Update Vaccination

โดย

ศ พญ. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

เวียงจันทน์ 1 มีค 2018

Disclosures

- **Investigator of many vaccine trials: IMOJEV™, Rotarix™, influenza (Novartis), MMR (GSK), VZV (Green Cross), aP/TdaP (Bionet), HPV (MSD)**
- **Guest Lecturer of all the vaccine companies in several scientific meetings held by academic institutes in Thailand**

Vaccines in NIP of 10 ASEAN countries

National immunization programs of the 10 ASEAN countries.

	BCG	HBV	DTP	Polio	Hib	Measles	Rubella	JE	Rotavirus	PCV	HPV
Brunei Darussalam	√	√	√	√	√	√	√				√[a]
Cambodia	√	√	√	√	√	√	√			√	
Indonesia	√	√	√	√	√	√					
Laos PDR	√	√	√	√	√	√	√	√[b]		√	√
Malaysia	√	√	√	√	√	√	√	√[b]			√[c]
Myanmar	√	√	√	√	√	√	√[d]				
Philippines	√	√	√	√	√	√	√		√[b]	√	
Singapore	√	√	√	√	√	√	√			√	√[e]
Thailand	√	√	√	√	X	√	√	√	X	X	√
Vietnam	√	√	√	√	√	√	√[f]	√[b]			

√ 0nly grade 5 girls

Vaccine 2016;34:1233-40. Report on: "The 1stWorkshop on National Immunization Programs and Vaccine Coverage in ASEAN Countries, April 30, 2015, Pattaya, Thailand

Immunization in Thai Children
เรามีสองมาตรฐาน

	Public	Private
Birth	BCG, HBV	BCG, HBV
	-----(1 M HBV for HBsAg+ mother only)----	
2, 4 M	DTP-HB, OPV/IPV	DTaP-IPV-Hib-HBV, PCV1, Rota
6 M	DTP-HB, OPV	DTaP-IPV-Hib-HBV, PCV,(Rota)
	Influenza x2	Influenza x2
9-12 M	MMR1	Live JE1
12-18 M	Live JE1	MMR1 or MMRV1 at 12 M
		VZV1, HAVx2, PCV
18 M	DTP, OPV	DTaP-IPV-Hib, Live JE2
2 ½-4 Y	MMR2, Live JE2	MMR2, VZV2 (or MMRV2)
4-6 Y	DTP, OPV	Tdap-IPV
10-12 Y	dT, HPVx2 (ป.5)	Tdap-IPV, HPVx2
6M – 18Y	Influenza yearly to 2 yo	Influenza yearly up to adolescents

สีแดง=วัคซีนที่ผู้ปกครองต้องจ่ายเอง

Update issues in 2018

- New vaccine out of EPI: Influenza, HPV, Rota, VZV, HAV
- Moving from OPV to IPV to end polio
- Measles elimination
- Other EPI vaccine: JE, Hib, PCV
- FAQ
- Newly available vaccine: Dengue

New vaccine out of EPI: Influenza, HPV, Rota, VZV, HAV

The Japanese Experiences With Influenza Vaccination In Schoolchildren

Vaccination Program start in 1962, mandate in 1977, allow to refuse in 1987, and D'C the program in 1994

Reichert TA.NEJM 2001;344:889-96

วัคซีนไข้หวัดใหญ่
กลุ่มเป้าหมายโดยกระทรวงสาธารณสุข

- บุคลากรทางการแพทย์ และเจ้าหน้าที่กำจัดสัตว์ปีก
- หญิงมีครรภ์ อายุครรภ์ 4 เดือนขึ้นไป
- น้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัม
- ผู้พิการทางสมองช่วยเหลือตัวเองไม่ได้
- ผู้ที่มีโรคเรื้อรัง คือ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หอบหืด โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคไตวายเรื้อรัง มะเร็งที่กำลังรับเคมีบำบัด เบาหวาน ธาลัสซีเมีย และภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมทั้งผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการ
- บุคคลอายุ 65 ปี ขึ้นไป และเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 2 ปี

การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ ช่วงไตรมาสสุดท้าย ช่วยป้องกันความเจ็บป่วยในทารกด้วย

Reduced febrile respiratory illness in mothers and infants and associated with higher birth weight and lower SGA during the influenza season (N=340)

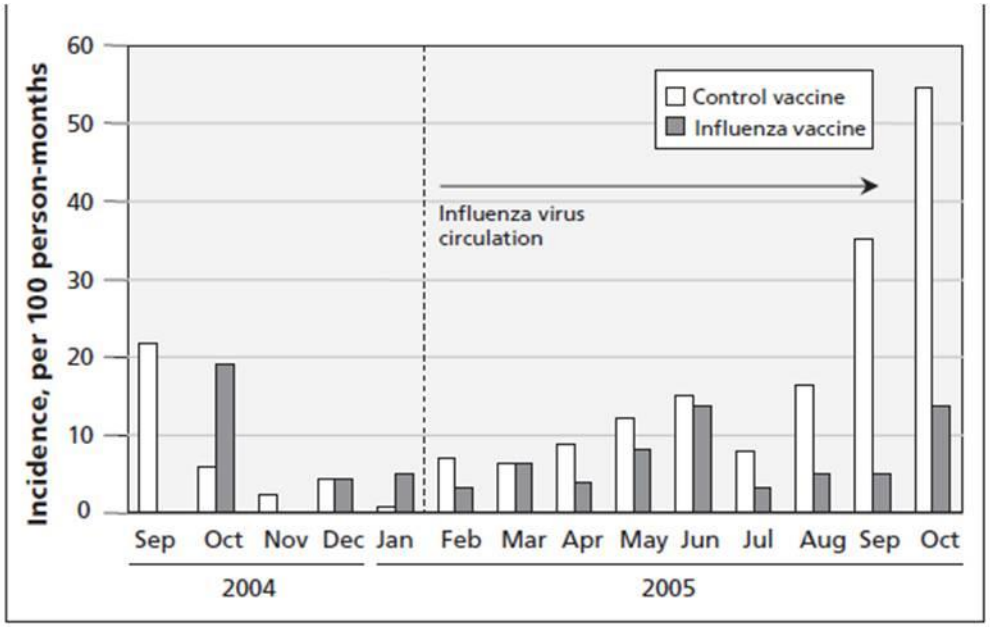
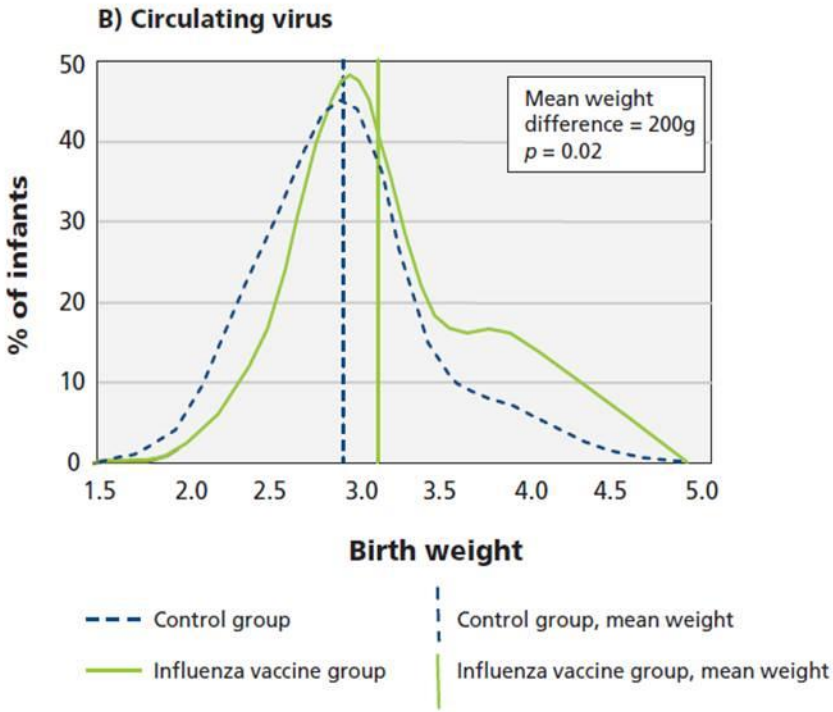
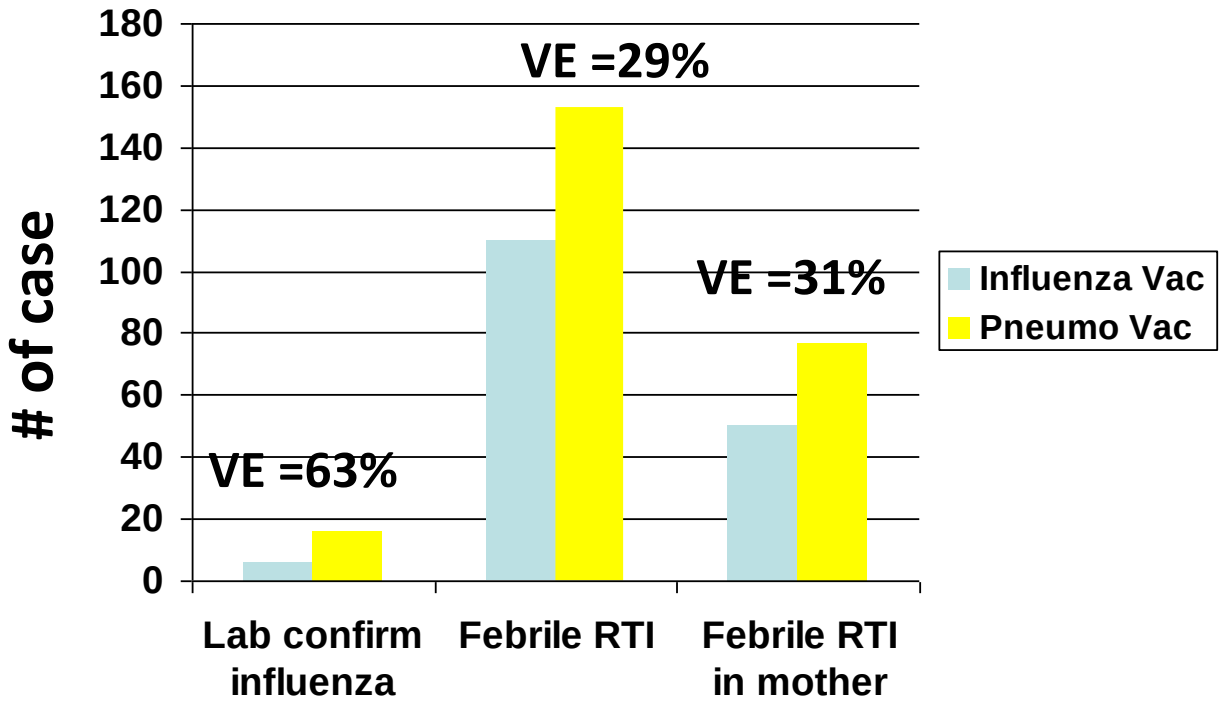


Figure 2: Incidence of respiratory illness with fever greater than 38°C among mothers and infants combined, and influenza virus before and after January 2005.



Steinhoff MC. CMAJ 2012. DOI:10.1503/cmaj.110754

Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants



N = 340

Preg 3rd trimester

Infant < 6mo

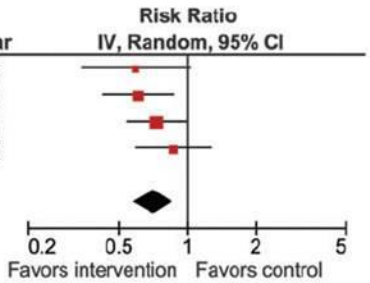
Zaman K, et al. N Engl J Med. 2008;359:1555-64.

Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients

A

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Intervention Total	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Potter 1997	-0.5235	0.2815	490	569	11.6%	0.59 [.34, 1.03]	1997
Carman 2000	-0.4969	0.1874	749	688	26.2%	0.61 [.42, .88]	2000
Hayward 2006	-0.314	0.1554	1249	1323	38.1%	0.73 [.54, .99]	2006
Lemaitre 2009	-0.1424	0.1952	1722	1678	24.1%	0.87 [.59, 1.27]	2009
Total (95% CI)			4210	4258	100.0%	0.71 [.59, .85]	

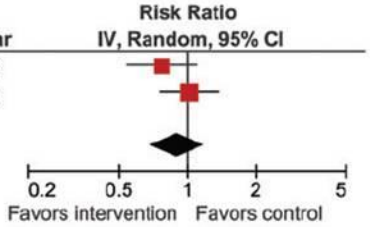
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.18$, df = 3 ($P = .54$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 3.60$ ($P = .0003$)



B

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Intervention Total	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Hayward 2006	-0.2583	0.1852	1249	1323	43.3%	0.77 [.54, 1.11]	2006
Lemaitre 2009	0.0219	0.154	1722	1678	56.7%	1.02 [.76, 1.38]	2009
Total (95% CI)			2971	3001	100.0%	0.91 [.69, 1.19]	

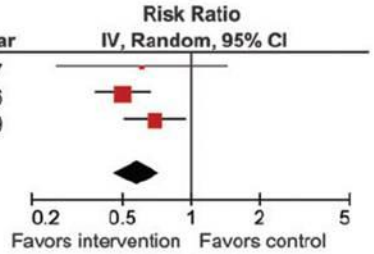
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 1.35$, df = 1 ($P = .24$); $I^2 = 26\%$
Test for overall effect: $Z = .72$ ($P = .47$)



C

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Intervention Total	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Potter 1997	-0.4972	0.4432	490	569	6.6%	0.61 [.26, 1.45]	1997
Hayward 2006	-0.6904	0.1424	1249	1323	51.2%	0.50 [.38, .66]	2006
Lemaitre 2009	-0.366	0.1606	1722	1678	42.2%	0.69 [.51, .95]	2009
Total (95% CI)			3461	3570	100.0%	0.58 [.46, .73]	

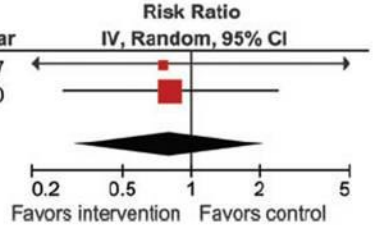
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 2.30$, df = 2 ($P = .32$); $I^2 = 13\%$
Test for overall effect: $Z = 4.68$ ($P < .00001$)



D

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Intervention Total	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Potter 1997	-0.2802	1.0229	118	107	22.9%	0.76 [.10, 5.61]	1997
Carman 2000	-0.2096	0.5571	258	269	77.1%	0.81 [.27, 2.42]	2000
Total (95% CI)			376	376	100.0%	.80 [.31, 2.08]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.00$, df = 1 ($P = .95$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = .46$ ($P = .64$)



A, All-cause mortality.

B, All-cause hospitalization.

C, Influenza-like illness.

D, Laboratory-confirmed influenza A or B.

Ahmed F. CID 2014;58:50-7.

