

วัคซีนป้องกันโรคงูสวัด

17

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์

บทนำ

Herpes zoster หรือ โรคงูสวัดมาจากภาษากรีก Herpes มีความหมายว่า เลื้อยหรือคลาน และ zoster มีความหมายว่า คล้ายเข็มขัด คำนี้สะท้อนให้เห็นว่าเมื่อกว่า 2000 ปีมาแล้ว มีการสังเกตว่าโรคงูสวัดมีลักษณะเป็นผื่นขึ้นเป็นวงรอบเอว โรคงูสวัดเกิดจากการ reactivation ของเชื้อไวรัส Varicella-zoster (VZV) ที่หลบซ่อนอยู่ โดยทั่วไปในเด็กพบโรคนี้ไม่บ่อย อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ เชื่อว่าเกิดจากมีการลดลงของภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated immunity (CMI) ต่อเชื้อ VZV ซึ่งลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น¹⁻³

หลังจากเป็นโรคอีสุกอีใส เชื้อ VZV อยู่ใน dorsal root ganglia ของร่างกาย การกระตุ้นเชื้อที่แฝงตัวอยู่ทำให้เกิดโรคงูสวัด มักเกิดเมื่อร่างกายอยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ โดยโรคจะเกิดเป็นผื่นตามแนวเส้นประสาทของผิวหนัง (dermatome) และมีอาการปวดมาก

โรคงูสวัด

เชื่อก่อนโรค

โรคงูสวัดเกิดจากเชื้อไวรัส VZV เป็น α -herpesviruses อยู่ใน family herpesviridae ประกอบด้วยแกนกลางเป็น double-stranded DNA ล้อมรอบด้วย envelope ซึ่งประกอบด้วยไขมันและมี glycoprotein spikes ยื่นออกไปโดยรอบ⁴⁻⁶ ไวรัสมีขนาด 150-200 นาโนเมตร

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของงูสวัดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามอายุ^{5,7-11} ในประชากรทั่วไป มีโอกาสเกิดโรคงูสวัด

1.2-4.8/1000 คน/ปี แต่คนที่อายุ ≥ 60 ปี มีโอกาสเกิดโรคสูงขึ้นอยู่ที่ 7.2-11.8/1,000 คน/ปี^{8,12,13} อุบัติการณ์ของงูสวัดในประเทศไทย สำนักระบาดวิทยาได้รับรายงานผู้ป่วยโรคงูสวัดในปี พ.ศ. 2552 จำนวน 20,804 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 32.78 ต่อประชากรแสนคน ไม่มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต จากข้อมูลย้อนหลัง พบว่าอัตราป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นต่อเนื่องทุกปี กลุ่มอายุที่พบอัตราป่วยสูงสุด คือกลุ่มอายุมากกว่า 65 ปี รองลงมาคือ กลุ่มอายุ 55-64, 45-54 และ 35-44 ปีตามลำดับ¹⁴

ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส คนที่ได้รับวัคซีนนี้ยังสามารถเกิดโรคงูสวัดได้¹⁵ แต่อัตราการเกิดโรคและความรุนแรงจะน้อยกว่าการติดเชื้อตามธรรมชาติ¹⁶

อายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการเกิดโรคงูสวัด¹⁷ โดยสรุปปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ โรคมะเร็ง รวมถึงความผิดปกติของภูมิคุ้มกันและผู้ที่ เป็นโรคปอดหรือโรคไตเรื้อรัง¹⁸ ผู้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ¹⁹⁻²⁴ ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน²⁵⁻³¹ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี³²⁻³⁴ ผู้สูงอายุ³⁵ และผู้ป่วยที่เป็นโรค autoimmune โดยเฉพาะที่ได้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน^{26-30,36-38} ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงที่เชื้อ VZV ที่แฝงอยู่ใน dorsal root ganglia จะถูกกระตุ้นทำให้เกิดโรคงูสวัดเพิ่มขึ้น และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การแพร่กระจายของโรคงูสวัดไปอวัยวะอื่นจะเพิ่มสูงขึ้น

พยาธิกำเนิด

เชื้อ VZV ติดต่อได้ทางอากาศ โดยเชื้อไวรัสเข้ามาเกาะติดที่เยื่อจมูกในบริเวณจมูกและคอหอยแล้วต่อมาได้แพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียง ไวรัสเพิ่มจำนวนขึ้น เข้าสู่กระแสเลือดและกระจายไป

