

The safety of quadrivalent influenza vaccine

บรรยายโดย พ.ท.บพ.เดชวิจิตร สุวรรณภักดี

หัวหน้าหน่วยโรคติดเชื้อเด็ก กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

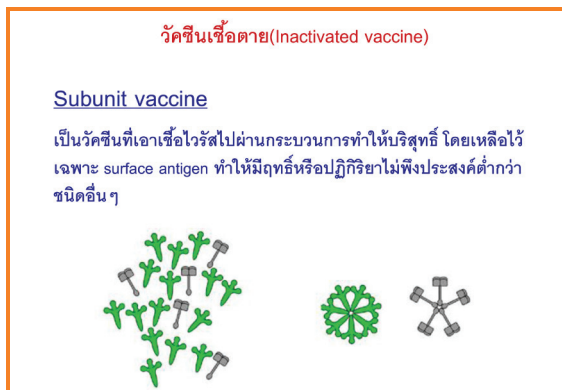
วัคซีนเป็นสิ่งที่มีความสำคัญและน่าสนใจ เนื่องจากป้องกันโรคได้ การให้วัคซีนเป็นการให้ในคนปกติ เพื่อป้องกันโรค ดังนั้น สิ่งที่ต้องมีความมั่นใจก่อนให้วัคซีนทุกครั้ง คือ นอกจากเรื่องประสิทธิภาพในการป้องกันโรคแล้ว วัคซีนต้องมีความปลอดภัยในการฉีด โดยในวันนี้จะพูดถึงวัคซีนตัวหนึ่งที่มีการใช้กันมากที่สุด ไม่เฉพาะแต่ในเด็กเท่านั้น แต่ยังรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ด้วย นั่นคือ วัคซีนไขหวัดใหญ่

วัคซีนไขหวัดใหญ่มีวิวัฒนาการมาตั้งแต่วัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดที่ผลิตจากเชื้อทั้งตัว (whole virus) ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้กันเป็นครั้งแรก ในสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1945 ด้วยการนำเชื้อไวรัสทั้งตัวมาทำให้เป็น inactivated คือทำให้ไวรัสตาย แล้วนำเอาส่วนประกอบทั้งตัวของไวรัสมากระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้พอจดจำได้ว่าร่างกายเคยสัมผัสกับไวรัสตัวนี้มาแล้ว และร่างกายจะมีการกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น เมื่อร่างกายสัมผัสกับไวรัสตัวนี้อีก โดยแม้จะมีประสิทธิภาพดีในการกระตุ้น

ภูมิคุ้มกัน แต่เนื่องจากเป็นวัคซีนที่ทำจากเชื้อไวรัสทั้งตัว ที่ประกอบไปด้วยทั้ง antigen ที่ดี antigen ที่ไม่ดี และที่สำคัญคือ antigen เหล่านี้ไม่ใช่ purified antigen จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงสูงมาก ดังนั้น ปัจจุบันจึงไม่ใช่ วัคซีนไขหวัดชนิด whole virus กันแล้ว

วิวัฒนาการในเวลาต่อมาคือวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิด Split ด้วยการนำเอา surface antigen บางส่วนของ influenza virus มาทำให้เชื้อตาย แล้วนำมากระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพดีในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และมีผลข้างเคียงลดลงอย่างชัดเจน เมื่อเทียบกับวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิด inactivated whole virus แต่ความพยายามของนักวิทยาศาสตร์ในการพัฒนาวัคซีนไขหวัดใหญ่ยังคงดำเนินต่อไป เพื่อที่จะให้ได้วัคซีนที่มีประสิทธิภาพดี และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด ด้วยการกรอง inactivated surface antigen ที่นำมาใช้ให้เป็น purified antigen ซึ่งเป็นวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดหลังสุดที่ได้รับการพัฒนาขึ้นในปี ค.ศ. 1976 ที่เรียกว่าวัคซีนชนิด Subunit