Influenza vaccine strain 2017-2018

The <u>2018 Southern hemisphere:</u>

- **an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;**
- **an A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus; and**
- **a B/Phuket/3073/2013-like virus.**
- **Quadrivalent vaccines contain addition of B/Brisbane/60/2008-like virus.**

The 2017-2018 northern hemisphere (เหมือน southern 2017):

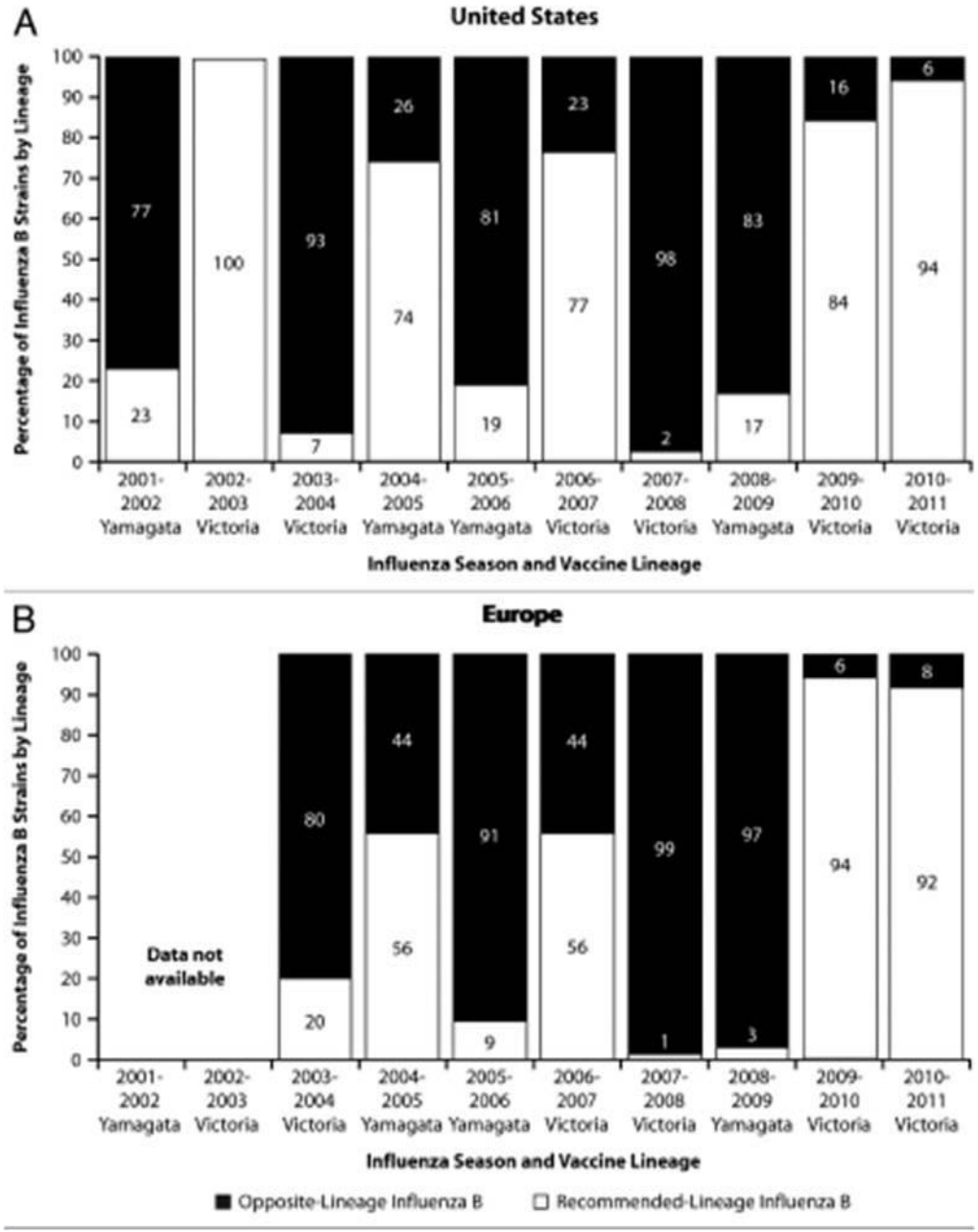
- an A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;

- an A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus; and

- a B/Brisbane/60/2008-like virus.

Quadrivalent add a B/Phuket/3073/2013-like virus

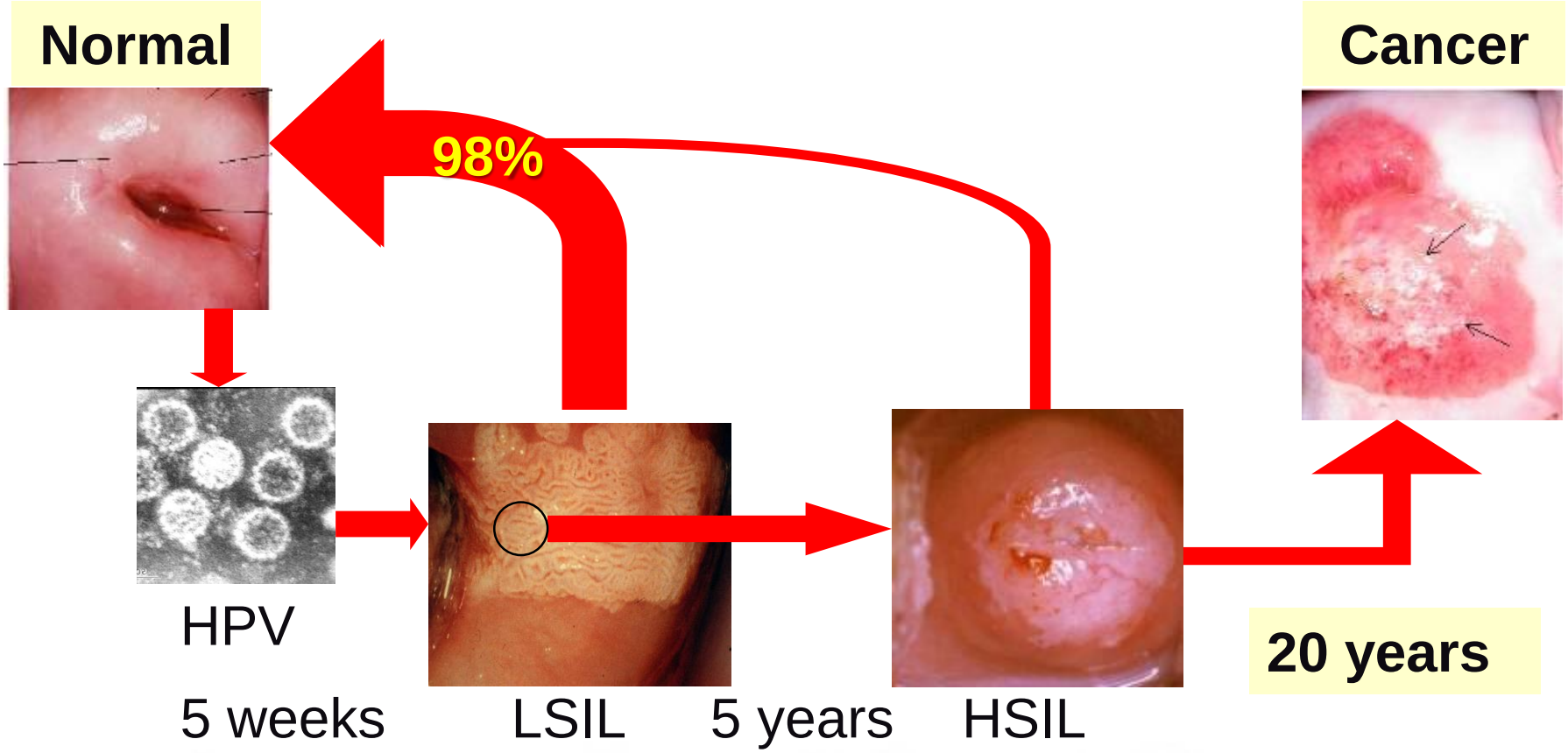
The rationale for quadrivalent influenza vaccines.

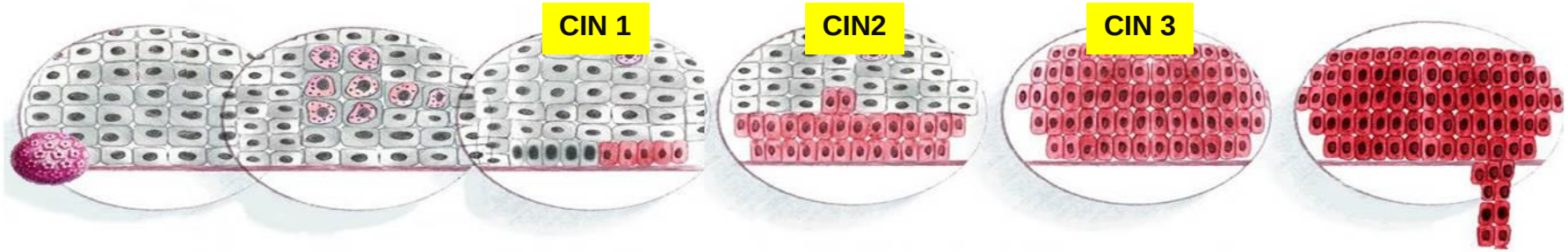


Influenza B circulation by lineage: US and European data for 2001 to 2011. Data were obtained as reported for Figure 1. US data are represented in panel A (A) and European data are represented in panel B (B). The influenza B lineage (Victoria or Yamagata) recommended for inclusion in the trivalent vaccine is shown on the x-axis for each season. EU data regarding the proportion of B viruses by lineage were not available for the 2001–2002 and 2002–2003 influenza seasons.

Ambrose CS. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2012;8:81-8.

การพัฒนาของมะเร็งปากมดลูก หลังติดเชื้อ HPV

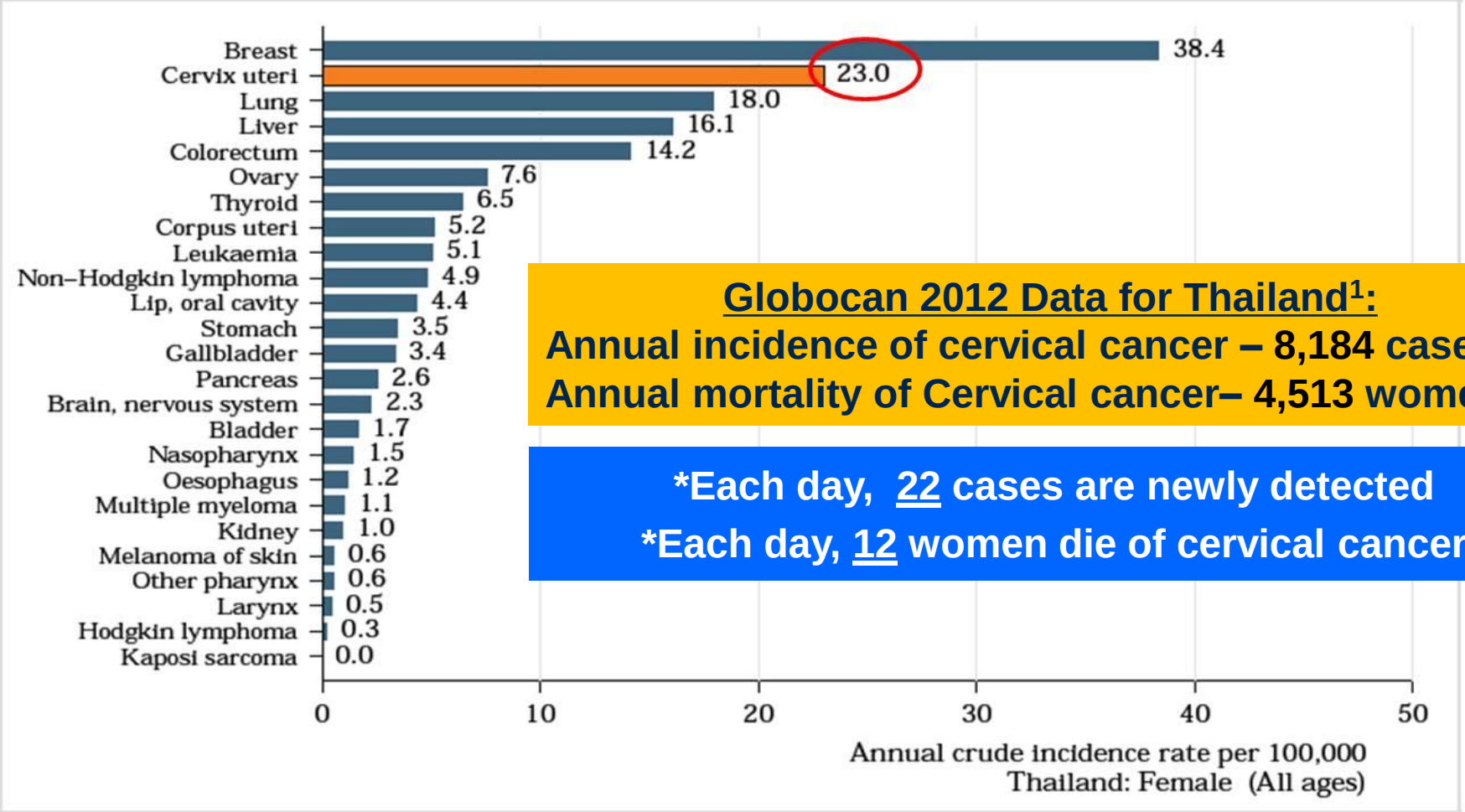




LSIL/HSIL: Low-grade/High-grade squamous intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia

Cervical Cancer is the second most common cancer in women in Thailand

Figure 4: Incidence of cervical cancer compared to other cancers in women of all ages in Thailand (estimations for 2012)



Globocan 2012 Data for Thailand[1]:

Annual incidence of cervical cancer – 8,184 cases

Annual mortality of Cervical cancer– 4,513 women

***Each day, 22 cases are newly detected**

***Each day, 12 women die of cervical cancer**

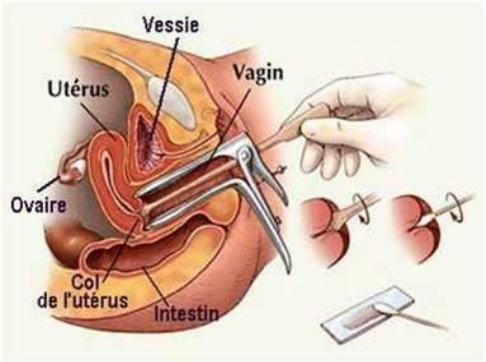
Cancer of the colorectum: Includes anal cancer (C21).
Kaposi Sarcoma: Includes B21.0 (HIV disease resulting in Kaposi sarcoma).
Non-Hodgkin lymphoma: Includes HIV disease resulting in malignant neoplasms (B21).

Data sources:

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 15/01/2014.

