการ. ตำรากุมารเวชศาสตร์ สำหรับเวชปฏิบัติ. กรุงเทพฯ บริษัท โอกรูป เพรส จำกัด; 2552. น.185-96.
5. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. Emerg Infect Dis. 1998;4:561-70.
6. Hung T, Chen GM, Wang CG, Yao HL, Fang ZY, Chao TX, et al. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. Lancet. 1984 ;26:1139-42.
7. Nilsson M, Svenungsson B, Hedlund KO, Uhnöo I, Lagergren A, Akre T, et al. Incidence and genetic diversity of group C rotavirus among adults. J Infect Dis. 2000;182:678-84.
8. Jiang B, Dennehy PH, Spangenberg S, Gentsch JR, Glass RI. First detection of group C rotavirus in fecal specimens of children with diarrhea in the United States. J Infect Dis. 1995;172:45-50.
9. Coluchi N, Munford V, Manzur J, Vazquez C, Escobar M, Weber E, et al. Detection, subgroup specificity, and genotype diversity of rotavirus strains in children with acute diarrhea in Paraguay. J Clin Microbiol. 2002;40:1709-14.
10. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, Woods PA, Bresee JS, Glass RI, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. The National Rotavirus Strain Surveillance System collaborating laboratories. J Clin Microbiol. 2000;38:2784-7.
11. Santos N, Volotao EM, Soares CC, Campos GS, Sardi SI, Hoshino Y. Predominance of rotavirus genotype G9 during the 1999, 2000 and 2002 seasons among hospitalized children in the city of Salvador, Bahia, Brazil: implications for future vaccine strategies. J Clin Microbiol. 2005;43:4064-9.
12. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. J Infect Dis. 1996;174(Suppl 1):S30-6.
13. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev Med Virol. 2005;15:29-56.
14. Unicomb LE, Podder G, Gentsch JR, Woods PA, Hasan KZ, Faruque AS, et al. Evidence of high-frequency genomic reassortment of group A rotavirus strains in Bangladesh: emergence of type G9 in 1995. J Clin Microbiol. 1999;37:1885-91.
15. Banyai K, Gentsch JR, Schipp R, Jakab F, Meleg E, Mihaly I, et al. Dominating prevalence of P[8],G1 and P[8],G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. J Med Virol. 2005;76:414-23.
16. Rahman M, Matthijnssens J, Goegebuere

T, De Leener K, Vanderwegen L, Van der Donck I, et al. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol.* 2005;33:1-6.

17. Ramachandran M, Das BK, Vij A, Kumar R, Bhambal SS, Kesari N, et al. Unusual diversity of human rotavirus G and P genotypes in India. *J Clin Microbiol.* 1996;34:436-9.

18. Maneekarn N, Ushijima H. Epidemiology of rotavirus infection in Thailand. *Pediatr Int.* 2000;42:415-21.

19. Oka T, Nakagomi T, Nakagomi O. Apparent re-emergence of serotype G9 in 1995 among rotaviruses recovered from Japanese children hospitalized with acute gastroenteritis. *Microbiol Immunol.* 2000;44:957-61.

20. Widdowson MA, van Doornum GJ, van der Poel WH, de Boer AS, Mahdi U, Koopmans M. Emerging group-A rotavirus and a nosocomial outbreak of diarrhoea. *Lancet.* 2000;356:1161-2.

21. Doan LT, Okitsu S, Nishio O, Pham DT, Nguyen DH, Ushijima H. Epidemiological features of rotavirus infection among hospitalized children with gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Med Virol.* 2003;69:588-94.

22. Noppornpanth S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Predominant human rotavirus genotype G1P[8] infection in infants and children in Bangkok, Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2001;19:49-53.

23. Jiraphongsa C, Bresee JS, Pongsuwanna Y, Kluabwang P, Poonawagul U, Arpornitip P, et al. Epidemiology and burden of rotavirus diarrhea in Thailand: results of sentinel surveillance. *J Infect Dis.* 2005;192(Suppl 1):S87-93.

24. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-6.

25. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996;335:1022-8.

26. Bresee JS, Hummelman E, Nelson EA, Glass RI. Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *J Infect Dis.* 2005;92(Suppl1):S1-5.

27. วิวัฒนา เตชะวาทกุล. Clinical features of rotavirus diarrhea. *ว. วิชาการแพทย์เขต11.* 2535;6:22-36.

28. Sirisanthana V, Leechanachai P, Poocharoen L. A clinical study of rotavirus diarrhea in Thai children. *J Med Assoc Thai.* 1987;70:567-73.

29. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet.* 1998;351:1844-88.

30. Fragoso M, Kumar A, Murray DL. Rotavirus in nasopharyngeal secretions of children with upper respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1986;4:87-8.

31. Davidson G, Barnes G, Bass D, Cohen M, Fasano A, Fontaine O, et al. Infectious diarrhea in children. Report of the working groups 2000. World congress of Pediatric Gastroenterology. Hepatology & Nutrition. Massachusetts: World Congress Organizing Societies; 2000. p.129-40.

32. Hendricks MK, Cuevas LE, Hart CA. Rotavirus diarrhoea in Thai infants and children. *Ann Trop Paediatr.* 1995;15:147-52.

33. Jakab F, Peterfai J, Meleg E, Banyai K, Mitchell DK, Szucs G. Comparison of clinical charac

teristics between astrovirus and rotavirus infections diagnosed in 1997 to 2002 in Hungary. *Acta Paediatr.* 2005;94:667-71.

34. Zheng BJ, Chang RX, Ma GZ, Xie JM, Liu Q, Liang XR, et al. Rotavirus infection of the oropharynx and respiratory tract in young children. *J Med Virol.* 1991;34:29-37.

35. Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP, Triffon TC, Kogut SJ, Yolken RH, et al. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: case control study and prospective surveillance during an outbreak. *J Pediatr.* 1988;112:87-93.

36. Grunow JE, Dunton SF, Waner JL. Human rotavirus-like particles in a hepatic abscess. *J Pediatr.* 1985;106:73-6.

37. Hattori H, Torii S, Nagafuji H, Tabata Y, Hata A. Benign acute myositis associated with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr.* 1992;121:748-9.

38. Matsuno S, Utagawa E, Sugiura A. Association of rotavirus infection with Kawasaki syndrome. *J Infect Dis.* 1983;148:177.

39. Lynch M, Lee B, Azimi P, Gentsch J, Glaser C, Gilliam S, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis.* 2001;33:932-8.

40. Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, Shiraishi H, Kanazawa C, Abe T, et al. Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev.* 1993;15:457-9.

41. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J*

Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:214-6.

42. Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:68-72.

43. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strain on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day care center. *Pediatr Infect Dis.* 2002;21:147-9.

44. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Pederson P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis.* 2002;21:411-6.

45. Boudraa G, Benbouabdellah M, Hachelaf W, Boisset M, Desjeux JF, Touhami M. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:307-13.

46. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(Suppl 2):S17-25.

47. Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *JAMA.* 1995;273:1191-6.

48. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Bernstein DI, Pichchero ME, Zito ET, et al. Safety

and efficacy of high dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines-report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics*. 1996;97:7-13.

49. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*. 1997;350:1205-9.

50. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, Pagone V, Rojas AM, Gonzalez R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med*. 1997;337:1181-7.

51. Santoshan M, Moulton LH, Reid R, Croll J, Weatherholt R, Ward R, et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr*. 1997;131:632-8.

52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intussusception among recipients of rotavirus vaccine - United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:577-81.

53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:1007.

54. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344:564-72.

55. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. วัคซีนป้องกันไวรัสโรตา. ใน: อังกูร เกิดพานิช, รังสิมา โล่ห์เลขา, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์ บรรณาธิการ. Update on *Pediatric Infectious Diseases* 2007. กรุงเทพฯ บริษัท รุ่งศิลป์การพิมพ์ จำกัด; 2550. น.56-62.

56. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, Salinas B, Pérez-Schael I, Ruiz-Palacios GM, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23 (10 Suppl):S179-82.

57. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebacqz E, Forster J, et al. Safety and immunogenicity of R14414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine*. 2004;22:2836-42.

58. Vesikari T., Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:937-44.

59. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. วัคซีนป้องกันโรคไวรัสโรตา. ใน: ดุสิต สถาวร, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชัชฌ์ พันธุ์เจริญ, อุษา ทิสยากร, สมศักดิ์ โล่ห์เลขา, บรรณาธิการ. วัคซีนและโรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน. กรุงเทพฯ: บริษัทธนาเพรส จำกัด; 2548. น. 267-72.

60. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. วัคซีนป้องกันไวรัสโรตา. ใน: อังกูร เกิดพานิช, รังสิมา โล่ห์เลขา, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์ บรรณาธิการ. Update on *Pediatric Infectious Diseases* 2008. กรุงเทพฯ บริษัท รุ่งศิลป์การพิมพ์ จำกัด; 2551. น.136-42.

61. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.

62. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santoshan M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.

63. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, วรมันต์ ไวดาบ, ชนเมธ

เตชะแสนศิริ, วนัทปรียา พงษ์สามารถ, จุฬารัตน์ เมฆมัลลิกา, วีระชัย วัฒนวีระเดช. คู่มือวัคซีน 2010-2011. กรุงเทพฯ บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด 2553.

64. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-13.

65. Zaman K, Sack DA, Yunus M, Arifeen SE, Podder G, Azim T, Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine*. 2009;27:1333-9.

66. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์. Human Rotavirus Vaccine: The Minimal Administration for the Optimal Protection. ใน กิตติ ต่อจรัส, ชลิตา เลหาพันธ์, ฤดีวิไล สามโกเศศ บรรณาธิการ. *Clinical practice in Pediatrics: Health-oriented approach*. กรุงเทพฯ บริษัทรุ้งศิลป์การพิมพ์จำกัด; 2550. น.287-300.

67. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1757-63.

68. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I, Sáez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008;371:1181-9.

69. Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA,

Huang LM, Quak SH, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine*. 2009;27:5936-41.

70. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. 2010;362:289-98.

71. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:615-23.

72. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:606-14.

73. Soares-Weiser K, Macle hose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD008521.

74. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 2010 ;125:e208-13.

75. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010;125:e199-207.

76. Sá fadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, Racz ML. Hospital-

based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1019-22.

77. Yen C, Tate JE, Wenk JD, Harris JM 2nd, Parashar UD. Diarrhea-Associated Hospitalizations Among US Children Over 2 Rotavirus Seasons After Vaccine Introduction. *Pediatrics*. 2011;127:e9-e15.

78. Zeller M, Rahman M, Heylen E, De Coster S, De Vos S, Arijs I, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine*. 2010;28:7507-13.

79. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, de la Morena M, Petru AM, Noroski LM, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2010;362:314-9.

80. Uygungil B, Bleesing JJ, Risma KA, McNeal MM, Rothenberg ME. Persistent rotavirus vaccine shedding in a new case of severe combined immunodeficiency: a reason to screen. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:270-1.

81. Werther RL, Crawford NW, Boniface K, Kirkwood CD, Smart JM. Rotavirus vaccine induced diarrhea in a child with severe combined immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:600.

82. Chotivitayatarakorn P, Chotivitayatarakorn P, Poovorawan Y. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination as part of the national immunization program for Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010;41:114-25.

83. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์ Changing Vaccine Information. ใน พิรั้งกรู เกิดพาณิชย์, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์ บรรณาธิการ. ตำราวิชาการ Update on *Pediatric Infectious Diseases* 2011. กรุงเทพมหานคร: บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2554. น.115-28.

84. Victoria, JG, Wang, C, Jones, MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S, et al. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. *J Virol*. 2010; 84:6033-40.

85. Kuehn, BM. FDA: Benefits of rotavirus vaccination outweigh potential contamination risk. *JAMA*. 2010; 304:30.

