

วัคซีนรวม

34

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์

บทนำ

ปัจจุบันมีโรคติดเชื้อหลายโรคที่สามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีน ถ้าเราใช้วัคซีนเดี่ยวแยกฉีดป้องกันโรคแต่ละชนิด จะมีเด็กบางคนได้รับการฉีดวัคซีนหลายเข็มในเวลาเดียวกัน โดยเฉพาะในขวบปีแรกของชีวิต การใช้วัคซีนรวมเป็นทางเลือกหนึ่งในการแก้ปัญหาของการฉีดวัคซีนหลายๆ เข็มในเวลาเดียวกัน ประโยชน์ของวัคซีนรวม นอกจากจะทำให้เด็กเจ็บตัวน้อยลง ยังทำให้สะดวก พ่อแม่ไม่ต้องเสียเวลาพาเด็กมาพบแพทย์บ่อย ลดค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ลดความยุ่งยากในการจดจำ ไม่เปลืองที่ในการเก็บวัคซีน นอกจากนี้ยังทำให้มีโอกาสได้วัคซีนครบมากขึ้น อย่างไรก็ตามวัคซีนรวมยังมีข้อจำกัด ที่ต้องคำนึง ได้แก่¹

ความเข้ากันได้ของวัคซีน

วัคซีนจากต่างบริษัทอาจไม่สามารถผสมกันได้ จึงห้ามนำวัคซีนที่ผลิตเพื่อใช้เดี่ยวๆ มาผสมกันเองเพื่อฉีดในเข็มเดียวกัน ยกเว้นมีการศึกษามาแล้ว เช่น กรณีของวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อฮิบชนิด polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid (PRP-T) ชนิดเดี่ยวสามารถผสมกับวัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนชนิดทั้งเซลล์ (DTwP) ที่ผลิตจากบริษัทเดียวกันได้ ได้แก่ Act-HIBTM ผสมกับ DTwP (D.TCOQTM) จากบริษัทซาโนฟี ปาสเตอร์ และ HiberixTM ผสมกับ DTwP จากบริษัทแกลกโซสมิทไคลน์เท่านั้น ซึ่งมีจำหน่ายเป็นวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนชนิดทั้งเซลล์ และดับอักเสบบี DTwP-HBV (TritanrixTM-HB)

ประสิทธิภาพของวัคซีนรวมในการป้องกันโรค

ส่วนประกอบในวัคซีนชนิดหนึ่งอาจทำให้วัคซีนอีกชนิดหนึ่งสูญเสียประสิทธิภาพได้ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า วัคซีน DTwP สามารถรวมกับวัคซีน Hib ชนิด PRP-T และ Haemophilus b oligosaccharide conjugate vaccine (HbOC) ได้โดยไม่มีปัญหา²⁻⁵ แต่เมื่อนำวัคซีนคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนชนิดไร้เซลล์ (DTaP) มารวมกับ Hib ชนิด PRP-T ทำให้ภูมิคุ้มกันต่อ Hib ลดลง อย่างไรก็ตามระดับภูมิคุ้มกันยังสูงพอที่จะป้องกันโรคได้⁶ ส่วนวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (HepB) เมื่อนำมารวมกับ DTaP และวัคซีนโปลิโอชนิดฉีด (IPV) พบว่าระดับภูมิคุ้มกันต่อ HepB อาจลดลง แต่แม้จะลดลงยังคงมีภูมิคุ้มกันในระดับที่สูงกว่าระดับป้องกันโรคได้เป็นร้อยเท่า⁷ วัคซีนรวม HepA และ HepB สามารถสร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ไม่ต่างไปจากการให้แบบแยกเข็มกัน⁸ มีประโยชน์ในการฉีดเด็กโตที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อทั้งสองโรค

ความปลอดภัย

วัคซีนรวมโดยทั่วไปมีความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตามวัคซีนรวมบางชนิดอาจมีผลข้างเคียงมากกว่าการฉีดแยกเข็มได้ เช่น การให้วัคซีนรวมหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม-อีสุกอีใส (MMRV) โดสแรกในเด็กเล็กพบว่าทำให้เกิดอาการชักจากไข้สูงได้มากกว่า การให้วัคซีนหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม (MMR) กับวัคซีนอีสุกอีใสแบบแยกเข็ม⁹

การเปลี่ยนยี่ห้อหรือบริษัทที่ผลิตวัคซีนในโดสต่อมา

เมื่อใช้วัคซีนรวมบางครั้งอาจต้องใช้วัคซีนที่ผลิตจากต่างบริษัทกับโดสก่อน โดยทั่วไปการให้วัคซีนเชื่อว่า