For specific estimation methodology refer to http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx

การป้องกันมะเร็งปากมดลูก

Primary prevention ไม่ให้มีการติดเชื้อ	Secondary prevention ไม่ปล่อยให้เซลล์ผิดปรกติเป็นมะเร็ง
Abstinence	**- Pap smear** **- Visual inspection with acetic acid (VIA)** **- HPV DNA**
Vaccine	

การป้องกันมะเร็งปากมดลูก

วิธีที่ 1 หลีกเลี่ยง

- การมีเพศสัมพันธ์
- การมีกิ๊ก คู่นอนหลายคน
- เพศสัมพันธ์ขณะอายุน้อย
- การสูบบุหรี่

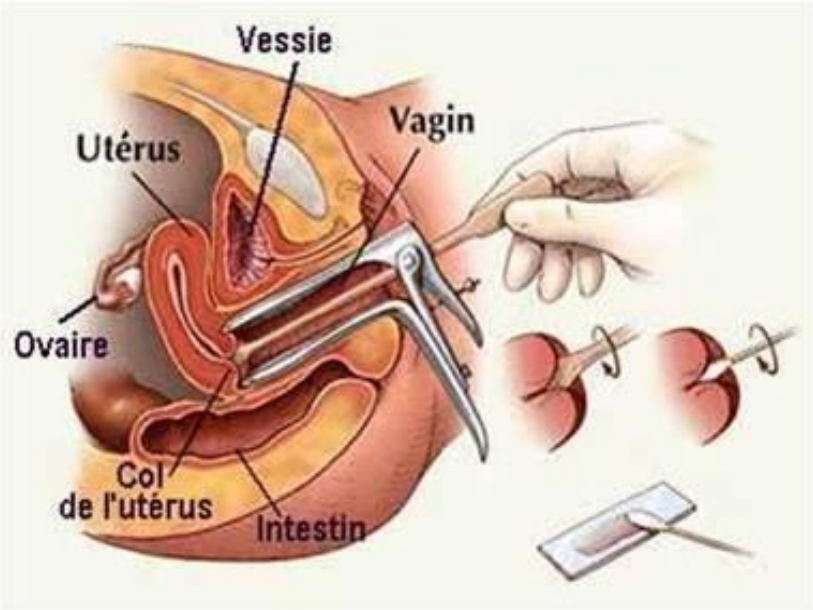
ถุงยางป้องกันการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์และการตั้งครรภ์ได้ดี

แต่ป้องกัน HPV ไม่ได้ทั้งหมด

การป้องกันมะเร็งปากมดลูก

วิธีที่ 2 ตรวจคัดกรองมะเร็งเป็นประจำ ด้วย PAP smear (cytology)

- เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ปากมดลูก
- ตรวจตั้งแต่ยังไม่เป็นโรค ถ้าพบความผิดปรกติต้องรีบจัดการก่อนจะกลายเป็นมะเร็ง
- ต้องตรวจเป็นประจำ



- แนะนำตรวจเมื่ออายุ 20 ปีขึ้นไป หากปรกติ ให้ตรวจทุก 3 ปี
- สำหรับอายุ 30-65 ปีให้ตรวจ HPV และ PAP หากปรกติ ให้ตรวจทุก 5 ปี

การป้องกันมะเร็งปากมดลูก

3. ฉีดวัคซีน HPV เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก

- เป็นมาตรการที่ดีที่สุด โดยเฉพาะเมื่อมีอัตราการคัดกรองต่ำ
- อายุที่เหมาะสมสำหรับการฉีดวัคซีนคือ ก่อนมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก

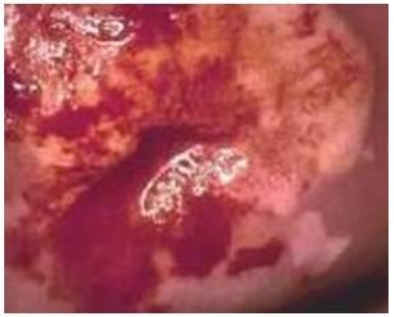
วิธีป้องกันมะเร็งปากมดลูกในระยะต่าง ๆ

	ระยะเวลาหลายเดือน		ระยะเวลาหลายปี	

Normal cervix/ Sub-clinical HPV infection[1]

Low grade squamous intraepithelial lesion (ASCUS/LSIL)

CIN 1[2] CIN 2[2]



High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

CIN 3[3] ICC[3]

ป้องกันด่านแรก
ฉีดวัคซีนHPV
ป้องกันการ
ติดเชื้อ
หรือไม่มี
เพศสัมพันธ์

Cervical screening
(VIA, Pap smear, HPV testing):
ป้องกันด่านที่สอง เกิดรอยโรคแล้ว

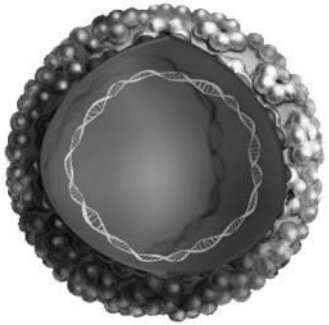
Treatment

Treatment

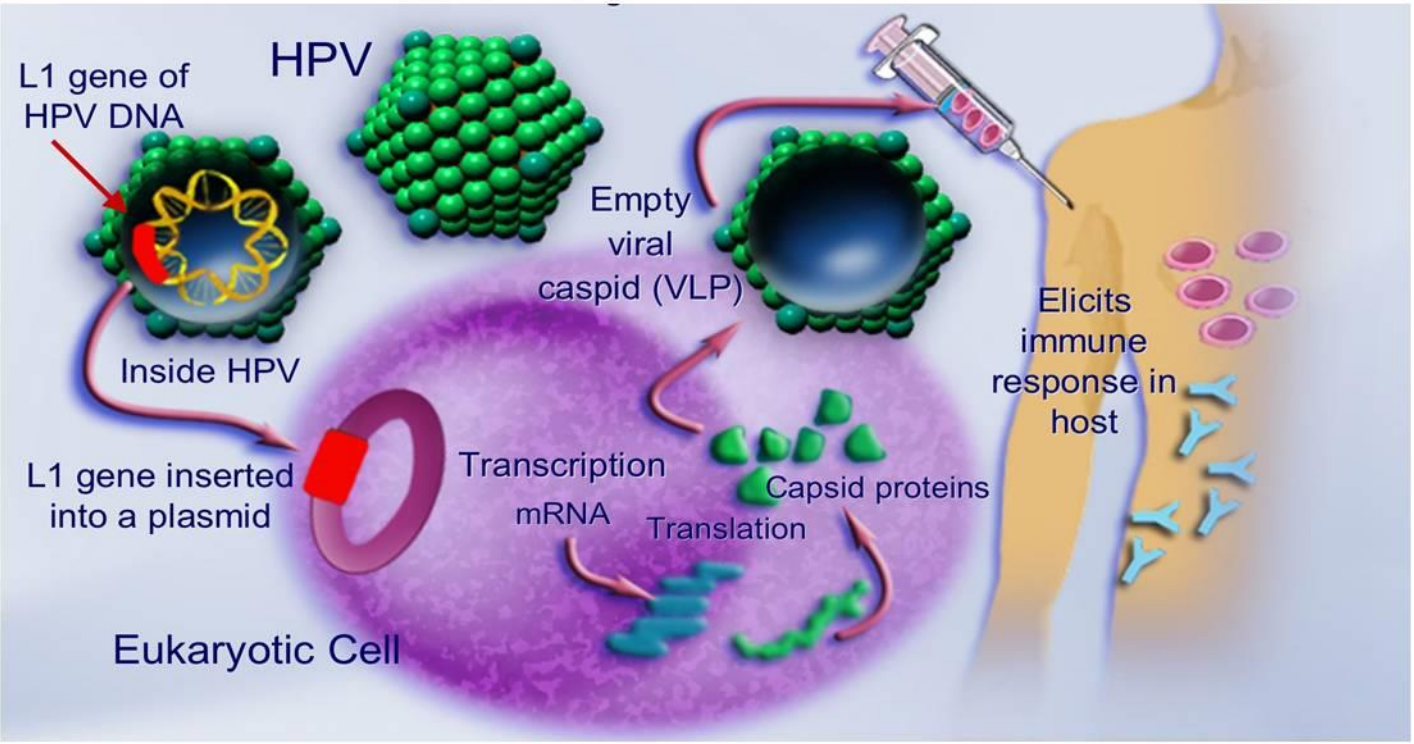
1. Image used with permission from Professor Achim Schneider; 2. Image used with permission from Professor Muhieddine Seoud; 3. GSK Image Library

วัคซีน HPV เป็นการสังเคราะห์เลียนแบบโครงสร้างเฉพาะส่วนเปลือกหุ้มของเชื้อ โดยไม่มีสายพันธุกรรม (DNA) จึงไม่สามารถทำให้เกิดโรคได้

ไวรัสเอชพีวีมองจากภายนอก

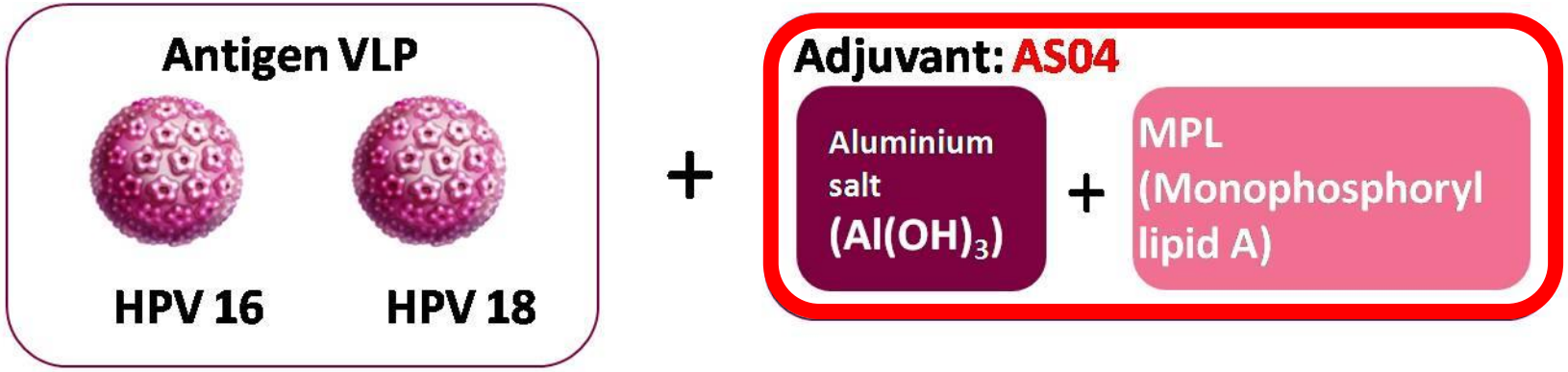


ไวรัสเอชพีวีมองดูภายใน

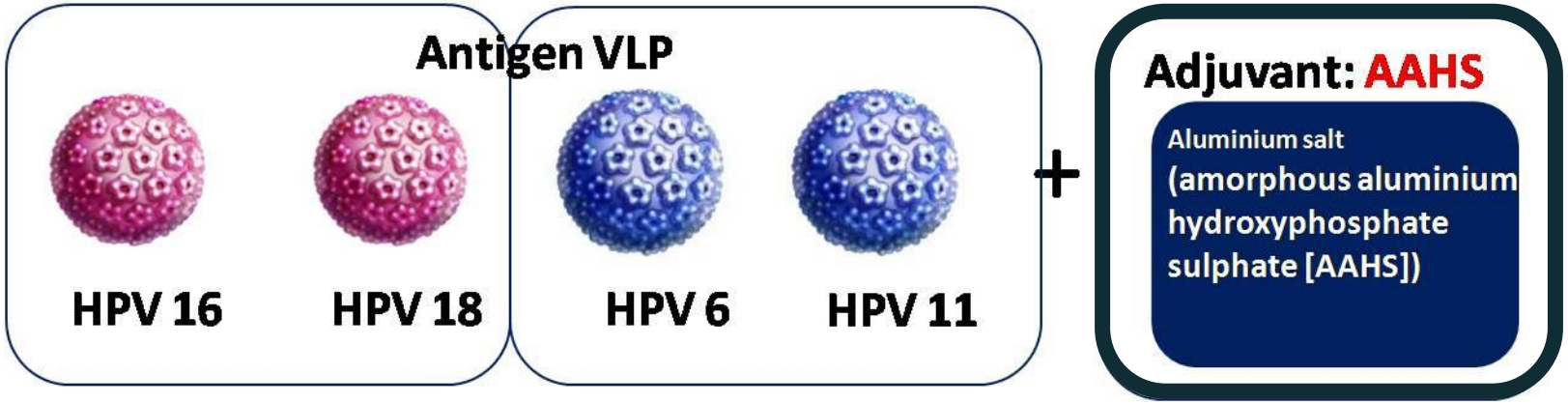


วัคซีน 2vHPV ป้องกันมะเร็งจาก 16/18 (70%) 4vHPV ป้องกันทั้งมะเร็งจาก 16/18 (70%) และหูดจาก 6,11 (90%)

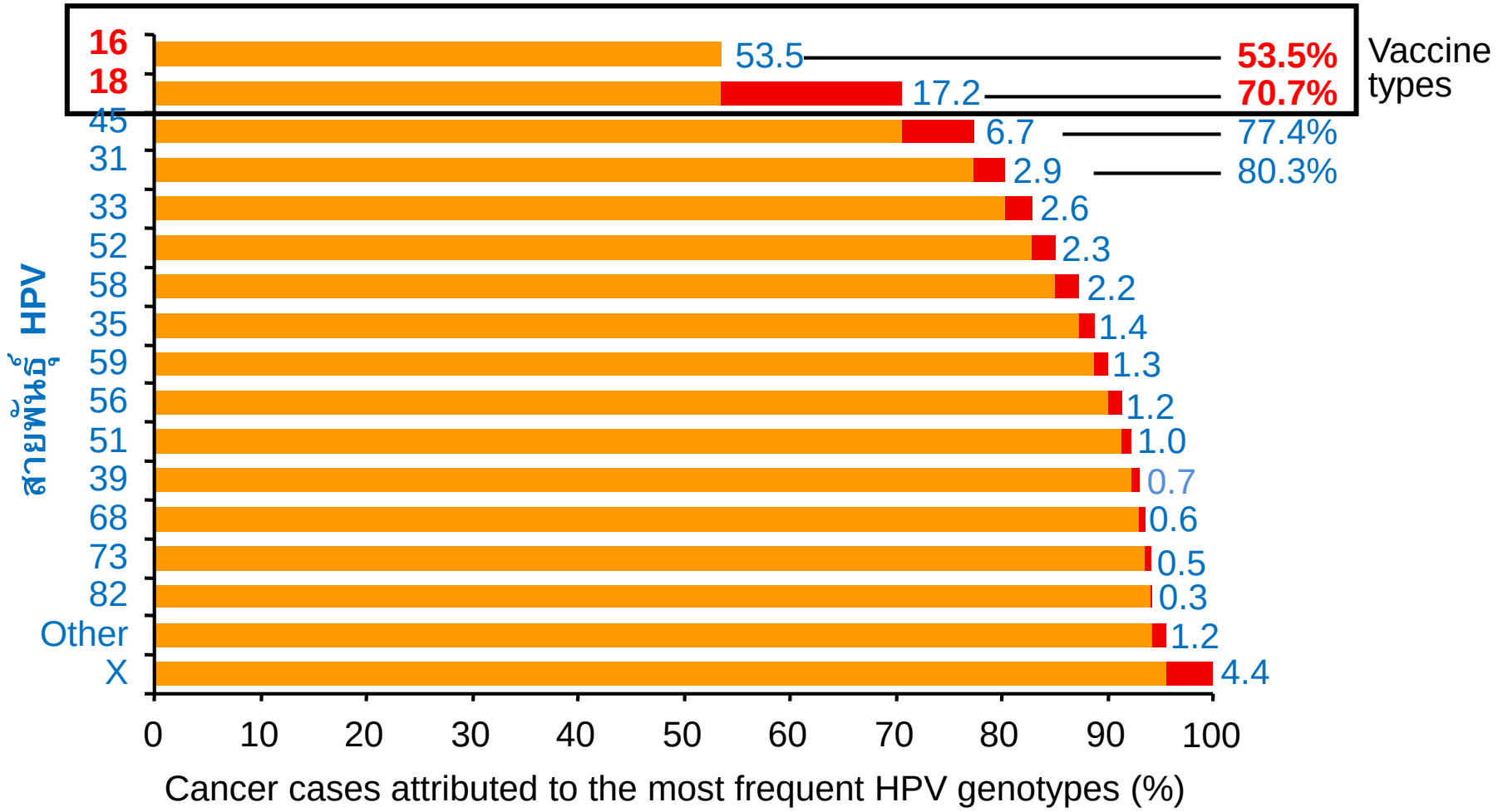
Bivalent AS04 HPV vaccine (produce by Baculovirus)



Quadrivalent HPV vaccine (produced by yeast)