อวัยวะต่างๆ และไปผิวหนัง ทำให้เกิดผื่นและตุ่มน้ำ ตามผิวหนัง เกิดโรคอีสุกอีใส การติดเชื้อ VZV จะแฝงในปมประสาทของเส้นประสาทรับความรู้สึก (sensory dorsal root ganglia) และเกิดโรคงูสวัดเมื่อมีการ reactivation ของเชื้อ VZV ซึ่งหลบซ่อนอยู่ภายในร่างกาย พยาธิสภาพของงูสวัดคล้ายโรคอีสุกอีใสคือ มี mononuclear เซลล์ใน dorsal root ganglion ของแนวเส้นประสาทที่มีการติดเชื้อซึ่งอาจทำให้ ganglion ตาย และเกิด demyelination ของ axon

อาการแสดงทางคลินิก

ลักษณะรอยโรคจะมีผื่นขึ้นที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย มักเป็นข้างใดข้างหนึ่งของร่างกาย กระจายตัวไปตามแนวเส้นประสาทที่แฝงตัวอยู่ (dermatomal distribution) เริ่มต้นจะมีอาการปวดก่อนผื่นขึ้น 48-72 ชั่วโมง ผื่นในระยะแรกเป็นผื่นแดง (macule) ต่อมากลายเป็นผื่นนูน (papule) และตุ่มน้ำ (vesicle) ภายใน 3-5 วัน ระยะเวลาที่ผื่นคงอยู่ประมาณ 10-15 วัน บางรายอาจนานกว่านี้กว่าจะหายเป็นปกติ รอยโรคมักพบบริเวณทรวงอกและหลัง (thoracic และ lumbar dermatome)

โรคงูสวัดส่วนใหญ่พบในผู้ใหญ่ แต่อาจพบได้ในทารกหรือเด็กซึ่งเคยติดเชื้อ VZV หรือเคยติดเชื้อ VZV ชนิดไม่แสดงอาการมาก่อน ถ้ามารดาเป็นโรคอีสุกอีใสในขณะตั้งครรภ์ เด็กอาจติดเชื้อขณะอยู่ในครรภ์มารดา และทำให้ทารกอาจเป็นโรคงูสวัดได้

โรคงูสวัดในเด็กส่วนใหญ่อาการแสดงไม่รุนแรง และไม่มีอาการปวดรุนแรง ซึ่งแตกต่างจากผู้ใหญ่หรือผู้สูงอายุ ที่พบลักษณะเส้นประสาทอักเสบแบบเฉียบพลันหรือ postherpetic neuralgia ได้เกือบครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยอายุเกิน 50 ปี และอาการปวดอาจอยู่นานเป็นเดือน

ภาวะแทรกซ้อน

อาการแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดรุนแรงเป็นเวลานานหลายเดือน (postherpetic neuralgia;

PHN)^{39,40} ความรุนแรงของโรคและโอกาสเกิด PHN มากขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น^{13,40,41} จากการศึกษาพบว่า ความเสี่ยงในการเกิด PHN เพิ่มขึ้น 27 เท่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 50 ปีขึ้นไปเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุ <50 ปีในการศึกษาอื่น พบว่า PHN เกิดขึ้นร้อยละ 18 ในผู้ป่วยงูสวัดที่เป็นผู้ใหญ่ แต่พบ PHN มากกว่าหนึ่งในสามของผู้ที่อายุ 79 ปีขึ้นไป³⁵ นอกจากอาการบริเวณผิวหนัง อาจพบอาการแสดงทางระบบประสาทส่วนกลางได้แก่ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ซึ่งมีอาการคล้ายกับการติดเชื้อของระบบประสาทที่เกิดจากเชื้อไวรัสชนิดอื่นๆ

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยงูสวัดอาศัยลักษณะอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ การส่งตรวจเพิ่มเติมอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือในผู้ป่วยที่มีอาการไม่ชัดเจน การตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ การทำ Tzanck smear โดยการขูดบริเวณฐานของตุ่มน้ำ จะพบลักษณะ multinucleated giant cells นอกจากนี้อาจแยกเชื้อไวรัสจากน้ำในตุ่มน้ำ โดยการเพาะเชื้อ การตรวจหาเชื้อโดยการย้อม immunofluorescent และโดยวิธี polymerase chain reaction