น่าจะใช้แทนกันได้ทุกบริษัท ยกเว้นวัคซีน DTaP เนื่องจากแต่ละบริษัทมีส่วนประกอบแอนติเจนของไอกรนไม่เหมือนกัน จึงควรใช้ชนิดเดิม (บริษัทเดิม) ในการฉีด 3 โดสแรก อย่างไรก็ตามถ้าไม่สามารถหาชนิดเดียวกันได้ ให้ใช้ชนิดใดแทนก็ได้ ส่วนโดสกระตุ้น (เมื่ออายุ 18 เดือน และ 4-6 ปี) จะใช้ของบริษัทยี่ห้ออะไรก็ได้

จำนวนโดสของวัคซีนที่ได้รับ

การใช้วัคซีนรวมอาจทำให้ได้รับวัคซีนบางชนิดมากกว่าที่แนะนำ เช่นหากใช้ DTwP+HepB 3 โดส ที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน จะทำให้ได้ HepB มากเกินไป 1 โดส โดยหลักการแล้วแอนติเจนบางชนิด เช่น ท็อกซอยด์ของเชื้อคอตีบ และบาดทะยัก จะเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นหากให้ฉีดจำนวนครั้งมากขึ้นหรือบ่อยขึ้น แต่แอนติเจนหรือวัคซีนชนิดอื่นๆ มักไม่มีปัญหา หากให้จำนวนโดสมาก

กว่าที่แนะนำ¹⁰ โดยเฉพาะวัคซีน Hib, IPV, และ HepB เป็นวัคซีนที่มีปฏิกิริยาต่ำอยู่แล้ว จึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่ำ แม้จะให้จำนวนโดสมากขึ้น

ราคาของวัคซีนรวม

วัคซีนรวมมักมีราคาสูงขึ้นกว่าวัคซีนเดี่ยว แต่ค่าใช้จ่ายโดยรวมอาจน้อยกว่า ไม่ต้องมาพบแพทย์บ่อย และช่วยลดความเจ็บปวดจากการที่ต้องฉีดหลายเข็มได้

วัคซีนรวมที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยดังตารางที่ 1

รายละเอียดการศึกษาในวัคซีนรวม

วัคซีนรวมที่มีส่วนประกอบคอตีบ บาดทะยักและไอกรนชนิดทั้งเซลล์ (DTwP)

ตารางที่ 1 แสดงวัคซีนรวมที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

วัคซีนรวม	ชื่อการค้า	บริษัท	หมายเหตุ
DTwP- HepB	DTP-HB	SII/Masu	
DTwP- HepB	Tritanrix-HB	GlaxoSmithKline	สามารถนำ Hiberix ผสมฉีดเป็นเข็มเดียวกันได้
DTwP-Hib (PRP-T)	TETRAct-HIB	sanofi-pasteur	
DTwP- HepB -Hib (CRM197)	Quinvaxem	Biogenetech	
DTaP-IPV	Infanrix-IPV	GlaxoSmithKline	
DTaP-IPV	Tetraxim	sanofi-pasteur	
Tdap-IPV	Adacel Polio	sanofi-pasteur	
Tdap-IPV	Boostrix Polio	GlaxoSmithKline	
DTaP-IPV-Hib (PRP-T)	Pediacel	sanofi-pasteur	
DTaP-IPV-Hib (PRP-T)	Pentaxim	sanofi-pasteur	
DTaP-IPV-Hib (PRP-T)	Infanrix-IPV/Hib	GlaxoSmithKline	
DTaP-IPV-Hib-HBV (PRP-T)	Infanrix-Hexa	GlaxoSmithKline	
HepB-HepA	Twinrix	GlaxoSmithKline	
MMRV	-	GlaxoSmithKline	อยู่ระหว่างการขอขึ้นทะเบียน

คำย่อ: CRM197= Non toxic mutant of Diphtheria toxin; DTwP= Diphtheria and Tetanus toxoids, and whole cell Pertussis; DTaP = Diphtheria and Tetanus toxoids and acellular pertussis; HepA = hepatitis A; HepB = hepatitis B; Hib = *Haemophilus influenzae* type b; IPV = inactivated poliovirus; MMRV = measles, mumps, rubella, and varicella; PRP-T = polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid conjugate; Tdap = tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis.