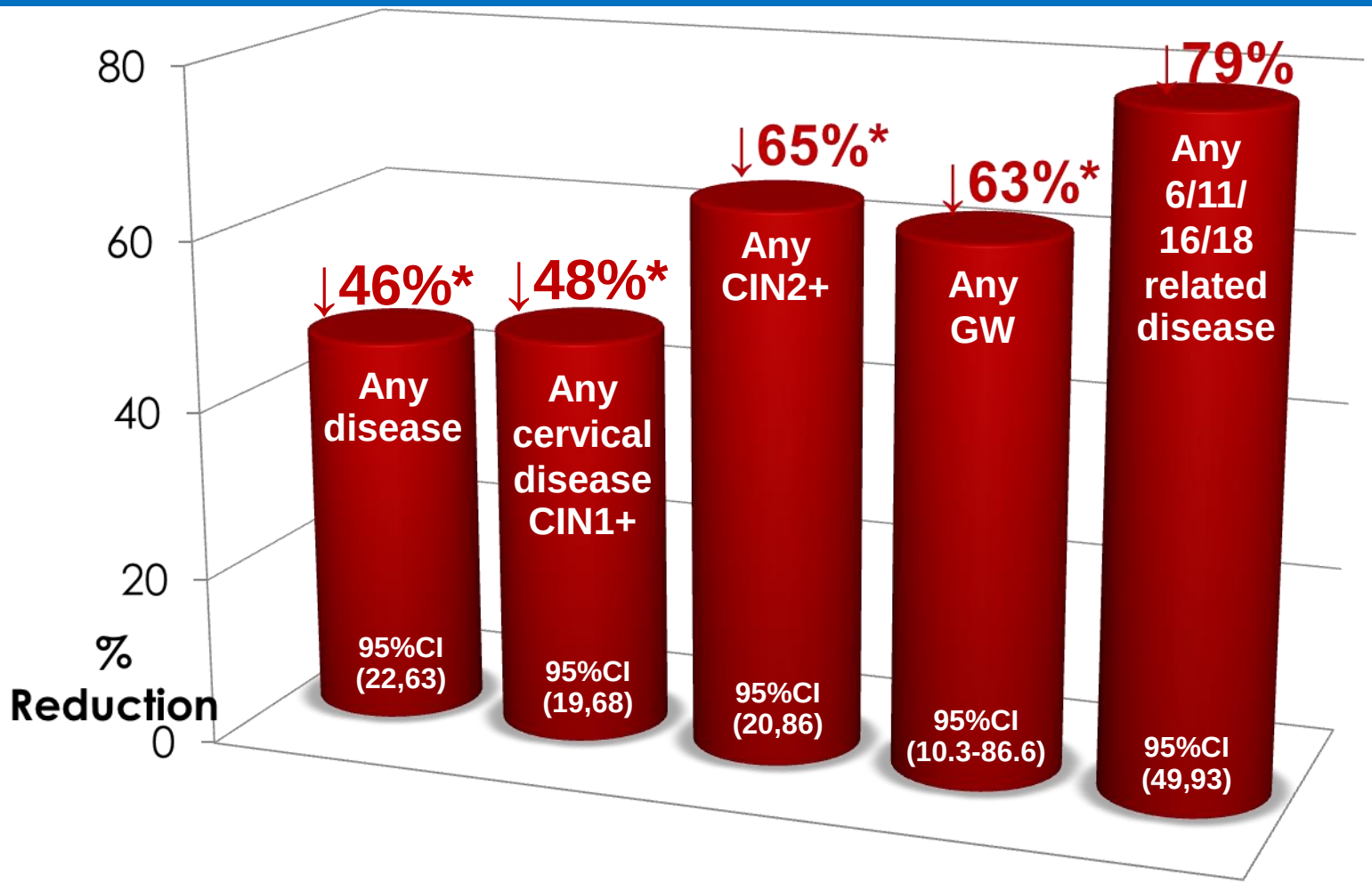
ความสามารถของ HPV ในการก่อมะเร็ง แต่ละสายพันธุ์ไม่เท่ากัน



HPV กลุ่มเสี่ยงต่ำต่อมะเร็งประกอบด้วยสายพันธุ์ 6, 11, 42, 43, 44

Muñoz N et al. Int J Cancer 2004; 111: 278–85

Impact of Gardasil on the Incidence of New HPV Disease After Treatment for Cervical Disease
คนที่เคยมี abnormal cyto/histo ก็ยังได้ประโยชน์

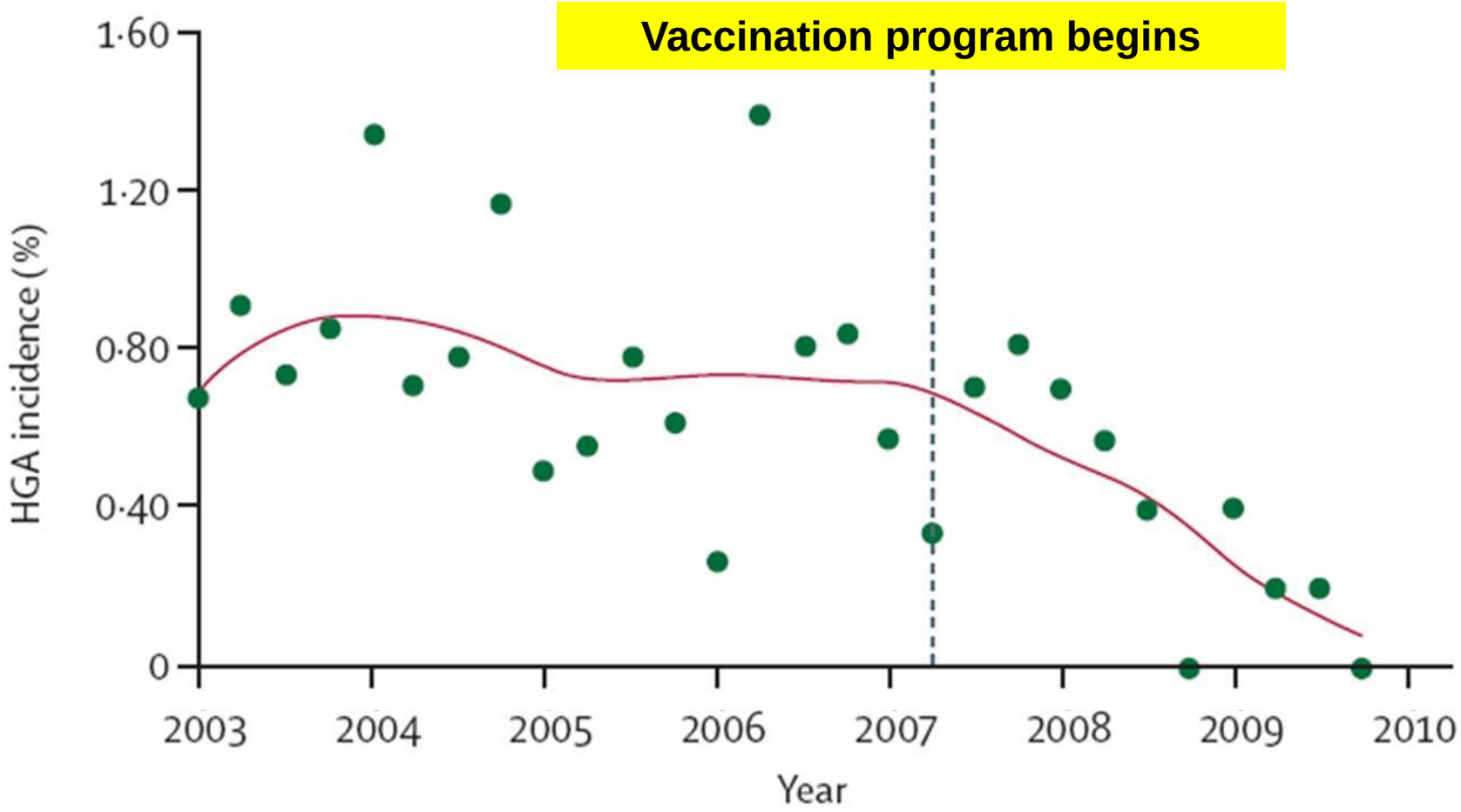


*** Irrespective of HPV type**

BMJ 2012 ;344: e1401

การลดลงของ CIN2+ และ AIS ในผู้หญิงต่ำกว่า 18 ปี ในออสเตรเลีย

Trends in HG-CIN in women < 18 yr of age in Victoria, Australia, before and after introduction of GARDASIL® *



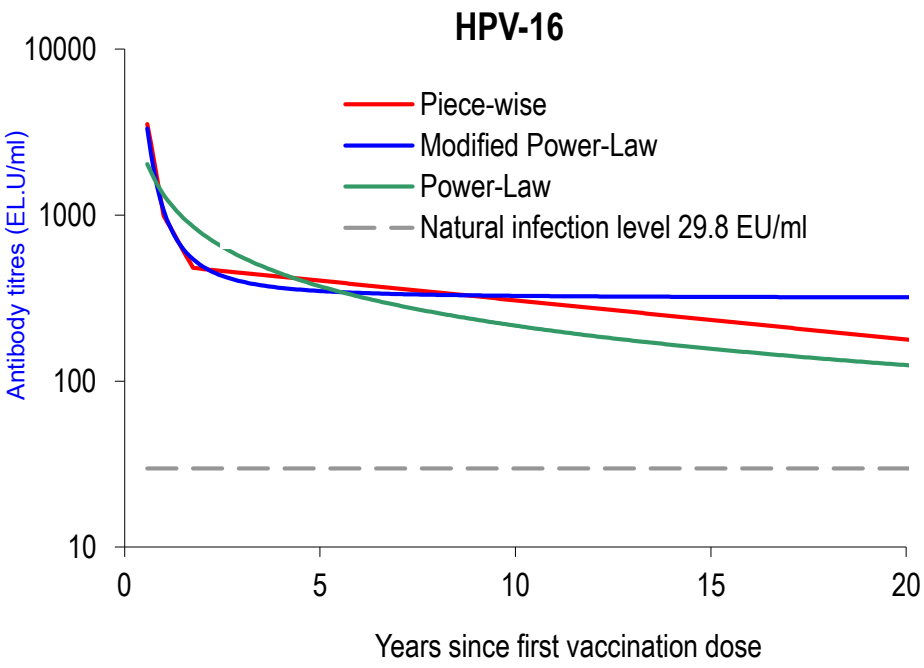
*** Green dots represent the number of new diagnoses within a 3-month period per 100 women tested. Red line represents Lowess smoothing trend.**

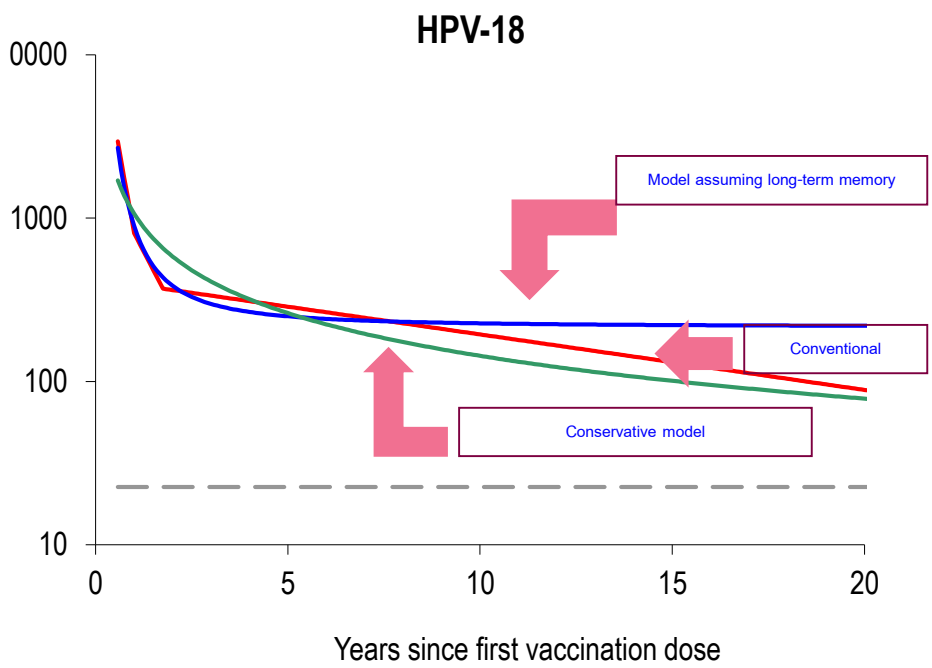
HG-CIN = CIN 2+ & AIS

Brotherton JM, et al. Lancet,2011;377:2085-92

Bivalent HPV vaccine: ระยะเวลาของภูมิคุ้มกันตามการคำนวณทางคณิตศาสตร์

อย่างน้อย 20-50 ปี





ยังไม่มีคำแนะนำเรื่องการฉีดกระตุ้น

As presented by Dr Roteli-Martins. AOGIN 2010; Session 0-6.3 Oral presentation.

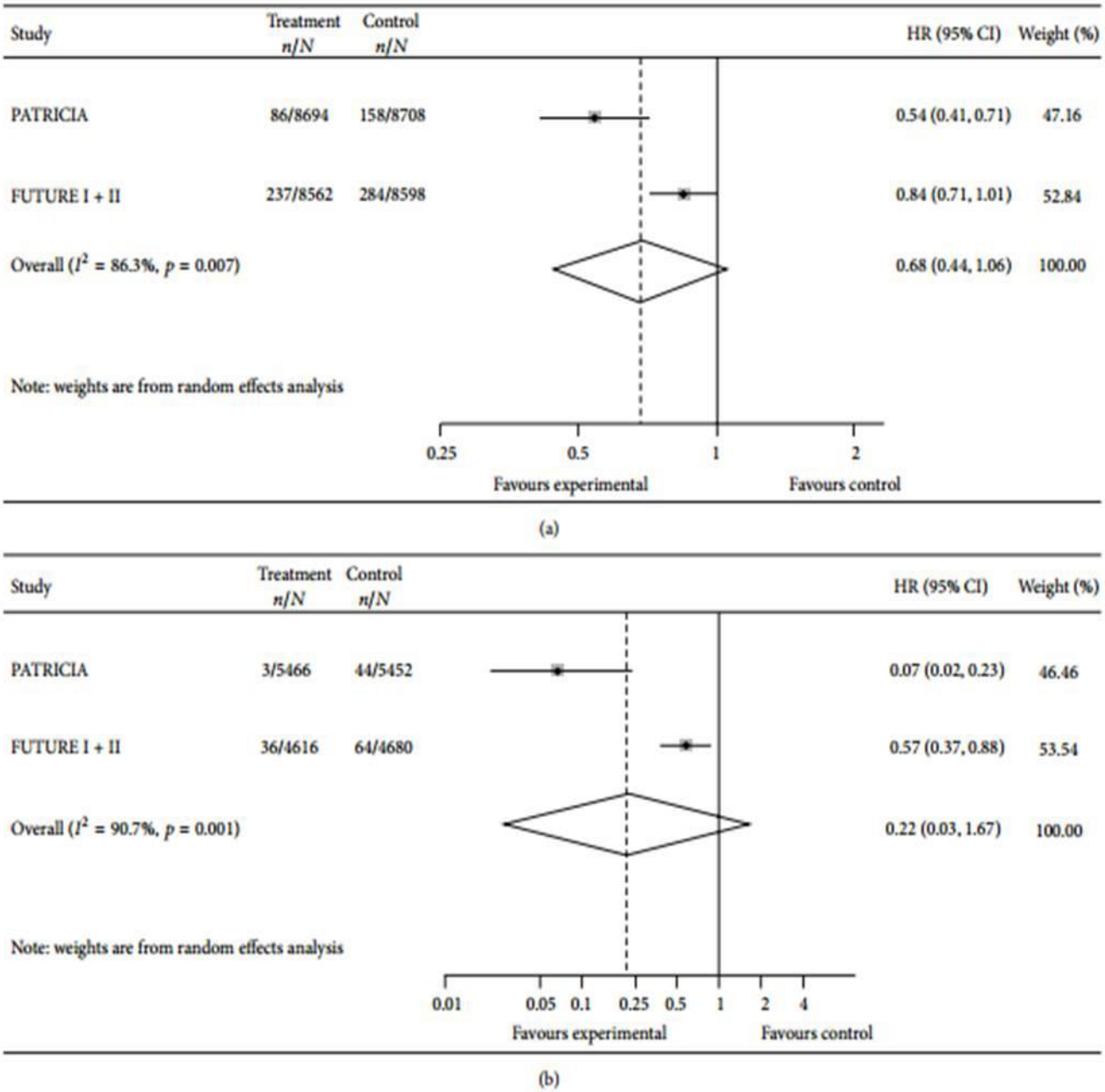


Figure 3: Vaccine efficacy against CIN3+ lesions, in total vaccine (a) and total vaccine naïve cohort (b), any HPV type.