การรักษา

ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ อายุน้อยกว่า 50 ปี และอาการไม่รุนแรง ให้การรักษาตามอาการ เช่น ยาแก้ปวด ยกเว้นมีรอยโรคบริเวณ ophthalmic แนะนำให้การรักษาโดยให้ยากกลุ่ม nucleoside analogs เช่น acyclovir, valacyclovir และ famciclovir⁴² ควรให้เร็วที่สุด มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยงูสวัดที่ได้รับยาต้านไวรัสเหล่านี้ภายใน 72 ชั่วโมงหลังผื่นขึ้น จะมีตุ่มน้ำใหม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ผลหายเร็วขึ้น และรวมถึงลดอาการและระยะเวลาปวดสั้นลง ผลของยาต้านไวรัสต่ออาการ PHN ยังไม่สามารถสรุปได้ มีการศึกษาแบบ meta-analyses ไม่พบว่ายาต้านไวรัสสามารถลดการเกิด PHN แต่พบว่าระยะเวลาที่มีอาการปวดสั้นลงในผู้ป่วยบางราย^{42,43-47}

ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ อาจมีการดำเนินโรครุนแรงและแพร่กระจายได้ แนะนำให้ยา acyclovir เข้าทางหลอดเลือด 7-10 วัน กรณีผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันผิดปกติเล็กน้อยหรือปานกลาง เช่น ผู้ป่วยที่กินยาคอร์ติโคสเตอโรยด์หรือ ยาเคมีบำบัดขนาดต่ำ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่อาการไม่รุนแรง อาจพิจารณาให้ยา acyclovir, famciclovir หรือ valacyclovir ชนิดกินเป็นเวลา 7-10 วัน

การรักษาอื่นๆ ได้แก่ การให้ยาแก้ปวด⁴² ถ้าผู้ป่วยปวดมากอาจใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids, gabapentin และ tricyclic antidepressant^{42,48-54} ประโยชน์ของยาคอร์ติโคสเตอโรยด์ในการช่วยลดอัตราการเกิด postherpetic neuralgia ยังไม่แน่นอน การใช้ยาคอร์ติโคสเตอโรยด์ร่วมกับยาต้านเชื้อไวรัสอาจช่วยให้ฟื้นหายเร็วขึ้น ระยะเวลาปวดสั้นลง แต่ต้องพิจารณาถึงผลข้างเคียงจากยา คอร์ติโคสเตอโรยด์ด้วย^{55,56}

วัคซีนป้องกันโรคงูสวัด

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน

จากรายงานพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคงูสวัดจะสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้นเป็นเพราะว่ามีการลดลงของภูมิคุ้มกันชนิด CMI ต่อเชื้อ VZV เมื่ออายุมากขึ้น¹⁻³ ส่วนระดับแอนติบอดีต่อ VZV ไม่ได้ลดลงตามอายุ^{1-3,57} ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันโรคงูสวัดเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นแนะนำให้ฉีดในคนสูงอายุ และมีความพยายามที่จะพัฒนาวัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้คนสูงอายุมีระดับภูมิคุ้มกันชนิด CMI ต่อเชื้อ VZV สูงขึ้น เพื่อช่วยป้องกันการเกิดโรคงูสวัดได้

รายละเอียดและส่วนประกอบ

วัคซีนที่ใช้ปัจจุบันทำจากเชื้อมีชีวิต นำมาทำให้อ่อนฤทธิ์ ผลิตขึ้นมาในรูปแบบแห้ง (lyophilized) วัคซีนประกอบด้วยเชื้อ VZV สายพันธุ์ Oka จำนวนไม่น้อยกว่า 19,400 PFU ซึ่งปริมาณไวรัสสูงกว่าวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใสอย่างน้อย 14 เท่า ปัจจุบันไม่มีใช้ในประเศไทย

แต่มีใช้ในประเศสหรัฐอเมริกาและอีกหลายประเทศ โดยมีวัคซีนที่ขึ้นทะเบียนชนิดเดียวคือ ZostavaxTM

วิธีเก็บ

วัคซีนเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ $\leq -15^{\circ}$ C ในรูปผงแห้ง และเมื่อผสมวัคซีนแล้วต้องใช้ภายใน 30 นาที

ขนาดและวิธีใช้

ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ขนาด 0.65 มล. จำนวน 1 ครั้ง ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ฉีดกระตุ้น ให้ได้ในคนอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป โดยไม่คำนึงว่าเคยเป็นโรคอีสุกอีใสหรือ งูสวัดมาก่อนหรือไม่⁵⁸