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

วัคซีนรวมที่มีส่วนประกอบของคอตีบ บาดทะยัก และไอกรนชนิดทั้งเซลล์ที่มีใช้ในปัจจุบัน ไม่ว่าจะอยู่ในรูปรวมกับวัคซีนโพลีออสชนิดฉีด วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี และวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อฮิบ พบว่าไม่มีการขัดขวางการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของแต่ละโรค และการรวมกันไม่ทำให้มีปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นกว่าการให้วัคซีน DTwP แยกฉีดอย่างเดียว^{2-5,11,12} วัคซีนรวมที่มีส่วนประกอบของ DTwP ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ได้แก่ DTwP-HBV ของบริษัท แกลกโซสมิทไคลน์ และของบริษัทมาสุ วัคซีนรวม DTwP-Hib (PRP-T) ของบริษัทซานofi ปาสเตอร์ และวัคซีนรวม DTwP-HepB-Hib (CRM197) นำเข้าและจัดจำหน่ายโดยบริษัทไบโอจีนีเทค ดังตารางที่ 1

วัคซีนรวมที่มีส่วนประกอบคอตีบ บาดทะยักและไอกรนชนิดไร้เซลล์ (DTaP, Tdap)

ปัจจุบันมีวัคซีนรวมที่มีส่วนประกอบคอตีบ บาดทะยัก และไอกรนชนิดไร้เซลล์หลายชนิด มีทั้งที่รวมกับ IPV, HepB และ Hib

การรวม IPV กับ DTaP, DTaP/ Hib หรือ Tdap พบว่าไม่ทำให้การตอบสนองการสร้างภูมิคุ้มกันของโรคแต่ละโรคในวัคซีนลดลง¹³⁻¹⁶ จากข้อมูลการเฝ้าระวังการเปลี่ยนการใช้วัคซีนจาก DTaP มาเป็น DTaP/IPV และ DTaP/ IPV/ Hib ในประเทศสวีเดนพบว่าอุบัติการณ์ของโรคไอกรนยังคงลดลงอย่างต่อเนื่อง

การรวม HepB กับ DTaP หรือ DTaP/IPV จากการศึกษาพบว่าภูมิคุ้มกันของ DTaP และ IPV สูงกว่าการให้วัคซีนแบบเดี่ยว แต่ภูมิคุ้มกันต่อ HepB อาจต่ำกว่าการให้ HepB แบบแยกเดี่ยว⁷ เชื่อว่าส่วนหนึ่งเป็นจากตารางการให้วัคซีนรวมที่ระยะเวลาการให้ และระยะห่างของแต่ละโดสไม่เหมือนการให้ HepB แบบแยกเดี่ยว ซึ่งให้ที่ 0, 1 และ 6 เดือน แต่ตารางการให้แบบรวมอาจให้ที่ 2, 4 และ 6 เดือน หรือ 3, 4 และ 5 เดือน

การรวม Hib กับ DTaP หรือ DTaP/IPV ซึ่งได้มีการศึกษาจำนวนมาก^{6,17-22} ศึกษาการให้วัคซีนรวม DTaP/ Hib หรือ DTaP/IPV/ Hib โดยวัคซีนทุกชนิด (ทุกบริษัท)

ถ้าให้เป็นโดสกระตุ้น สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี²³ แต่ถ้าให้เป็นโดสเริ่มต้นใน primary series พบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีต่อทุกตัวเหมือนการให้แบบแยกเข็ม ยกเว้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ Hib บางการศึกษาของวัคซีนรวมที่มีส่วนประกอบของ Hib เป็นชนิด PRP-T หรือ HbOC พบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ Hib ได้แต่มีระดับแอนติบอดีต่ำกว่าการให้ Hib แยกเข็มฉีด²⁴⁻²⁶ อย่างไรก็ตามภูมิคุ้มกันยังสูงพอที่จะป้องกันโรคได้สำหรับปฏิกิริยาของการให้วัคซีนรวมไม่แตกต่างจากการให้แบบแยก การศึกษาวัคซีนรวม DTaP/IPV/ Hib ในเด็กไทยฉีดที่อายุ 2, 4, 6 เดือน พบว่าภูมิคุ้มกันขึ้นดีต่อทุกตัว²⁷