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของทั้ง 2vHPV 4vHPV

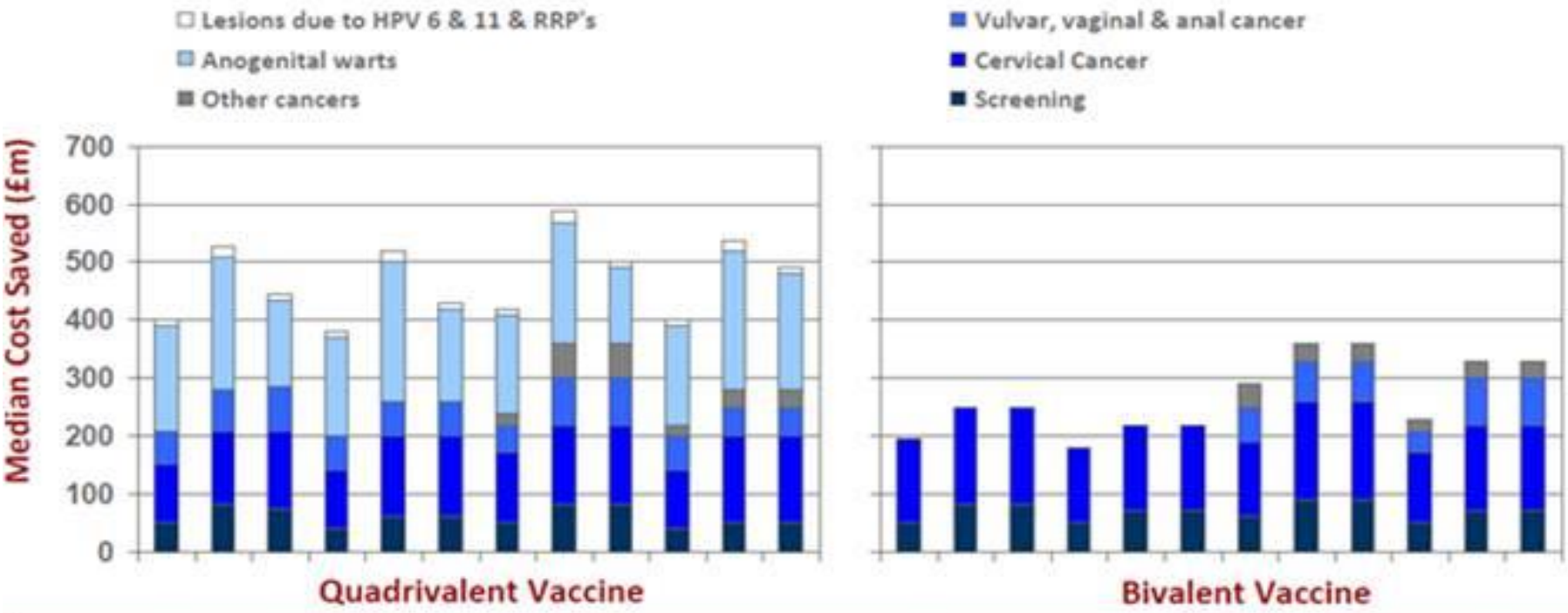
HPV2 had better efficacy against any CIN3+ lesions

A Systematic Review of Available Evidence: Efficacy of the Two Vaccines against HPV

Mario SD. Journal of Immunology Research 2015, Article ID 435141

ความคุ้มค่าของ 4vHPV สูงขึ้นเพราะป้องกันหูด With the protection of Genital Warts Gardasil provide superior cost effectiveness[1]

Discounted healthcare costs and QALYs saved over 97 years (2012–2109) of a quadrivalent or bivalent HPV vaccination in the different scenarios



QHPV vaccine is more cost saving than BHPV vaccine in all 12 scenarios considered

"This followed an updated cost effectiveness analysis of HPV vaccines that has been carried out by the Health Protection Agency……The aim of the procurement process is to measure the merits of the available vaccines, promote competition and achieve value for money for the health service."
Professor D M SALISBURY CB FRCP FRCPCH FFPHM Director of Immunisation

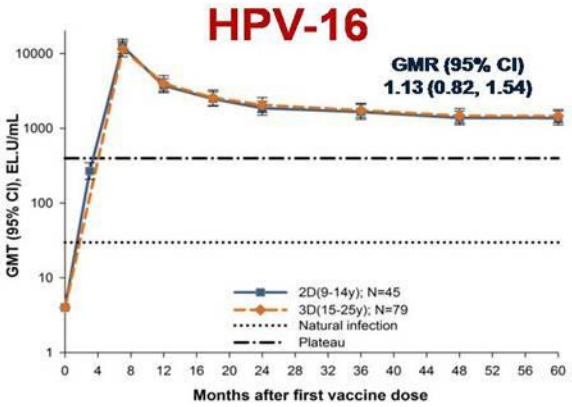
1.Jit et al, Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model BMJ 2011;343:d5775

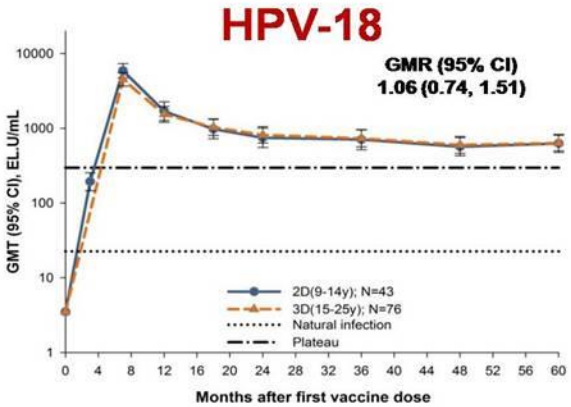
เด็กวัยรุ่นใช้ 2 โด๊สได้ การศึกษา 4vHPV และ 2vHPV

	GMT Ratio	
4v HPV	Type 16	Type 18
Girls 9-13 (2 dose) vs Girls 9-13 (3 dose)	0.95 (0.73-1.23)	0.68 (0.54-0.85)
Girls 9-13(2 dose) vs Women 16-26 (3 dose)	2.07 (1.62-2.65)	1.76 (1.41-2.19)

Dobson SR. JAMA. 2013 May 1;309(17):1793-802.

2vHPV





เด็กวัยรุ่น<14 ปีใช้ 2 โด๊ส 2vHPV ให้ภูมิคุ้มกันเท่ากับ 3 โด๊สใน >14 ปี

Romanowski, et al. Hum Vaccin Immunother 2014;10:1155–65 and Romanowski, et al Abstract, ESPID 2014, Dublin, Ireland

ภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีนในเด็กอายุ 9-14 ปี เมื่อฉีด 2 เข็ม ไม่แตกต่างจากการฉีด 3 เข็มในผู้ที่อายุ 15 ปีขึ้นไป

WHO แนะนำตารางการฉีดวัคซีนทั้งสองชนิด

อายุ 9-14 ปี : ฉีดเดือนที่ 0, 6* (2 เข็ม)

อายุ ≥15 ปี : ฉีดเดือนที่ 0, 1, 6 (3 เข็ม)

*ห้ามทิ้งช่วงโด๊สที่ 1และ 2 น้อยกว่า 6 เดือน

*ห้ามใช้ 2 โด๊สใน immunocompromised host, HIV

Those who can pay will go for 9HPV

2vHPV

2vHPV Serotype

- 6
- 11

4vHPV

4vHPV Serotype

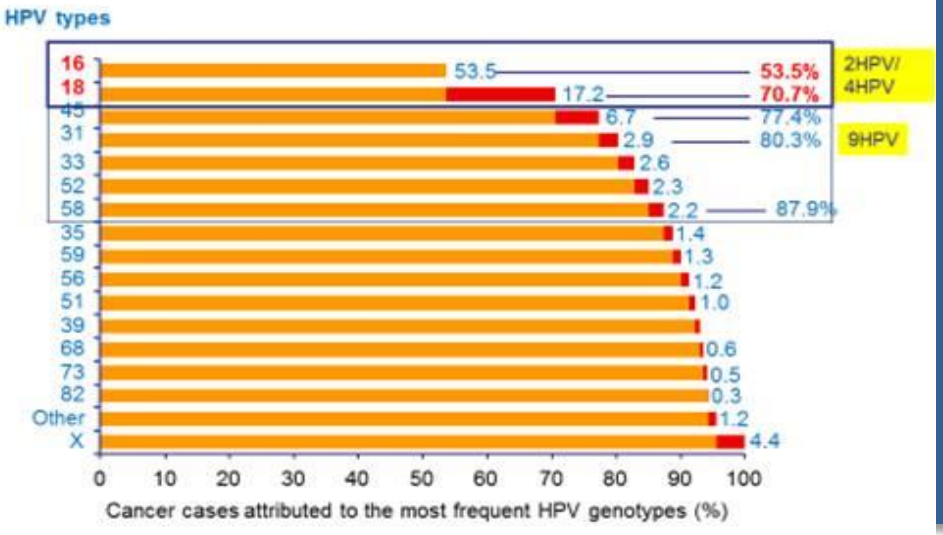
- 6
- 11
- 16
- 18

9vHPV

Increased 15% Coverage

9vHPV Serotype

- 6
- 11
- 16
- 18
- 31
- 33
- 45
- 52
- 58



Muñoz N et al. Int J Cancer 2004; 111: 278–85

ความปลอดภัย
ของวัคซีน HPV

การฉีดวัคซีนในวัยรุ่นอาจทำให้เกิดอุปทานหมู่ (Mass Psychogenic Response)

- เมื่อ 7 พค 2551, มีนักเรียนหญิง 720 คน (อายุ 12-17 ปี) ได้รับวัคซีน HPV ที่ เมือง เมลเบอร์น
  - 2 ชม หลังฉีด, 26 รายมีอาการป่วย : เวียนศรีษะ, หน้ามืด เป็นลม, มีอาการทางระบบประสาท (อ่อนแรง, พูดไม่ได้)
  - การตรวจเพิ่มเติม ไม่พบความผิดปกติใด และฟื้นตัวได้อย่างรวดเร็ว
  - 3 ใน 4 ราย ที่ถูกส่งตัวโดยรถพยาบาล ได้รับวัคซีนเข็มต่อมาโดยไม่มีอาการใด (อีก 1 ราย ปฏิเสธไม่รับวัคซีน)

Buttery JP. MJA2008;189:261-2.

Mass psychogenic responses in adolescents receiving HPV: The psychological reactions that can spread fast *Do not underestimate the effects, it disrupted the HPV program in Japan*

Many student girls fainted after receiving HPV vaccine at school: Phisanulok

World Health Organization

WHO ยืนยันความปลอดภัยที่ญี่ปุ่น

GACVS Safety update on HPV Vaccines
Geneva, 13 June 2013

Finally, cases of complex regional pain syndrome (CPRS) were reported from Japan where over 8 million doses of HPV vaccines have been distributed. CPRS is a painful condition that emerges in a limb usually following trauma. Cases have been reported following injury or surgical procedures. It remains of unknown etiology and may occur in the absence of any documented injury. CPRS following HPV vaccines has received media attention in Japan with 5 reported cases most of which seem not compatible with typical CPRS cases. Review by an expert advisory committee could not ascertain a causal relationship to vaccination given lack of sufficient case information and in many cases could not reach a definitive diagnosis. While these are under investigation, Japan has continued to provide HPV vaccine in their national program.

อาการ CPRS น่าจะอธิบายได้เป็นส่วนใหญ่ แต่บางรายหาเหตุไม่พบ และไม่มีหลักฐานว่าเกี่ยวกับวัคซีน แต่กลุ่มต่อต้านวัคซีน ยังไม่ยอมหยุด แม้จะสรุปข้อมูลแล้ว

ใครควรฉีดวัคซีน HPV

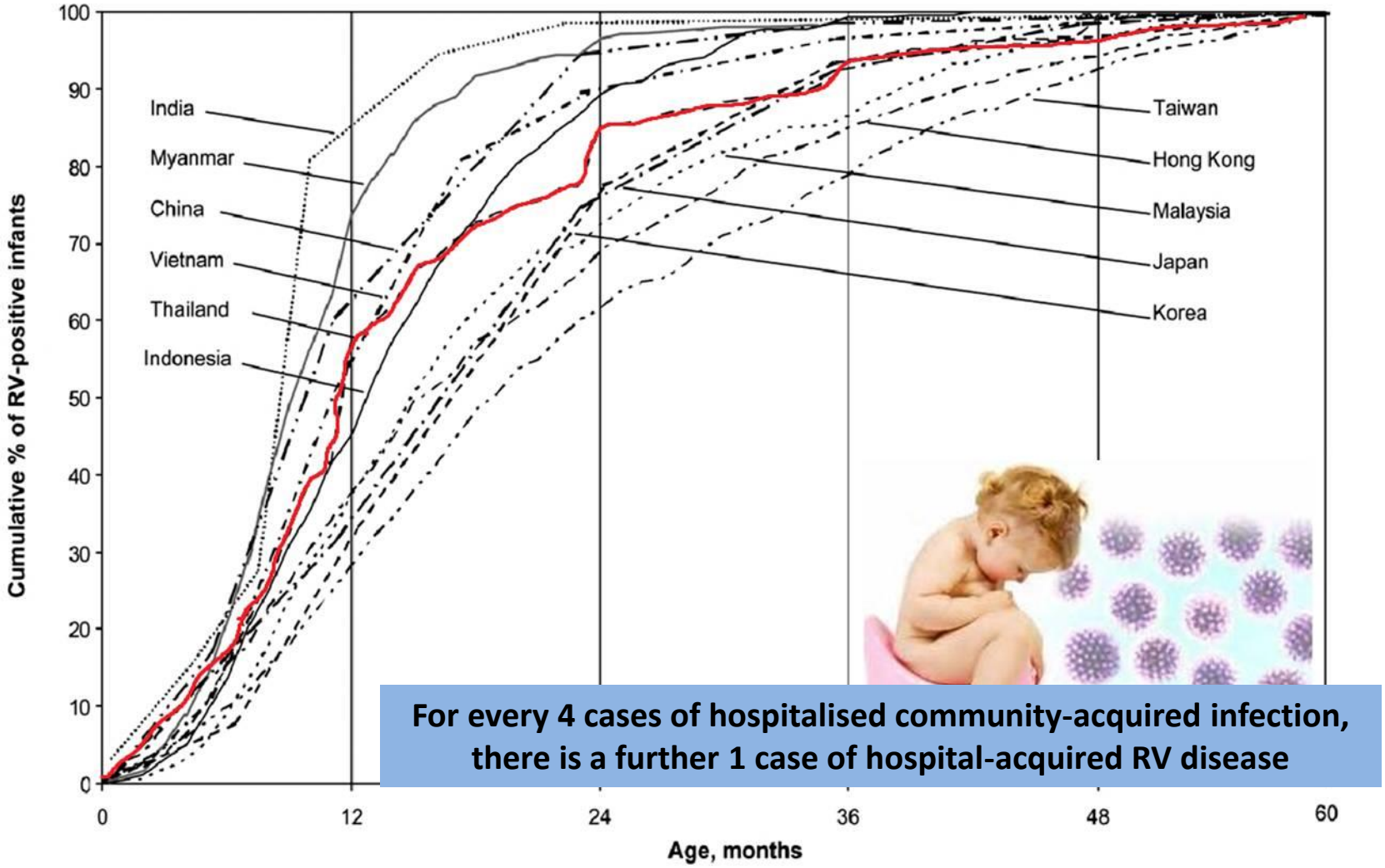
- เด็กวัยรุ่นทุกคน ทั้งหญิงและชาย ที่อายุมากกว่า 9 ปี แนะนำให้ฉีดช่วง 11-12 ปี เพราะยังไม่เริ่มมีเพศสัมพันธ์ และตอบสนองต่อวัคซีนดีกว่า
- ถ้าฉีดผู้หญิงได้น้อยกว่า 80% การฉีดผู้ชายด้วยจะคุ้ม (*CDC. MMWR 2010;59:630-2)*
- ผู้หญิงทุกคนที่อายุน้อยกว่า 26 ปี
- พิจารณาให้ในหญิงทุกคนที่อายุ 26-55 ปี ที่ยังมีความเสี่ยง
- พิจารณาผู้ชายทุกคนที่อายุ 9-21 ปี
- ชายรักชายทุกคนที่อายุ 9-26 ปี

ตารางการฉีดวัคซีนทั้งสองชนิด

- อายุ 9 - 14 ปี : ฉีดเดือนที่ 0, 6 (2 เข็ม)
- อายุ ≥15 ปี : ฉีดเดือนที่ 0, 1, 6 (3 เข็ม)

Almost No Child Escapes Rota Virus Infection

Cumulative Age Distribution of Hospitalization for RV Infection Among Children Aged 0–59 months in Asia



For every 4 cases of hospitalised community-acquired infection, there is a further 1 case of hospital-acquired RV disease

Bresee et al. J Infect Dis 2005; 192: S1–S5.