ประสิทธิภาพ

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคงูสวัด ในปี ค.ศ. 1999-2004⁵⁹ ศึกษาในประชากรอายุ ≥ 60 ปี จำนวน 38,500 คน โดยร้อยละ 46 มีอายุ ≥ 70 ปี ร้อยละ 6.5 อายุ ≥ 80 ปี แบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกให้วัคซีนป้องกันโรคงูสวัด และอีกกลุ่มให้ยาหลอก จำนวนหนึ่งโด้ส ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จากการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีน 315 คน และได้รับยาหลอก 642 คน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคงูสวัด ประสิทธิภาพโดยรวมของวัคซีนลด Burden of illness (BOI) ได้ร้อยละ 61.1 (95% confidence interval = 51-69; $p < .001$) วัคซีนป้องกันการเกิดอาการ PHN ได้ร้อยละ 66.5 (27 คนต่อ 80 คน) (95% confidence interval = 48-79.2; $p < .001$) วัคซีนมีประสิทธิภาพป้องกันโรคงูสวัดได้ร้อยละ 51.3 (5.42 คน/1000 คนปีเทียบกับ 11.12 คน/1,000 คนปี; $p < .001$) ระยะเวลาในการป้องกันโรคอย่างน้อย 4 ปีหลังจากฉีดวัคซีน⁵⁹

ประสิทธิภาพของวัคซีนขึ้นกับอายุที่ได้รับวัคซีน ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคงูสวัดลดลงเมื่อให้ในผู้สูงอายุมากขึ้น โดยประสิทธิภาพลดลงจากร้อยละ 63 ในกลุ่มอายุ 60-69 ปี เป็นร้อยละ 37.6 ในกลุ่มอายุ 70-79 ปี อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของโรคใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่มอายุ

ปฏิบัติการ

ส่วนใหญ่เป็นปฏิบัติการเฉพาะที่ เช่น อาการปวดและแดงบริเวณที่ฉีดยา 59 อาจพบไข้ และอาการปวดศีรษะได้ การศึกษาปฏิบัติการจากวัคซีนในกลุ่มอายุ 50-59 ปี⁶⁰ พบว่ามีความปลอดภัย แต่พบมีอาการมากกว่ากลุ่มอายุ ≥ 60 ปี

ข้อบ่งชี้

เดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2005 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้นำวัคซีนป้องกันโรคงูสวัดมาใช้ได้ในผู้ที่อายุไม่ต่ำกว่า 60 ปี

ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง เช่น เบาหวาน ไตวาย รูมาตอยด์ หรือ โรคปอดเรื้อรังสามารถรับวัคซีนนี้ได้หากไม่มีข้อห้ามใช้

กรณีผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติอายุ 60 ปีขึ้นไปซึ่งกำลังจะเริ่มการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน หรือการรักษาที่จะนำไปสู่ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคงูสวัดมาก่อนควรได้รับวัคซีนอย่างน้อย 14 วันก่อนเริ่มการรักษา ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ฉีดวัคซีนอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเริ่มการรักษา สามารถรับวัคซีนนี้ได้ทั้งก่อน หลัง หรือขณะได้รับเลือด ผลิตภัณฑ์ของเลือด หรืออิมมูโนโกลบูลิน เนื่องจากระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ VZV ในผู้ซึ่งเคยเป็นโรคอีสุกอีใสมาแล้วนั้น มีระดับไม่แตกต่างกับในเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ได้รับจากการบริจาค⁶¹

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

1. ไม่ควรใช้วัคซีนนี้ในคนที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ ผู้ที่มีอาการของโรคฉับโรค ผู้ที่เคยมีประวัติเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรงต่อส่วนประกอบต่างๆ ของวัคซีน

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสกลุ่ม Herpes เช่น acyclovir, famciclovir และ valacyclovir ยาอาจรบกวนการสร้างภูมิคุ้มกันโรคจากวัคซีน ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ดังนั้นควรหยุดยาเหล่านี้อย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการฉีดวัคซีน และไม่ควรได้รับยาดังกล่าวภายใน 14 วันหลังได้รับวัคซีน⁵⁸

3. ไม่แนะนำให้วัคซีนป้องกันโรคงูสวัด ในคนที่

เคยได้วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส

4. มีรายงานหลังได้รับวัคซีนพบผื่นคล้ายงูสวัด และผื่นคล้ายอีสุกอีใส โดยผื่นมักเกิดขึ้นประมาณ 3-4 วันหลังได้รับวัคซีน และหายไปภายใน 5 วัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าวัคซีนติดต่อกับผู้อื่น^{62,63}