วัคซีนรวม 6 โรค (DTaP/IPV/HepB/Hib) มีการศึกษาจำนวนมากของวัคซีนชนิดนี้²⁸⁻³⁴ พบว่าปฏิกิริยาข้างเคียงในกลุ่มที่ได้วัคซีนรวม 6 โรคไม่แตกต่างจากวัคซีนที่มีส่วนประกอบของ DTaP อื่นๆ การศึกษาด้านภูมิคุ้มกันของวัคซีนรวม 6 โรค พบว่าภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ขึ้นดี ยกเว้นวัคซีนบางชนิดมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ HepB น้อย จากการศึกษาเปรียบเทียบ HexavacTM กับ Infanrix hexaTM พบว่าการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ HepB ในวัคซีน Infanrix hexaTM มากกว่า Hexavac^{TM35} ทำให้ประเทศในยุโรประงับการใช้วัคซีน HexavacTM ไว้ก่อน จนกว่าจะมีข้อมูลเพิ่มเติม ปัจจุบันมีการศึกษาวัคซีนรวม 6 โรคชนิดอื่นที่พบว่าสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี³⁶ คาดว่าจะมีการขึ้นทะเบียนใช้ในอนาคต

วัคซีนรวมป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีและบี (HepA/ HepB)

ปัจจุบันมีวัคซีนรวมไวรัสตับอักเสบบีและบีที่ขึ้นทะเบียนในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย ได้แก่ TwinrixTM ของบริษัทแกลกโซสมิทไคลน์ โดยขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่ มีส่วนประกอบแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบบี 720 EU และแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบบี 20 ไมโครกรัม ส่วนขนาดที่ใช้ในเด็กแอนติเจนจะลดลงครึ่งหนึ่ง

การศึกษาในผู้ใหญ่โดยให้วัคซีนรวม HepA/HepB เปรียบเทียบกับให้วัคซีน HepA และ HepB ฉีดแยกเข็ม ที่

0, 1 และ 6 เดือน พบว่ามีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันดี ในทั้งสองกลุ่ม โดยเกือบร้อยละ 100 ของผู้ที่ได้รับวัคซีนรวม HepA/HepB จะมีภูมิคุ้มกันขึ้นสูงถึงระดับป้องกันโรคได้ต่อโรคทั้งสอง³⁷⁻⁴⁰

การศึกษาเปรียบเทียบวัคซีนรวม HepA/HepB กับวัคซีน HepA และ HepB ฉีดแยกเข็ม ให้แบบเร่งรัดที่ 0, 7 และ 21 วัน เพื่อหวังผลใช้กับกลุ่มนักท่องเที่ยวที่ต้องการการป้องกันโรคเร็ว พบว่าร้อยละ 99 ของผู้ที่ได้รับวัคซีนทั้งสองกลุ่มมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี (ค่า GMT ไวรัสตับอักเสบบีในวัคซีนรวมเท่ากับ 854 mIU/ml สำหรับวัคซีนเดี่ยวเท่ากับ 512 mIU/ml) และร้อยละ 82 ของผู้ที่ได้รับวัคซีนรวม HepA/HepB มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี เปรียบเทียบกับร้อยละ 84 ของผู้ที่ได้รับวัคซีนเดี่ยว (ค่า GMT ไวรัสตับอักเสบบีในวัคซีนรวมเท่ากับ 65 mIU/ml และในวัคซีนเดี่ยวเท่ากับ 98 mIU/ml) วัคซีนรวม HepA/HepB มีความปลอดภัย ไม่พบปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับวัคซีนเดี่ยว

มีการศึกษาติดตามระยะยาวของวัคซีนรวม HepA/HepB⁴¹ ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ 87 คน หลังฉีดวัคซีนที่ 72 เดือน พบว่าร้อยละ 100 ยังมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี และร้อยละ 89 ยังมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ส่วนการศึกษาในเด็ก 81 คน ติดตามหลังฉีดวัคซีนที่ 60 เดือน พบว่าร้อยละ 100 ยังมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี และร้อยละ 95 ยังมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี จากการศึกษาไม่มีความแตกต่างของปฏิกิริยาข้างเคียง⁴¹ มีการศึกษาในผู้ใหญ่ติดตามระยะยาว 10 ปี พบว่าร้อยละ 94 ยังมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี และร้อยละ 86 ยังมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี

การศึกษาให้วัคซีนในเด็กแบบปกติ 3 โดส ที่ 0, 1 และ 6 เดือน เทียบกับให้ 2 โดส ใช้ขนาดผู้ใหญ่ ที่ 0, 6 เดือน หรือ 0, 12 เดือน⁴²⁻⁴⁶ พบว่าการให้ทั้งแบบ 2 และ 3 โดส กระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันและเกิดปฏิกิริยาจากวัคซีนไม่แตกต่างกัน