Rota virus is high load and hardy

An infant with rotavirus diarrhea can excrete **100,000,000,000** virions/ML of Stool

Infective dose in child can be a few as

10 virions

Rotavirus are **relatively resistant** to common used hard surface disinfectants and hygiene hand-washed agent

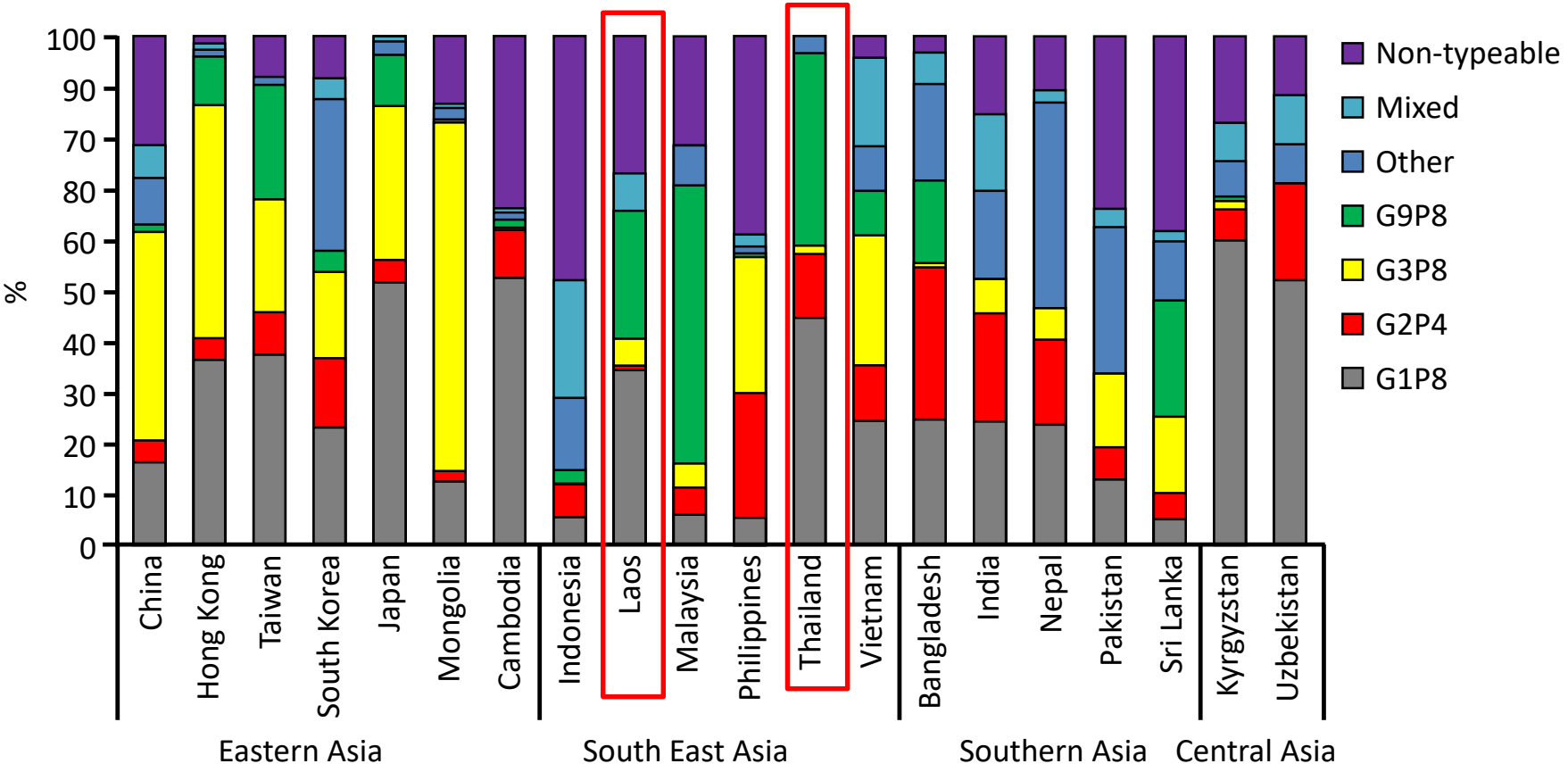
1. *Kapikian AZ and Chanock RM. In: Fields virology 3rd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 1657–708.*
2. *Mrukowicz J, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;* ***46 (Suppl. 2)****: S32–7.*

Complications of rotavirus infection

- **Dehydration: 5.5 x more likely in RV(+) > RV(-)**
- **1/3 children has fever > 39° C**
- **Seizures**
- **Sepsis**

[1]*Giaquinto C et al. J Infect Dis 2007; 195 Suppl 1: S26-35*
[2]*Caraballo RH et al. Seizure 2007; 18: 686-9.*

Distribution of RV types in Asia



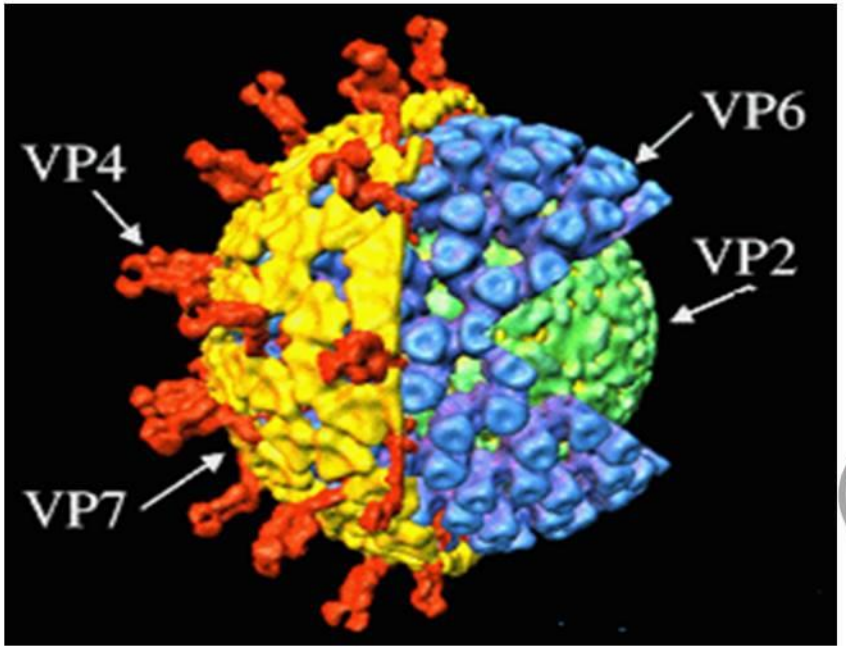
- **RV strains varied markedly by country, and fluctuated over time**
- **Globally common strains (G1P[8], G2P[4], G3P[8], and G9P[8]) prevalent**
- **Variety of unusual and uncommon G- and P-types detected**

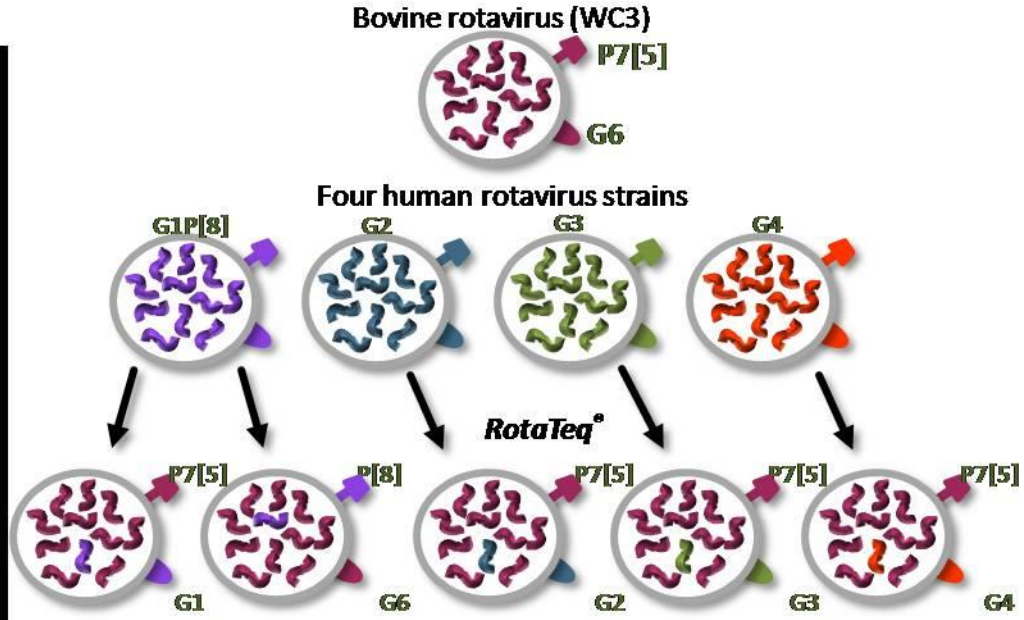
*Kawai K et al. Vaccine 2012;**30**:1244–54*

The two rotavirus vaccines: Similar safety & efficacy 80-100%

GSK-HRV 2-dose

MSD- RV5 3-dose





11 human genes

5 × (10 bovine genes + 1 human gene)

WHO. Weekly Epi Rep 2007; 32: 285–6. Figures modified from Parashar U, *et al*. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 561–70.

Cochrane Database 2010
Vaccines for Preventing Rotavirus Diarrhea: Vaccines in Use

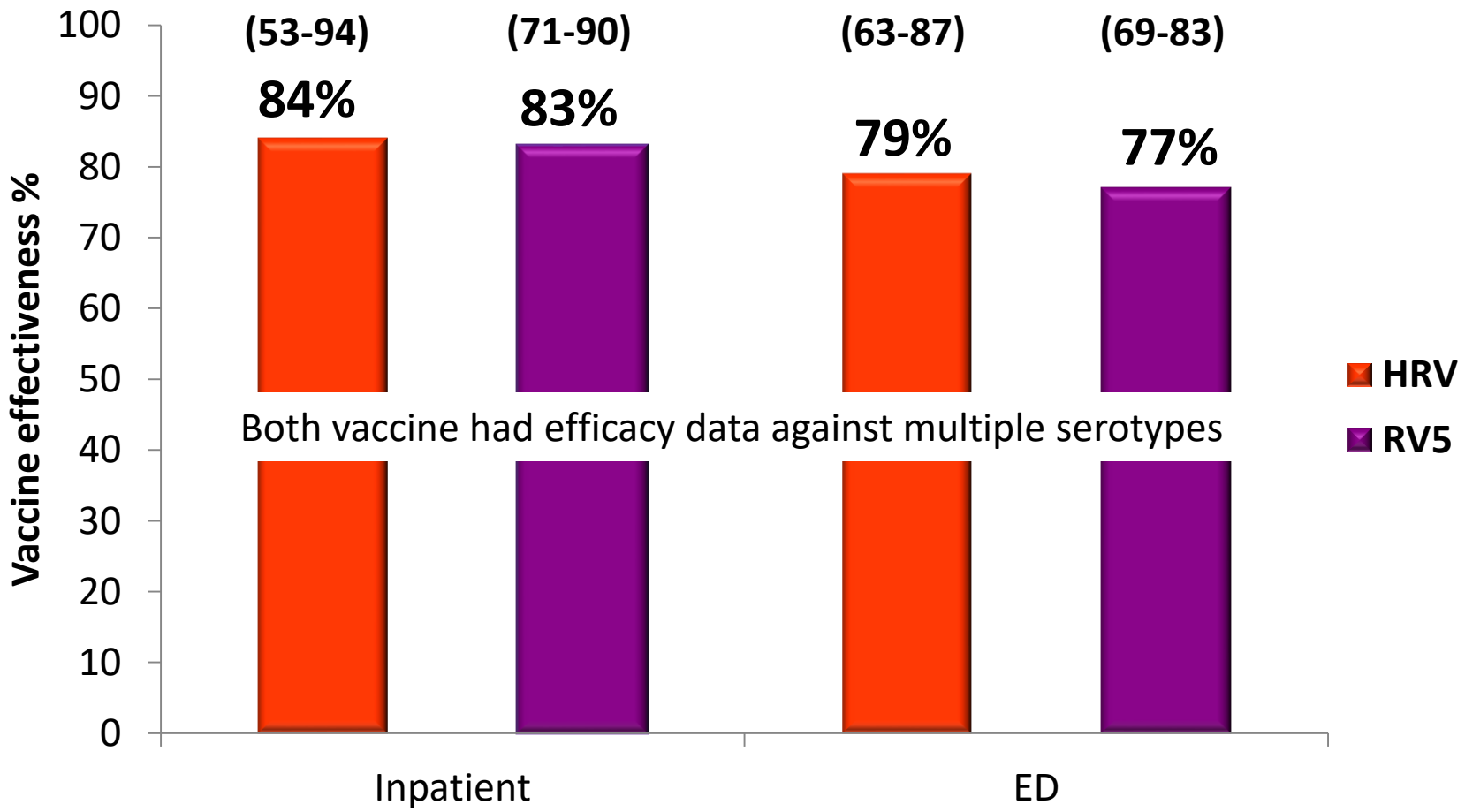
- **Thirty-four randomized controlled trials that included 175,944 participants**
- **Rotarix (26 trials; 99,841 participants)**
- **RotaTeq (8 trials; 76,103 participants)**
- **Rotarix and RotaTeq are effective vaccines for the prevention of rotavirus diarrhea**

Both vaccines are equally effective and safe

Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD008521.