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

ยังเป็นที่ถกเถียงกันสำหรับความคุ้มค่าของวัคซีนนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้มีการใช้วัคซีนนี้ได้กับผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี เนื่องจากหลายเหตุผล และถึงแม้จะมีขาดด้านไวรัสวิทยาโรคงูสวัด แต่การให้ยาจะมีประสิทธิผลเมื่อได้รับยาภายใน 72 ชั่วโมงนับตั้งแต่ผื่นขึ้น มีหลายการศึกษาที่กล่าวถึงความคุ้มค่าของวัคซีนนี้หากเลือกใช้ในกรณีที่เหมาะสม^{58,64,65} มีการศึกษาในประเทศอังกฤษและเวลส์ แสดงถึงความคุ้มค่าของวัคซีน หากเริ่มฉีดที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป สำหรับการนำวัคซีนนี้มาใช้ในประเทศไทยคงต้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าด้วยเช่นกัน เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดโรคน้อยกว่าประเทศทางแถบตะวันตก วัคซีนมีราคาแพง และขณะนี้ยังไม่ทราบถึงระยะเวลาการป้องกันโรคที่แท้จริง⁶⁶

อาการปวดที่เกิดขึ้นในขณะที่เป็นโรคงูสวัดจะมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผู้ที่อยู่ในวัยทำงานส่งผลกระทบต่อความสามารถในการทำงาน นอกจากนี้ อาการปวดเรื้อรังมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น การเคลื่อนไหวลดลง และความตึงเครียดทางอารมณ์ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ การให้วัคซีนป้องกันโรคงูสวัดจะช่วยลด PHN ได้ แนวโน้มในอนาคตมีการขยายให้วัคซีนป้องกันโรคงูสวัดมากขึ้น เช่น อาจพิจารณาใช้ในช่วงอายุ 50-59 ปี จากข้อมูลพบว่าเกือบร้อยละ 20 ของคนเป็นโรคงูสวัดจะอยู่ในช่วงอายุ 50-59 ปี และมากกว่าร้อยละ 11 ของผู้ที่มีอาการ PHN อยู่ในช่วงอายุ 50-59 ปี ซึ่งความรุนแรงของโรค ภาวะแทรกซ้อนและค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นเหมือนกับผู้สูงอายุ มากกว่าร้อยละ 70 ของผู้มีอายุระหว่าง 50-59 ปี ยังคงทำงาน ถ้าประมาณว่าต้องเสียเวลา 5 วันเมื่อเป็นโรคงูสวัด จะทำให้การวิเคราะห์ราคา ประโยชน์ของการให้วัคซีน

ป้องกันโรคสุกัที่มีความคุ้มค้ำมากขึ้นในผู้ที่มียุ่ที่น้อย

วัคซีนในอนาคด

ในอนาคดเมื่อให้วัคซีนป้องกันโรคสุกัในคนที่อายุ่ที่น้อยลง ควรต้งติดตามประเมินระยะเวลาที่วัคซีนยังคงมีประสิทธิภพในการป้องกันโรค และประเมินความปลอดภัย รวมทั้งการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนในคนที่ภูมิคุ้มกันต่ำ นอกจากนี้ยังต้งมีการพัฒนาวัคซีนเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายเพื่อที่สามารภให้ในคนที่ภูมิคุ้มกันต่ำ และพัฒนาวัคซีนที่สามารถกระตุ้น VZV-CMI แทนการกระตุ้นแอนติบอดี เพื่อที่จะกำจัดโรคสุกัให้หมดไป

เอกสารอ้างอิง

1. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology*. 1980;30:582-7.
2. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun*. 1981;32:24-7.
3. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med*. 1982;142:291-3.
4. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med*. 1988;108:221-37.
5. Dumas, AM, Geelen, JL, Mares, W, Van Der Noordaa, J. Infectivity and molecular weight of varicella-zoster virus DNA. *J Gen Virol*. 1980;47:233.
6. Harper, DR, Gilbert, RL, Jeffries, DJ. Molecular

biology of varicella-zoster virus. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox. *J Infect* .1998; 36 (Suppl 1):1-10.