วัคซีนรวมป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีและทัยฟอยด์

วัคซีนประกอบด้วยแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบบี (Hep A) และ *Salmonella typhi* capsular polysaccharide Vi (Vi) จากการศึกษาพบว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพที่ดี การรวมกันของ Vi และ Hep A เหมาะสำหรับนักท่องเที่ยวหรือผู้ที่ต้องการป้องกันโรคทั้งสอง วัคซีนที่ขึ้นทะเบียนมี 2 บริษัท ได้แก่ HepatyrrixTM ของบริษัทแกลกโซสมิทไคลน์ และ Viatim ของบริษัทซาโนฟิแปสเตอร์ ปัจจุบันยังไม่มีใช้ในประเทศไทย

การศึกษาเปรียบเทียบการให้วัคซีนรวม HepatyrrixTM กับวัคซีนเดี่ยว พบว่าค่า GMT ที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ วัคซีนรวมมีอัตรา seroconversion ต่อทัยฟอยด์มากกว่าร้อยละ 94 และต่อไวรัสตับอักเสบบีสูงมากกว่าร้อยละ 97⁴⁷

การศึกษาวัคซีนรวม ViatimTM เปรียบเทียบกับการแยกฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีและวัคซีนทัยฟอยด์ พบว่าอัตรา seroconversion ที่ 14 วันหลังจากให้วัคซีนรวมต่อทัยฟอยด์เท่ากับร้อยละ 86.4 และต่อไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 95.6 สำหรับอัตรา seroconversion ที่ 14 วันหลังจากให้วัคซีนแยกต่อทัยฟอยด์เท่ากับร้อยละ 88.2 และต่อไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 94.2 (อย่างไรก็ตามผลการศึกษาไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกับวัคซีน HepatyrrixTM ได้เนื่องจากคำจำกัดความเกี่ยวกับ seroconversion แตกต่างกัน)⁴⁸ ติดตามหลังให้วัคซีน 3 ปี ร้อยละ 99 ของทั้งสองกลุ่มยังคงมีแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบี แต่ยังคงมีแอนติบอดีต่อทัยฟอยด์อยู่ในระดับที่ป้องกันโรคได้ร้อยละ 32 และร้อยละ 36 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนรวม และวัคซีนเดี่ยวตามลำดับ

วัคซีนรวมหัด คางทูม หัดเยอรมัน และอีสุกอีใส

วัคซีนหัด-คางทูม-หัดเยอรมัน (MMR) และวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส มีช่วงอายุการให้ที่คาบเกี่ยวกัน ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวัคซีนรวมหัด-คางทูม-หัดเยอรมัน-อีสุกอีใส (MMRV) อยู่ในเข็มเดียวกัน เพื่อลดจำนวนเข็มในการฉีด

ปัจจุบันมีวัคซีนรวมหัด คางทูม หัดเยอรมัน และอีสุกอีใส (MMRV) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Priorix Tetra™ ของบริษัทแกลกโซสมิทไคลน์ และ ProQuad™ ของบริษัทเมอร์ค การศึกษาหลังขึ้นทะเบียนของวัคซีนทั้งสอง^{49,50} และข้อมูลที่ผ่านมาสนับสนุนว่าการใช้วัคซีน MMRV ในเด็กอายุ 12-23 เดือนมีอัตราเกิดไข้และใช้ซักรักษาใน 5-12 วันหลังให้วัคซีนโต๊สแรกมากกว่าการใช้วัคซีน MMR และวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสฉีดแยกเข็ม แต่การใช้วัคซีน MMRV โต๊สที่สองในเด็กอายุ 4-6 ปี ไม่พบว่าเพิ่มการเกิดไข้ซักรักษาเมื่อเทียบกับการให้วัคซีน MMR และวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสฉีดแยกเข็มในช่วงอายุเดียวกัน ข้อมูลก่อนการขึ้นทะเบียนพบว่าอัตราการเกิดไข้หลังให้วัคซีนโต๊สที่สองในเด็กอายุ 15-26 เดือนน้อยกว่าการใช้วัคซีนโต๊สแรก ทั้งในการให้วัคซีน MMRV และการให้วัคซีน MMR และ วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสแบบแยกเข็ม⁵¹