Vaccine Effectiveness for preventing rotavirus associated hospitalizations and ED visit

ทั้งสองวัคซีนมีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ไม่ต่างกัน



Payne D, et al. Clinical infectious disease.2015; 1792-1799

Recommendation for Use of Rotavirus Vaccines

	Pentavalent (HBRV)	Monovalent (HRV)
Route	Oral	Oral
Age of 1st dose	6-15 week	6-15 week
General schedule	2, 4, 6 mo	2, 4 mo
Interval of dose	>4 weeks	>4 weeks
Age of last dose	8 mo.	8 mo.
Concurrent OPV	OK	OK
Other concurrent vac	OK	OK
Breast feeding	OK	OK
Contraindication	SCID, Hx of intussuception, hypersensitivity to vaccine	

AGE should be postponed

A Systematic Review of the Effect of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Outcomes Among Children Younger Than 5 Years

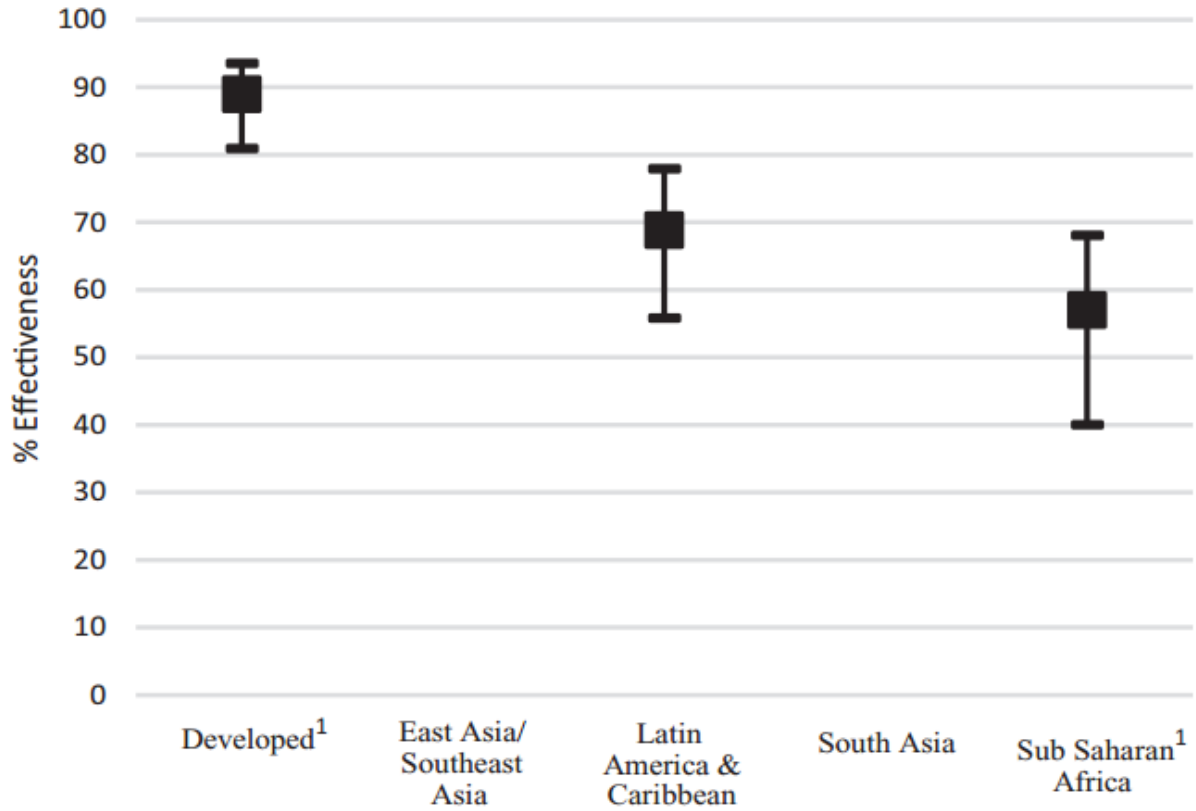


FIGURE 3. Effectiveness of rotavirus vaccination on severe rotavirus diarrhea by MDG region. Due to a dearth of studies reporting the effectiveness of rotavirus vaccination on severe rotavirus diarrhea, the effectiveness on rotavirus hospitalizations was used as a proxy for the Developed and Sub Saharan Africa regions; no comparable estimates were available for the East/Southeastern Asia and South Asia regions. Box represents percent effectiveness; whiskers represent upper and lower bounds for the 95% confidence interval.

Lamberti LM. PIDJ 2016;35:992-8.

First HRV vaccination in Sukhothai under the pilot programme by MOPH, Thailand

Sukhothai

Coverage: 96.5%

Co-administer with OPV

- NO SAE

- No intussusception

The first child to receiving rotavirus vaccine under EPI. Picture courtesy of MOPH

RV1 effectiveness study comparing Sukhothai (vaccinated) with Petchaboon (non vaccinated) Sep 2012-14

Preliminary data suggested efficacy against hospitalized RV GE = 88%, against non-hospitalized RV GE =24%.
Against any diarrhea =41%

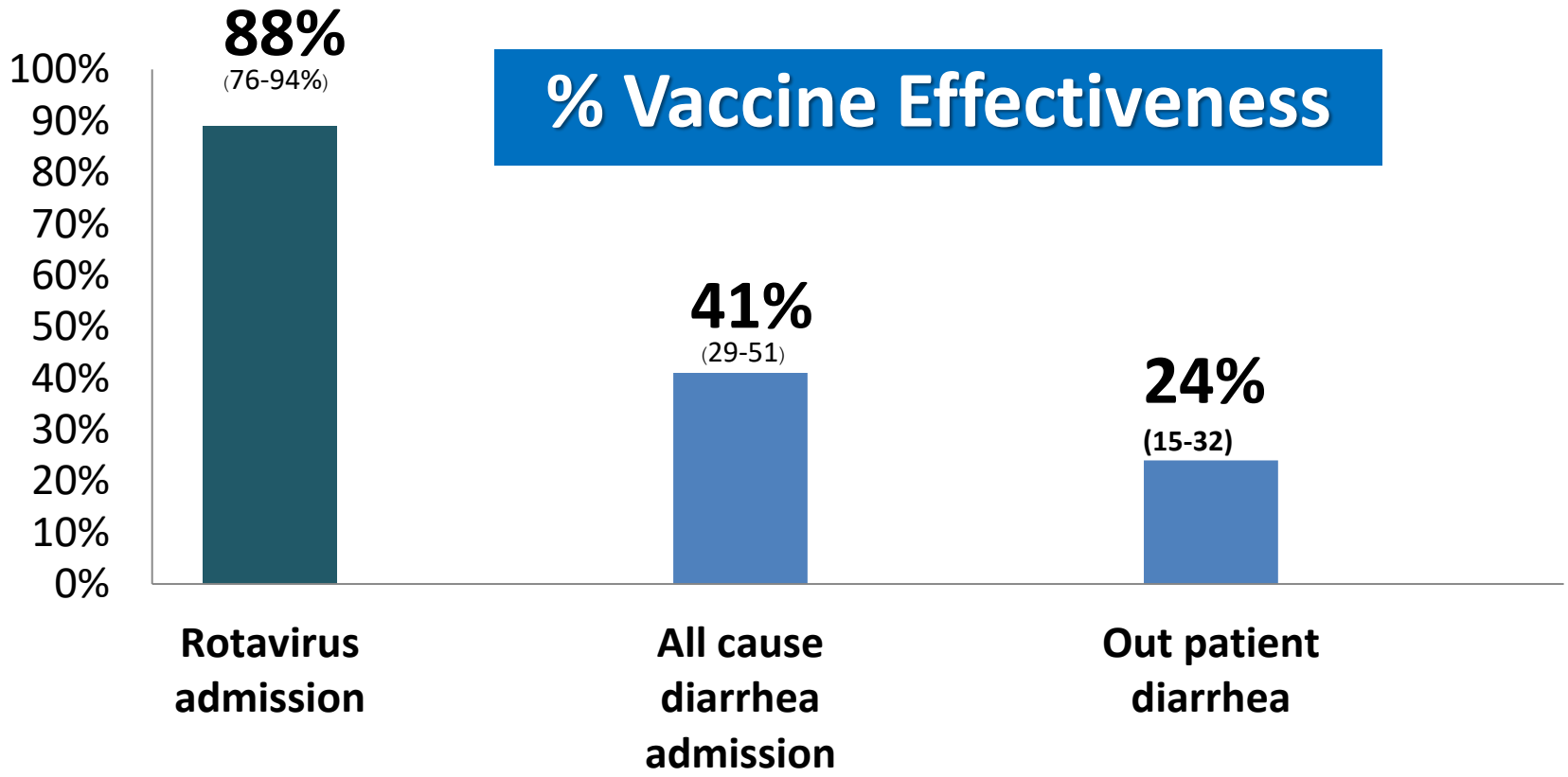
Vaccine 35 (2017) 796–801

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

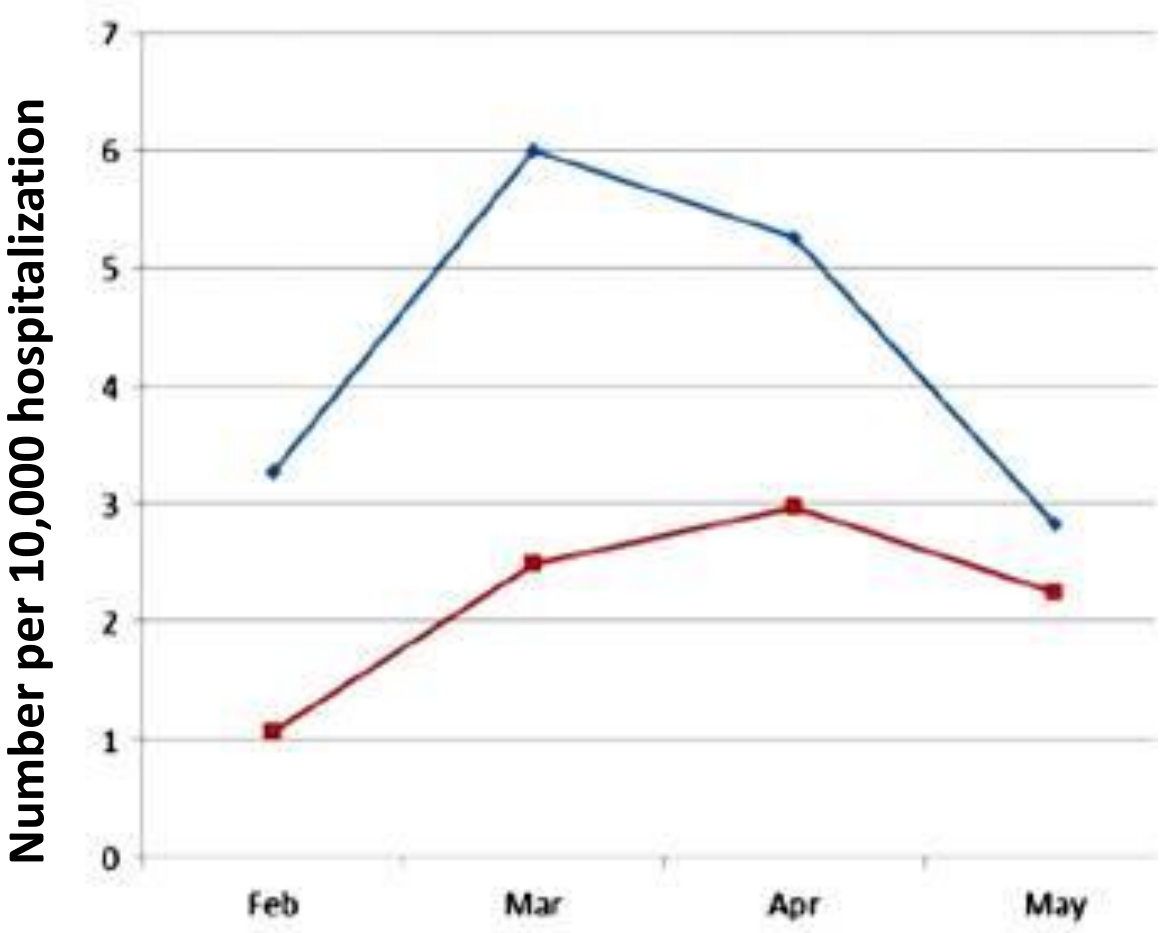
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Evaluating the first introduction of rotavirus vaccine in Thailand: Moving from evidence to policy



Tharmaphornpilas.Vaccine.2017:35;796-801

Vaccinating children is associated with "indirect protection" of adults in Australia



Prevalence of rotavirus among stools sent for bacterial stool culture from adults; 2006–2007 (blue), 2008–2010 (red)

Anderson E J et al. Clin Infect Dis. 2013;56:755-760

Protective Association Between Rotavirus Vaccination and Childhood Seizures in the Year Following Vaccination in US:

Retrospective study from Vaccine Safety Datalink of 250601 infants
(186 502 children fully vaccinated (74.4%) and 64 099 (25.6%) not vaccinated)

Table 2. Cox Proportional Hazards Model Results for Risk of Seizure Following Rotavirus Vaccination

Vaccination Exposure	(First) Seizure Rate (per 100 000 PY)	Strata	Risk Ratio (95% CI)[a]
None	1212		1.000
Full course	1145	First-ever seizure	0.816 (.729–.914)[b]
		All seizures	0.790 (.714–.875)[b]

Full vaccination reduced seizure by 18-21%

Payne DC. CID 2014;58:173-7.

Safety

No vaccine-related AE Except for Intussusception

The results from VSD and PRISM suggested that either RV5 or RV1 may cause IS at the very low rate, 1-5/100,100 infants with wide CI.

Intussusception

Incidence 1:1000-2000

Peak age: 5-10 months

Mortality <1% with treatment

WHO Position/Recommendation

- Rotavirus vaccines should be included in all national immunization programmes and considered a priority
- Infants should receive rotavirus vaccine together with DTP regardless of the time of vaccination (which may be >15 weeks old).
- Rotavirus vaccination of healthy children aged over 2 years is not considered necessary.
- Rotavirus vaccinations can be administered simultaneously with other routine infant vaccines.

Clarifying Misconceptions About Recommendations for Rotavirus Immunization

- Vaccine should not be given to breastfeeding infants. – ***false***
- Infants living in households with persons who have or are suspected of being immunocompromised should not be vaccinated. – ***false***
- Infants living with pregnant women should not be vaccinated. – ***false***
- If a dose is regurgitated the dose should be readministered. – ***false***
- If a recently vaccinated infant is hospitalized for any reason, special precautions need to be taken. – ***false***

Cortese MM, et al. *MMWR*. 2009;58(RR-02):1-35.

Available VZV Vaccines

	Varivax	Varilix	GCC
Strain	Oka	Oka	MAV/06
Gelatin	yes	no	yes
Potency PFU/0.5 ml	1,350	$\geq 10^{3.3}$	≥1000
ประสิทธิภาพ	มีข้อมูลมากกว่า (Ref)	Immunogencity หลัง 1 เข็มด้อยกว่า แต่หลัง 2 เข็ม เท่ากัน	อาจด้อยกว่า