วัคซีนไข้หวัดใหญ่มี 2 ชนิด คือวัคซีนเชื้อเป็น ชนิดอ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccine) ซึ่งเป็นวัคซีน ที่ผลิตจากไวรัสที่ผ่านกระบวนการทำให้อ่อนฤทธิ์ในการ ก่อโรค แต่ยังสามารถที่จะกระตุ้นร่างกายให้ สร้างภูมิคุ้มกันได้ ใช้ด้วยการพ่นฝอยเข้าจมูก แต่ไม่มี บริษัทใดนำวัคซีนไข้หวัดใหญ่นี้เข้ามาทำการตลาดใน ประเทศไทย และวัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine) ที่แบ่งตามกรรมวิธีการผลิต และมีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ Split vaccine และ Subunit vaccine



นอกจากเรื่องชนิดของวัคซีนตามกรรมวิธีการ ผลิตว่าเป็นชนิดเชื้อตายหรือเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์แล้ว ประเด็น ที่มีการพูดถึงกันมากที่สุดในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาเกี่ยวกับ วัคซีนไข้หวัดใหญ่คือเป็นวัคซีนไข้หวัดใหญ่นชนิด 3 หรือ 4 สายพันธุ์ โดยในปัจจุบันเมื่อพูดถึงเรื่อง component ที่อยู่ในตัววัคซีนไข้หวัดใหญ่ มีอยู่ 2 ชนิด คือวัคซีน ไข้หวัดใหญ่ที่มี component เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ (trivalent inactivated vaccines, TIVs) ที่เมื่อ ฉีดเข้าไปจะได้รับเชื้อไข้หวัดใหญ่ type A 2 ตัว คือชนิด H1N1 และ H3N2 และเชื้อไข้หวัดใหญ่ type B ตระกูล

(lineage) Victoria ซึ่งจนถึงปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) มีคำแนะนำว่า วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่เป็นพื้นฐานของการป้องกันไข้หวัดใหญ่ จะต้องประกอบด้วย strains ที่อยู่ในวัคซีนอย่างน้อย 3 ตัว ที่จำเป็น ได้แก่ H1N1, H3N2 และ B/Victoria แต่ปัจจุบัน มีหลายบริษัทผู้ผลิตวัคซีนชั้นนำของโลกได้ผลิตวัคซีน ไข้หวัดใหญ่นชนิดเชื้อตายที่มี component ของวัคซีน ประกอบด้วยเชื้อไข้หวัดใหญ่ 4 สายพันธุ์ (quadrivalent inactivated vaccines, QIVs) ได้แก่ H1N1, H3N2, B/Victoria และ B/Yamagata ออกมาวางตลาด ทั้งนี้ เพื่อที่จะได้ไม่ต้องลุ้นกันว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B ที่เลือกใช้ผลิตวัคซีนนั้นจะตรงกับเชื้อไข้หวัดสายพันธุ์ B ที่คาดว่าจะระบาดในปีนั้นหรือไม่

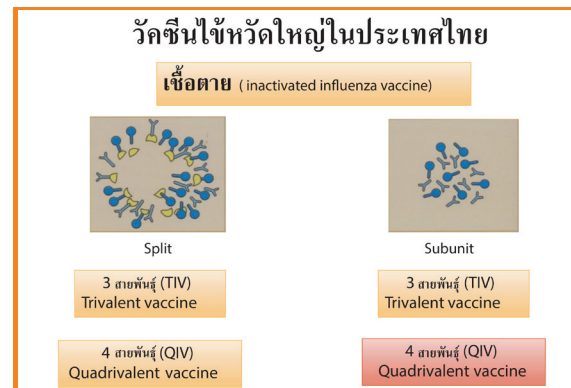
วัคซีนไข้หวัดใหญ่จะมีการผลิตออกมาปีละ 2 ครั้ง ก่อนที่จะถึงฤดูกาลระบาดของไข้หวัดใหญ่ในแต่ละซีกโลก โดยวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ผลิตรอบแรกเรียกว่า Northern strains ซึ่งมักจะวางจำหน่ายในช่วงประมาณเดือนตุลาคม เพื่อใช้ป้องกันการระบาดของไข้หวัดใหญ่ในประเทศซีก โลกเหนือที่มักเกิดขึ้นในช่วงฤดูหนาว ประมาณเดือน ธันวาคมถึงกุมภาพันธ์ ส่วนวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ผลิต รอบสองเรียกว่า Southern strains วางจำหน่ายในช่วง ประมาณเดือนเมษายนถึงพฤษภาคม เพื่อใช้สำหรับ ป้องกันการระบาดของไข้หวัดใหญ่ในประเทศซีกโลกใต้ ที่มักเกิดขึ้นในช่วงเดือนพฤษภาคมถึงมิถุนายน ซึ่งเป็น ช่วงฤดูหนาวของประเทศซีกโลกใต้