การใช้วัคซีน MMRV กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกัน มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการให้วัคซีน MMR และวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสแบบแยกเข็ม การเลือกใช้วัคซีนรวมหรือฉีดแยกเข็มควรให้ข้อมูลกับผู้ปกครองเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดไข้ซักรักษาหลังได้วัคซีน MMRV โต๊สแรกที่มาจากการให้ฉีดแยกเข็มเทียบกับข้อดีของการใช้วัคซีนรวม MMRV คือลดจำนวนครั้งในการฉีด

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคหัด-หัดเยอรมัน-คางทูม และอีสุกอีใสในเด็กช่วงอายุ 12-15 เดือน และโต๊สที่สองให้ช่วงอายุ 4-6 ปีทุกคน⁵² โดยสำหรับโต๊สแรกในเด็กอายุ 12-47 เดือน อาจใช้วัคซีน MMRV หรือวัคซีน MMR และวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสแบบฉีดแยกเข็ม ถ้าต้องการฉีดวัคซีน MMRV ต้องให้ข้อมูลกับผู้ปกครองเรื่องความเสี่ยงในการเกิดไข้ซักรักษาหลังฉีดวัคซีน MMRV ในโต๊สแรกที่มาจากการให้ฉีดแบบแยกเข็ม โดยเทียบกับข้อดีของการใช้วัคซีนรวม MMRV ในการลดจำนวนครั้งของการฉีด CDC ของประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้แบบฉีดแยกเข็มมากกว่า ยกเว้นผู้ปกครองตัดสินใจใช้วัคซีนรวม MMRV

สำหรับโต๊สที่สองในช่วงอายุ 15 เดือน- 12 ปี และสำหรับโต๊สแรกที่ยังอายุ > 48 เดือน CDC ของประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้พิจารณาใช้วัคซีนรวม MMRV มากกว่าการฉีดแยกเข็ม การใช้วัคซีน MMRV โต๊สที่สองจะช่วยให้การได้รับวัคซีนอีสุกอีใสโต๊สที่สองครอบคลุมมากขึ้น เด็กที่มีประวัติชักหรือมีคานในครอบครัวมีประวัติชัก ควรเลือกใช้วัคซีน MMR และวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสแบบฉีดแยกเข็ม

วัคซีนรวมป้องกันโรคติดเชื้ออหิวาต์ มินนิงโกคอคคัส และนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต

เชื้ออหิวาต์ มินนิงโกคอคคัส และนิวโมคอคคัส เป็นเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่พบบ่อยที่สุด วัคซีนรวมตัวแรกของกลุ่มนี้ คือวัคซีนรวมมินนิงโกคอคคัสโรกรูป C (MnC) และอหิวาต์ (MnC/Hib) ได้แก่ Menitorix™ ผลิตโดยบริษัทแกลกโซสมิทไคลน์ ได้ขึ้นทะเบียนในยุโรปใช้ในเด็ก⁵³⁻⁵⁴ วัคซีนรวมแบบใหม่ที่มีข้อมูลให้พร้อมทั้ง DTaP3/IPV หรือ DTaP3/IPV/HepB (DTaP3; วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ที่มีส่วนประกอบแอนติเจน 3 ตัว) ฉีดที่ 2, 3 และ 4 หรือ 2, 4 และ 6 เดือน สามารถกระตุ้นให้มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้ออหิวาต์สูงมาก และต่อเชื้อมินนิงโกคอคคัสโรกรูป C อย่างน้อยเท่ากับกลุ่มที่ได้วัคซีนมินนิงโกคอคคัส (MnC)+ Pediacel™ หรือ MnC+ Infanrix hexa™

วัคซีนรวมในอนาคต

ปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนรวมหลายชนิดเพื่อลดจำนวนเข็มในการฉีดวัคซีนในเด็ก มีการศึกษาวัคซีนรวม 7 โรค ได้แก่ วัคซีนคอตีบ บาดทะยัก และไอกรนชนิดไร้เซลล์ ไวรัสตับอักเสบบี โปลิโอชนิดฉีด โรคติดเชื้ออหิวาต์ และมินนิงโกคอคคัสโรกรูปซี (DTaP/HepB/IPV + Hib/ MnC) และวัคซีนรวม 7 โรคที่ประกอบด้วยคอตีบ บาดทะยัก และไอกรนชนิดทั้งเซลล์ ไวรัสตับอักเสบบี โปลิโอชนิดฉีด โรคติดเชื้ออหิวาต์ และมินนิงโกคอคคัสโรกรูปเอและซี (DTwP/HepB/IPV/Hib-MnAC)⁵⁵ วัคซีนรวมที่ป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส มินนิงโกคอคคัส และอหิวาต์ ได้แก่