7. de Melker H, Berbers G, Hahné S, Rümke H, van den Hof S, de Wit A, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*. 2006;24:3946-52.
8. Schmader, K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;32:1481.
9. Donahue, JG, Choo, PW, Manson, JE, Platt, R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1995;155:1605-9.
10. Gil, A, San-Martín, M, Carrasco, P, González, A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22:3947-51.
11. Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, Hayward AR, Chan IS, Vessey R, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect Dis*. 2010;201:1024-30.
12. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347:340-6.
13. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61:310-6.
14. สำนักกระบาดวิทยา. โรคสุกั. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2552. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553. น. 61-2.
15. Loparev VN, Rubtcova E, Seward JF, Levin MJ, Schmid DS. DNA sequence variability in isolates recovered from patients with postvaccination rash or herpes zoster caused by Oka varicella vaccine. *J Infect*

Dis. 2007;195:502-10.

16. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1041-6

17. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study And a New Hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.

18. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1364-71.

19. Patti, ME, Selvaggi, KJ, Kroboth, FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1990;88:77-80.

20. Carby M, Jones A, Burke M, Hall A, Banner N. Varicella infection after heart and lung transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* .2007;26:399-402.

21. van de Beek D, Patel R, Daly RC, McGregor CG, Wijdicks EF. Central nervous system infections in heart transplant recipients. *Arch Neurol*. 2007;64:1715-20.

22. Kim DH, Messner H, Minden M, Gupta V, Kuruvilla J, Wright J, et al. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:90-8.

23. Miller, GG, Dummer, JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* .2007;7:741-7.

24. Hovens, MM, Vaessen, N, Sijpkens, YW, de Fijter, JW. Unusual presentation of central

nervous system manifestations of Varicella zoster virus vasculopathy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:237-40.

25. Korelitz, BI, Fuller, SR, Warman, JI, Goldberg, MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:424-6.

26. Antonelli, MA, Moreland, LW, Brick, JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med*. 1991;90:295-8.

27. Lyon, CC, Thompson, D. Herpes zoster encephalomyelitis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:589-91.

28. Kinder, A, Stephens, S, Mortimer, N, Sheldon, P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J*. 2004;80:26.

29. Baumgart, DC, Dignass, AU. Shingles following infliximab infusion. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:661.

30. Choi, HJ, Kim, MY, Kim, HO, Park, YM. An atypical varicella exanthem associated with the use of infliximab. *Int J Dermatol*. 2006;45:999-1000.

31. Chanan-Khan, AA, Cheson, BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2008;26:1544-52.

32. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992;166:1153-6.

33. Veenstra J, Krol A, van Praag RM, Frissen PH, Schellekens PT, Lange JM, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS*. 1995; 9:1153-8.

34. Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, Steinberg S, Lo SH, Hodes D, et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997;176:1496-500.
35. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1341-9.
36. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1431-8.
37. Gupta, G, Lautenbach, E, Lewis, JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1483-90.
38. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009;301:737-44.
39. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545-51.
40. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med.* 1996;335:32-42.
41. Galil K, Choo PW, Donahue JG, Platt R. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1997;157:1209-13.
42. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 (Suppl 1):S1-26.
43. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis.* 1996;22:341-7.
44. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1997;157:909-12.
45. Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP. Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir. *Scand J Infect Dis.* 1991;80:62-8.
46. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med.* 1995;123:89-96.
47. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;397:1546-53.
48. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;63:959-65.
49. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study.

Pain. 2001;94:215-24.

50. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60:1274-83.

51. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996;68:217-27.

52. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.

53. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002;59:1015-21.

54. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50:1837-41.

55. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med*. 1996;125:376-83.

56. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med*. 1994;330:896-900.

57. Levin MJ, Murray M, Zerbe GO, White CJ,

Hayward AR. Immune responses of elderly persons 4 years after receiving a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1994;170:522-6.

58. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-30.

59. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.

60. Tyring SK, Diaz-Mitoma F, Padgett LG, Nunez M, Poland G, Cassidy WM, et al. Safety and tolerability of a high-potency zoster vaccine in adults >50 years of age. *Vaccine*. 2007;25:1877-83.

61. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, et al. VZV-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008;197:825-35.

62. Gnann JW Jr. Vaccination to prevent herpes zoster in older adults. *J Pain*. 2008 ;9 (1 Suppl 1):S31-6.

63. Van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine*. 2009 25;27:1454-67.

64. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine*. 2007 28;25:8326-37.

65. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes

zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Clin Infect Dis. 2007;44:1280-8.

66.Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Ann Intern Med. 2006;145:317-25.