สำหรับการคัดเลือกสายพันธุ์เชื้อไข้หวัดใหญ่เพื่อ ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับฤดูกาลระบาดในแต่ละปี WHO จะเป็นผู้กำหนดจากการเก็บรวบรวมข้อมูลที่เป็น

surveillance data ของทุกปี และประมาณ 6 เดือนก่อนที่จะถึงฤดูกาลระบาดของไข้หวัดใหญ่ WHO ก็จะประกาศว่าฤดูกาลหน้าจะใช้เชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใดบ้าง ดังนั้นการกำหนดเชื้อไข้หวัดใหญ่สำหรับใช้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในแต่ละฤดูกาลระบาด จึงเหมือนการคาดเดา แต่เป็นการคาดเดาที่มีเหตุผล และใช้ข้อมูลสถิติทางระบาดวิทยาประกอบการตัดสินใจ ซึ่งโดยทั่วไปประมาณ 70% เชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ WHO คัดเลือกจะตรงกับเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีการระบาดจริง แต่ก็มีบางครั้งที่มีการระบาดจริงกับการที่เชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ WHO คัดเลือกสำหรับใช้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ จะไม่ตรงกับเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีการระบาดจริง ดังนั้น หลายบริษัทผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่จึงเลือกที่จะเติมเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B/Yamagata เข้าไปอีก 1 ตัว เพื่อที่จะได้สามารถครอบคลุมเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่จะระบาดได้มากขึ้น

ในส่วนของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย เรามีใช้แค่วัคซีนไข้หวัดใหญ่เชื้อตาย (inactivated influenza vaccine) เท่านั้น ซึ่งมีอยู่ 2 แบบ คือ Split และ Subunit โดยวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบ Split มีทั้งวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (Trivalent vaccine, TIV) และชนิด 4 สายพันธุ์ (Quadrivalent vaccine, QIV) ขณะที่วัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบ Subunit เดิมมีใช้อยู่เฉพาะชนิด 3 สายพันธุ์เท่านั้น แต่ปัจจุบันมีวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบ Subunit ที่เป็นชนิด 4 สายพันธุ์ วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์ที่ออกมา มีความแตกต่างจากวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์ที่มีใช้อยู่เดิม เนื่องจากเป็นวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit ที่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยใกล้เคียงกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์

แบบ Subunit ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในอดีต



วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit เป็นวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (surface antigen, inactivated) ที่มี indications หลัก ๆ ประกอบด้วยเรื่องของ safety profile ที่มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบ Subunit ชนิด 3 สายพันธุ์ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในอดีตมานานกว่า 30 ปี ดังนั้น ในแง่ความปลอดภัยจึงน่าจะมี side effect น้อยกว่า ขณะที่ในเรื่อง efficacy วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit มี component ที่นอกจากจะประกอบด้วยเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A คือ H1N1 และ H3N2 ตามที่ WHO แนะนำแล้วยังเพิ่มเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B คือ B/Yamagata lineage เข้าไปด้วย นอกเหนือจาก B/Victoria lineage ที่มีข้อมูลในแง่ efficacy ที่ค่อนข้างดีด้วย ดังนั้น วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit จึงเปรียบพร้อมไปด้วย efficacy และ safety โดยมีข้อมูลในแง่ immunogenicity แสดงให้เห็นว่าจากการใส่ B/Yamagata lineage เข้าไป ทำให้มี coverage ที่เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับวัคซีนชนิด 3 สายพันธุ์

ในเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ วัคซีนไขหวัดใหญ่ ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกัน ไขหวัดใหญ่ ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไป จะกระตุ้นให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่อ influenza viruses ทั้ง 4 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ A subtype H1N1, สายพันธุ์ A subtype H3N2 และสายพันธุ์ B 2 สายพันธุ์ย่อย คือ B/Victoria และ B/Yamagata โดยการตอบสนองต่อ ภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นภายใน 2 ถึง 3 สัปดาห์ หลังจาก ได้รับวัคซีน ระยะเวลาในการป้องกันต่อไวรัสในสายพันธุ์ เดียวกันหรือสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกันอาจแตกต่างกัน แต่ โดยทั่วไปจะอยู่ระหว่าง 6-12 เดือน

โดยเฉพาะในเรื่องความปลอดภัยของวัคซีน ไขหวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit ที่เป็นประเด็น หลักของการบรรยายในวันนี้ มี established safety profile ที่เทียบเคียงได้กับวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ แบบ Subunit ที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายมา เป็นเวลานาน 25-30 ปี ก่อนที่จะถูกลดความนิยมไป เนื่องจากการเข้ามาแทนที่ของวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิด 4 สายพันธุ์ โดยเฉพาะในระหว่างปี ค.ศ.1992 ถึงปี ค.ศ.2006 มีการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์แบบ Subunit มากกว่า 250 ล้านโดส แต่มีรายงานเกี่ยวกับ adverse

vaccine reactions เพียงแค่ 3,597 โดส หรือคิดเป็นแค่ 14.4 events ต่อหนึ่งล้านโดสเท่านั้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็น mild side effects^{2,3} และข้อดีที่สำคัญอย่างยิ่งของวัคซีน ไขหวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์แบบ Subunit คือมีความ ปลอดภัยมากสำหรับเด็ก⁴ ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรที่มีความ เสี่ยงสูงที่จะเป็นไขหวัดใหญ่ ขณะที่วัคซีนไขหวัดใหญ่ ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit ซึ่งมีมาตรฐานการผลิต เช่นเดียวกับวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ ก็มี safety profile ที่ค่อนข้างดี จากทั้งในแง่ประสบการณ์และข้อมูล ทางวิทยาศาสตร์ ดังนั้น ด้วยข้อมูลสนับสนุนทั้งด้าน ประสิทธิภาพและความปลอดภัย วัคซีนไขหวัดใหญ่ ชนิด 4 สายพันธุ์แบบ Subunit จึงเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจ สำหรับบุคลากรทางการแพทย์

Trivalent Influenza Vaccines have an established safety profile

TIVs have **more than 25-30 years** of experience supporting their **favourable safety profile**^{1,2}

- More than 250 million doses of TIVs were distributed between 1992 and 2006, with only 3597 reported adverse vaccine reactions, indicating a reporting rate of 14.4 events per million doses¹

Safety studies in at-risk populations (**children**) confirm the favourable safety profile of TIVs³

- A large population-based study in 128 679 children who received 221 484 distinct TIVs found no evidence of important medically attended events associated with paediatric use of TIVs³



References

1. Serge van de Witte, et al. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine*;36(40):6030-6038.
2. Giezenman KM, et al. Trivalent inactivated subunit influenza vaccine Influvac[®]: 25-Year experience of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2009;27(18):2414-7.
3. S.V. van de Witte, et al. Trivalent inactivated subunit influenza vaccine Influvac[®]: 30-year experience of safety and immunogenicity. *Trials Vaccinol* 2012;1:42-48.
4. France EK, et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(11):1031-6.