PnC/Hib, PnC/MnC และ PnC/MnC/Hib นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาวัคซีนรวมไอกรนชนิดไร้เซลล์ที่มีส่วนประกอบของแอนติเจนไม่เท่ากัน เช่น วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ที่มีส่วนประกอบแอนติเจน 2 ตัว (DTaP2/HepB/Hib, DTaP2/HepB/IPV/Hib) และ วัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์ที่มีส่วนประกอบแอนติเจน 5 ตัว (DTaP5/HepB/IPV/Hib)



เอกสารอ้างอิง

1. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, วรมันต์ ไวดาบ, ชนเมธิตะ แสนศิริ, วนัทปรียา พงษ์สามารถ, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, วีระชัย วัฒนวีระเดช. คู่มือวัคซีน 2010-2011. กรุงเทพฯ บริษัท ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด 2553.
2. Avendano A, Ferreccio C, Lagos R, Horwitz I, Cayazzo M, Fritzell B, et al. *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis antigens when coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:638-43.
3. Araujo OO, Forleo-Neto E, Vespa GNR, Puccini RF, Weckx LW, Carvalho ES, et al. Associated or combined vaccination of Brazilian infants with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine, a diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis vaccine and IPV or OPV elicits protective levels of antibodies against Hib. *Vaccine*. 2001;19:367-75.
4. Lolekha S, Hiranchothe A, Simasathien S. Safety and immunogenicity of combined or associated administration of PRP-T vaccine with diphtheria, tetanus and pertussis vaccine in Thai Children. *J Trop Pediatr*. 2001;47:24-9.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of use of a new *Haemophilus b* conjugate vaccine and a combined diphtheria-tetanus-pertussis and *Haemophilus b* conjugate vaccine for infants and children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993;42:296-8.
6. Granoff DM. Assessing efficacy of *Haemophilus influenzae* type b combination vaccines. *Clin Infect Dis*. 2001;33(Suppl 4):S278-87.
7. Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines. *Infect Dis Clin N Am*. 2001;15:209-30.
8. Wolters B, Müller T, Ross RS, Clauberg R, Werfel U, Roggendorf H, et al. Comparative evaluation of the immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine by a prospective and retrospective trial. *Hum Vaccin*. 2009;5:248-53.
9. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27:4656-61.
10. Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Recomm Rep*. 1999;48:1-14.
11. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Lefevre I. Long-term antibody persistence in children primed and boosted with a DTPw-HBV vaccine at 2, 4, 6, 18, months of age. *Vaccine*. 2008;26:1535-40.
12. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Sanpavat S, Chongsrisawat V, Willems P, Safary A. Comparison study of combined DTPw-HB vaccines and separate administration of DTPw and HB vaccines in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1999;17:113-20.
13. Halperin SA, Davies HD, Barreto L, Guasparini R, Meekison W, Humphreys G, et al. Safety

and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combination with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen- to nineteen-month-old infants. *J Pediatr*. 1997;130:525-31.

14. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, Ureta AM, et al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:294-304.

15. Nilsson L, Faldella G, Jacquet JM, Storsaeter J, Silfverdal SA, Ekholm L. A fourth dose of DTPa-IPV vaccine given to 4-6 year old children in Italy and Sweden following primary vaccination at 3, 5 and 11-12 months of age. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:221-9.

16. Black S, Friedland LR, Schuind A, Howe B; GlaxoSmithKline DTaP-IPV Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of a combined DTaP-IPV vaccine compared with separate DTaP and IPV vaccines when administered as pre-school booster doses with a second dose of MMR vaccine to healthy children aged 4-6 years. *Vaccine*. 2006;24:6163-71.

17. Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI, Losonsky GA, Anderson EL, Pichichero ME, et al. Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:417-23.

18. Daum RS, Zenko CE, Given GZ, Ballanco GA, Parikh H, Vidor E, et al. Absence of a significant

interaction between a *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine combined with a diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine in the same syringe and inactivated polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:710-7.

19. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:973-80.

20. Kovel A, Wald ER, Guerra N, Serdy C, Meschievitz CK. Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and *Haemophilus* conjugate vaccines given in combination or at separate injection sites. *J Pediatr*. 1992;120:84-7.

21. Rennels MB, Hohenboken MJ, Reisinger KS, Clements DA, Walter EB Jr, Blatter MM, et al. Comparison of acellular pertussis-diphtheria-tetanus toxoids and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered separately vs. combined in younger vs. older toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:164-6.

22. Lee CY, Thipphawong J, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Lin W, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics*. 1999;103:25-30.

23. Thisyakorn U, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (PentaximTM) booster during the second year of life in Thai children primed with an acellular pertussis combined vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40:1-13.

24. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr.* 1992;120:184-9.
25. Greenberg DP, Lieberman JM, Marcy SM, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, et al. Enhanced antibody responses in infants given different sequences of heterogeneous *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Pediatr.* 1995;126:206-11.
26. Capeding MR, Nohynek H, Pascual LG, Kayhty H, Sombrero LT, Eskola J, et al. The immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccines after a primary vaccination series in Philippine infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55:516-20.
27. Thisyakorn U, Chotpitayasunondh T, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, Ortiz E. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age in infants in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41:450-62.
28. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schödel F, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1119-27.
29. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr.* 2000;137:304-12.
30. Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr.* 2002;161:581-7.
31. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, et al. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:585-92.
32. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:854-9.
33. Liese JG, Stojanov S, Berut F, Minini P, Harzer E, Jow S, et al. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP--T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine.* 2001;20:448-54.
34. Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carrière JP, et al. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine.* 2004;22:1343-57.
35. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a

primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2005;23:3272-9.

36. Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Ben-japonpitak S, Chokephaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e249-56.

37. Ambrosch F, Wiedermann G, André FE, Delem A, Gregor H, Hofmann H, et al. Clinical and immunological investigation of a new combined hepatitis A and hepatitis B vaccine. *J Med Virol*. 1994;44:452-6.

38. Joines RW, Blatter M, Abraham B, Xie F, De Clercq N, Baine Y, et al. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix) with corresponding monovalent vaccines (Havrix and Engerix-B) in adults. *Vaccine*. 2001;19:4710-9.

39. Thoelen S, Van Damme P, Leentvaar-Kuypers A, Leroux-Roels G, Bruguera M, Frei PC, et al. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine*. 1999;17:1657-62.

40. Abraham B, Baine Y, De-Clercq N, Tordeur E, Gerard PP, Manouvriez PL, et al. Magnitude and quality of antibody response to a combination hepatitis A and hepatitis B vaccine. *Antiviral Res*. 2002;53:63-73.

41. Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B, Diaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F, et al. Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J*

Med Virol. 2001;65:6-13.

42. Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine*. 2002;20:1157-62.

43. Van Der Wielen M, Van Damme P, Collard F. A two dose schedule for combined hepatitis A and hepatitis B vaccination in children ages one to eleven years. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:848-53.

44. VanDamme P, VanderWielen M. Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents. *Vaccine*. 2001;19:2407-12.

45. Kurugöl Z, Mutlubaş F, Ozacar T. A two-dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged 6-15 years. *Vaccine*. 2005;23:2876-80.

46. Robertson D, Marshall H, Nolan TM, Sokal E, Díez-Domingo J, Flodmark CE, et al. Reactogenicity and immunogenicity profile of a two-dose combined hepatitis A and B vaccine in 1-11-year-old children. *Vaccine*. 2005;23:5099-105.

47. Van Hoecke C, Lebacqz E, Beran J, Prymula R, Collard F. Concomitant vaccination against hepatitis A and typhoid fever. *J Travel Med*. 1998;5:116-20.

48. Overbosch D, Peyron F, Picot N, Varichon JP, Dumas R, Chambonneau L, et al. Combined typhoid fever and hepatitis A vaccine: comparison of immunogenicity and safety to concomitant monovalent vaccine over 3 years. *J Travel Med*. 2005;12:319-26.

49. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27:4656-61.

50. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126:e1-8.]

51. Shinefield H, Black S, Digilio L, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-9.

52. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-12.

53. Schmitt HJ, Maechler G, Habermehl P, Knuf M, Saenger R, Begg N, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel *Haemophilus influenzae*-*Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:426-34.

54. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, et al. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a novel combined *Haemophilus influenzae* Type b and *Neisseria meningitidis* Serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine coadministered with a Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine at 2, 4 and 6 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1-7.

55. Kerdpanich A, Warachit B, Kosuwon P, Gatchalian SR, Watanaveeradej V, Borkird T, et al. Primary vaccination with a new heptavalent DTPw-HBV/Hib-*Neisseria meningitidis* serogroups A and C combined vaccine is well tolerated. *Int J Infect Dis*. 2008;12:88-97.