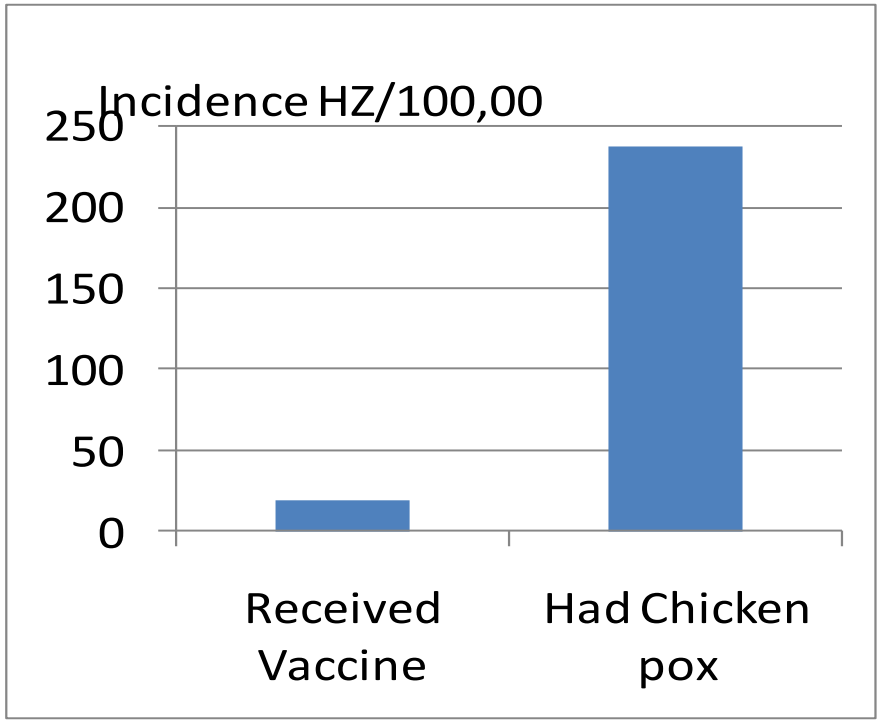
Herpes Zoster

ป้องกันได้ด้วยวัคซีนอีสุกอีใส

	Rate/1,000/yr
< 10 yo	0.74
20-50 yo	2.5
>80 yo	80

Hope-Simpson 1965

Vaccination reduce zoster from 15% to 2%

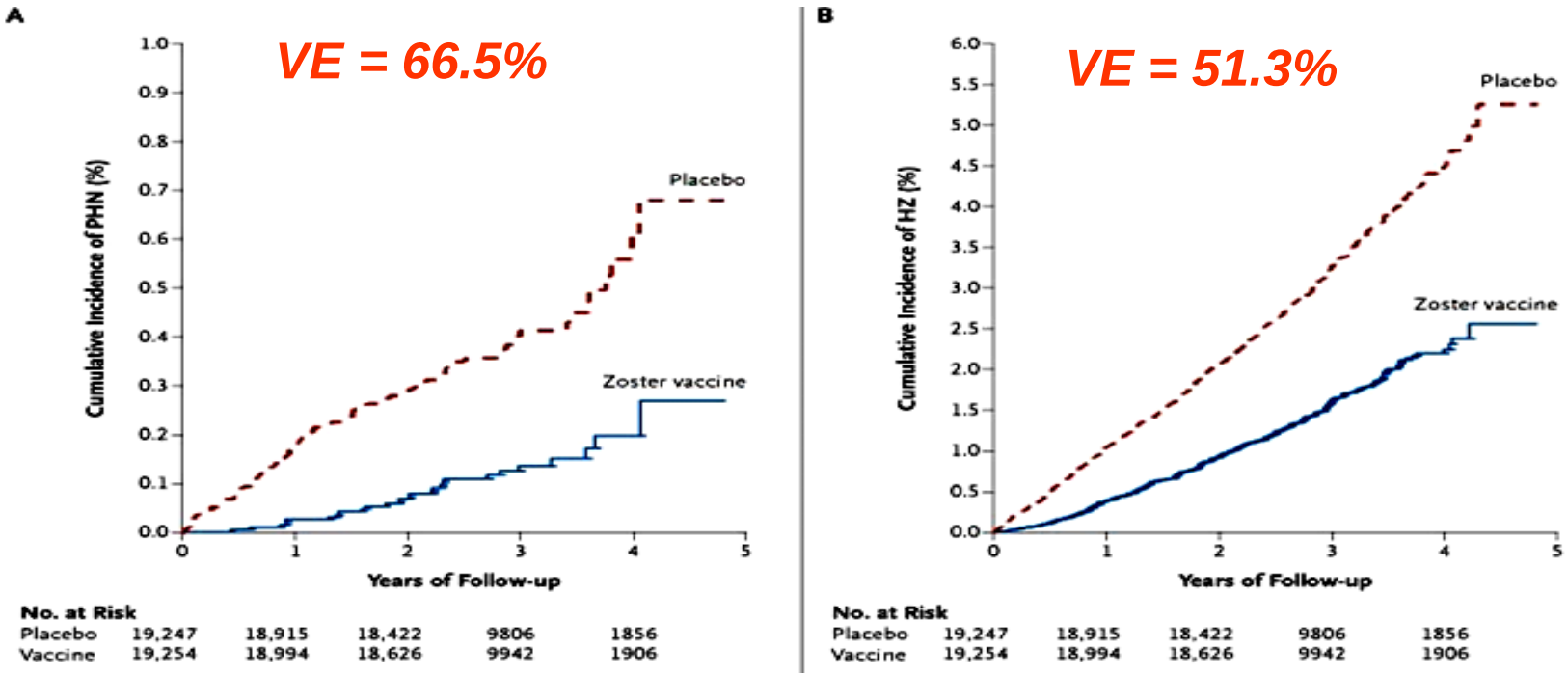


VZV vaccine prevents Zoster by 92%

Effect of Zoster Vaccine on Post Herpetic Neuralgia (PHN) and Zoster (HZ)

By modified intention-to-treat from Day 30 post vac to the F/U time

Zostavax minimum of 19,400 PFU per dose 14 times the minimum potency of VARIVAX™



อเมริกา แนะนำให้ฉีดในผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไป 1 ครั้ง

NEJM 2005;352(22):2271-84.

Vaccination Efficacy : Hepatitis A

วัคซีนป้องกัน HAV ประสิทธิภาพดีและปลอดภัยทุกตัว

Brand	Vaccine type	strain	Dose	GMC (mIU/ml)	anti-HAV antibody persistence
MEVAC-A (Pukang, China)	live attenuated	H2	1-dose SC	128	15 years
HAVRIX-GSK	inactivated	HM175	2-dose IM	131-227	14 years
VAQTA-MSD	inactivated	CR326F	2-dose IM	64	6-10 years
Avaxim-SNF	inactivated	GBM	2-dose IM	390.91	10 years

Pre-vaccination serology may be needed in older children/adults
Post-vaccination serology is not needed.

Jordis Jennifer, et al. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. Vaccine 31 (2012) 3-11.

Moving from OPV to IPV to end Polio

2559 **Polio end game**

ฉากสุดท้ายของการกวาดล้างโปลิโอ
ทั่วโลกจะไม่มีเชื้อโปลิโอตามธรรมชาติ
และไม่มีเชื้อโปลิโอมีชีวิตสายพันธุ์วัคซีน

โปลิโอรายสุดท้ายในไทย 2540 (1997)

ธันวาคม 2558
- เริ่มกระบวนการ

Introduce
- เริ่มใช้วัคซีน IPV ในงาน EPI

เมษายน 2559
- กำจัดเชื้อโปลิโอสายพันธุ์วัคซีนชนิดที่ 2

Switch
- tOPV to bOPV

2563
กวาดล้างโปลิโอสำเร็จ
กำจัดเชื้อโปลิโอทุกสายพันธุ์

Withdraw
- เลิกใช้ OPV ทุกชนิด

WHO: If only 1 dose of IPV is used, it should be given from14 weeks of age co-administered with OPV dose

Measles elimination

Measles elimination is aimed for the year 2020 in SEA

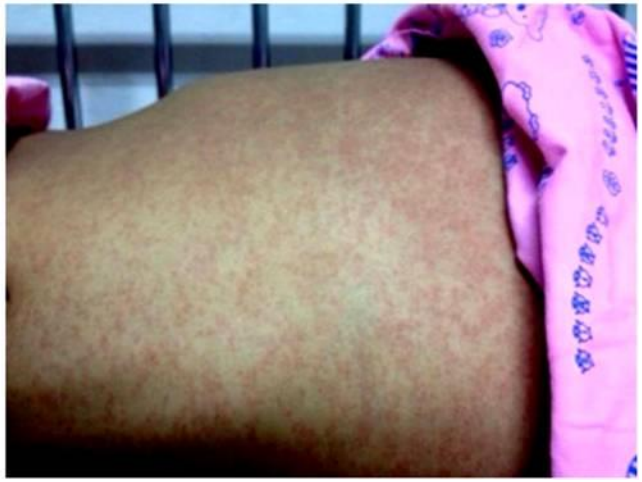
ปีนี้ หัดระบาด มากจริง ๆ

MEASLES OUTBREAKS AROUND THE WORLD, WHY?

Most of the measles cases have been found in countries where immunisation has dipped below this threshold and the infection is endemic - France, Germany, Italy, Poland, Romania, Switzerland and Ukraine.

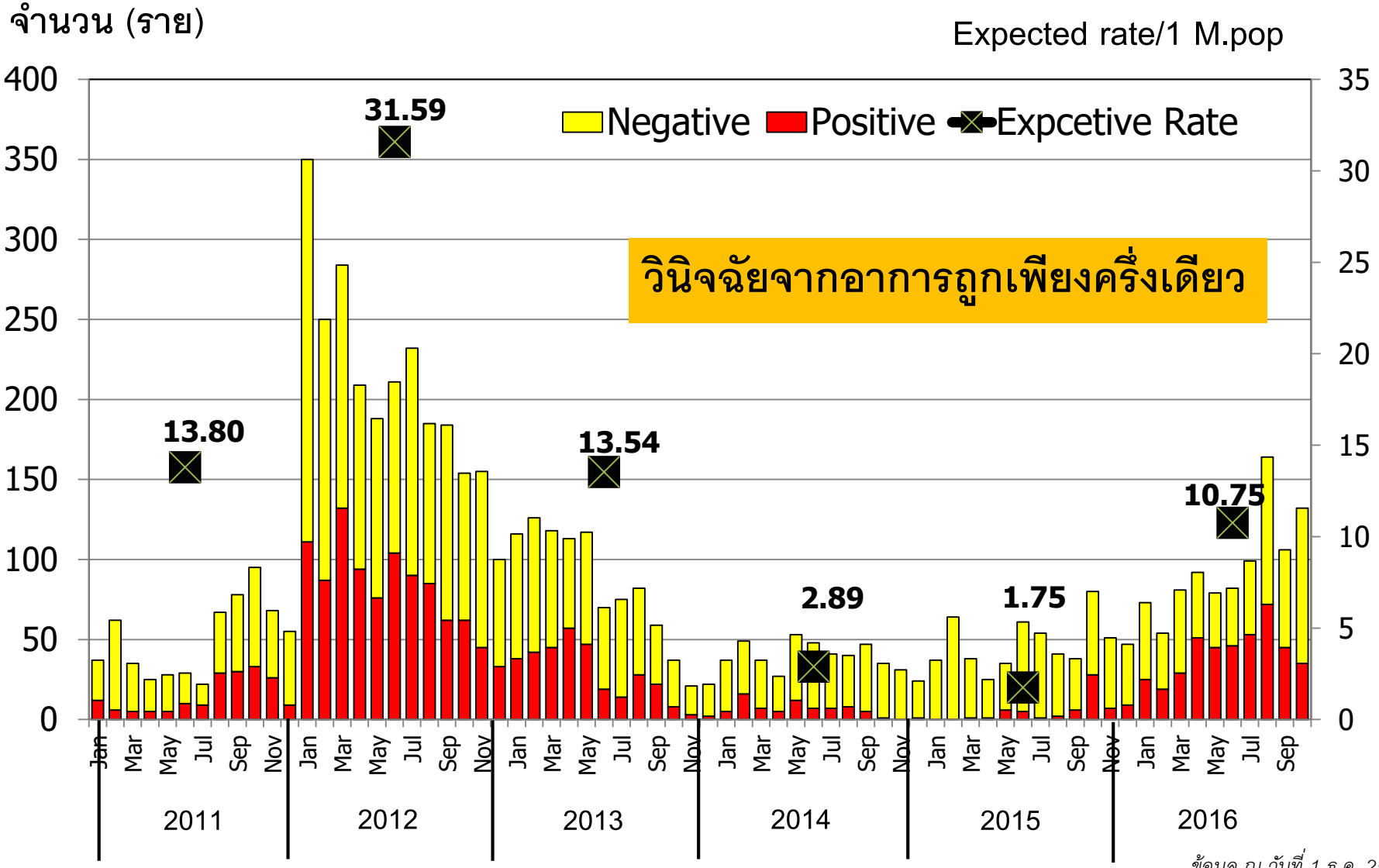
ปัญหาของหัด

- รุนแรงในอายุน้อย
- แพร่งาย highly contagious
- วัคซีนฉีดเร็วไป มี 1ry vaccine failure สูง ฉีดช้าไป ก็จะเป็นไปเสียก่อน (9 vs 12 เดือน)
- หากฉีดเข็มแรกก่อน 1 ปี ควรให้เข็ม2 โดยเร็วหลัง 1 ปี ห่างงจากเข็มแรก อย่างน้อย 1 เดือน (หากฉีดเข็มแรก 9-12 เดือน เข็มที่ 2 ควรฉีดที่ 18 เดือน)



ผู้ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ที่ได้รับวัคซีนไม่ครบ มีความเสี่ยง

จำนวนผู้ป่วยโรคหัด (ฐาน ME) รายเดือนจำแนกตามผล IgM ทั้งประเทศ, 2011 - 2016



ข้อมูล ณ วันที่ 1 ธ.ค. 2559

Other EPI vaccine: JE, Hib, PCV

Commercially available JE vaccines in Thailand

Trade name	CVI-JE	MBDV	SA14-14-2	Chimeric
Manufacturer	CDBIO, China	GPO, Thailand	Chengdu, China	GPO-MBP, Thailand
Live / Inactivated	Inactivated (b-propiolactone)	Inactivated (Formaldehyde)	Live-attenuated	Live-attenuated (Recombinant)
Vaccine Strain	Beijing P3	Nakayama -> Beijing	SA14-14-2	SA14-14-2 (Chimerivax)
Substrate	Vero cells	Mouse brain	PHK	Vero cells
Preservative	None	Thimersosal	None	None
Stabilizer	Non Gelatin	Gelatin	Gelatin	Non Gelatin
Age approved	≥ 12 months and older (6 months in China)	N/A	≥ 9 months	≥ 9 months
Dosing primary	2s D0, D7-28	2s D0, D28	Single dose	Single dose
Booster schedule	Booster after 1 year	Booster after 1 year	Booster after 12m. (3 to 12 m in Thailand)	Booster after 12 to 24 m. >= 18 year no need booster

วัคซีนใหม่ Live-JE Vaccines ที่ดีและปลอดภัยกว่า MBDเปรียบเทียบJE Vaccine

Inactivated JE vaccine	Live attenuated SA 14-14-2	Chimerix JE with YF backbone
Efficacy*: • Seroprotection: 89% after 2 doses, 100% after a booster dose: 100%% • Good safety for pregnancy and immunocompromised • Limited study out of China	**Efficacy** • Nepal (endemic area): single dose** – 99.3% in the same year – 98.5% in 1 year later. – 96.2% at 5 years# • China: 80-95%.	**Efficacy** • Seroprotection: 96% after 1 dose, 100% after the booster dose at 12-24 months • Boost 96% with MBD-JE primed • Good safety

**Halstead SB. Japanese Encephalitis Vaccines. In Vaccines, 4th ed.;2004*

 # Tandan J, et al. Vaccine. 2007; 25(27):5041-5

Pneumococcal Conjugate (PCV) and Polysaccharide (PPSV) Vaccines

Pneumococcal conjugate vaccines

PCV 10	Protein Carriers: • Protein D • †Diphtheria toxoid • ‡Tetanus toxoid	4	6B	9V	14	18C‡	19F†	23F	1	5	7F		*(Cross protection: 6B for 6A, 19F for 19ª)*	
PCV 13	Protein Carrier: CRM_{197}	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

Pneumococcal polysaccharide vaccine

PSV 23	2	9N	11A	15B	20	33F	4	6B	9V	14	1	5	3
	8	10A	12F	17F	22F		18C	19F	23F		7F		19A

Klugman K, et al. Vaccine 2011;295:C43-48.

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada

Geneviève Deceuninck[a], Gaston De Serres[a,b,c], Nicole Boulianne[a,b], Brigitte Lefebvre[d], Philippe De Wals[a,b,c,*]

PCV effectiveness (≥2 dose) (*= p<0.05)			
IPD serotypes	*PHiD-CV™*	*PHiD-CV + PCV13*	PCV13
All serotype	75% (95% CI: 51-87)	66% (95% CI: 23-85)	65% (95% CI: 29-83)
PCV13 serotype	85% (95% CI: 66-94)	89% (95% CI: 58-97)	85% (95% CI: 55-94)
Serotype 19A	71% (95% CI: 16-90)	78% (95% CI: 2-95)	68% (95% CI: -13-91)
Non-PCV13 ST	-23% (95% CI: -321-64)	-103% (95% CI: -660-46)	-73% (95% CI: -540-53
VE computed by logistic regression model weighted for sampling fraction of controls and adjusted for age, year, season and underlying medical conditions including asthma and severe prematurity. ¥ Not significant			

Mixed schedule = ≥2 doses PCV10 and/or 13

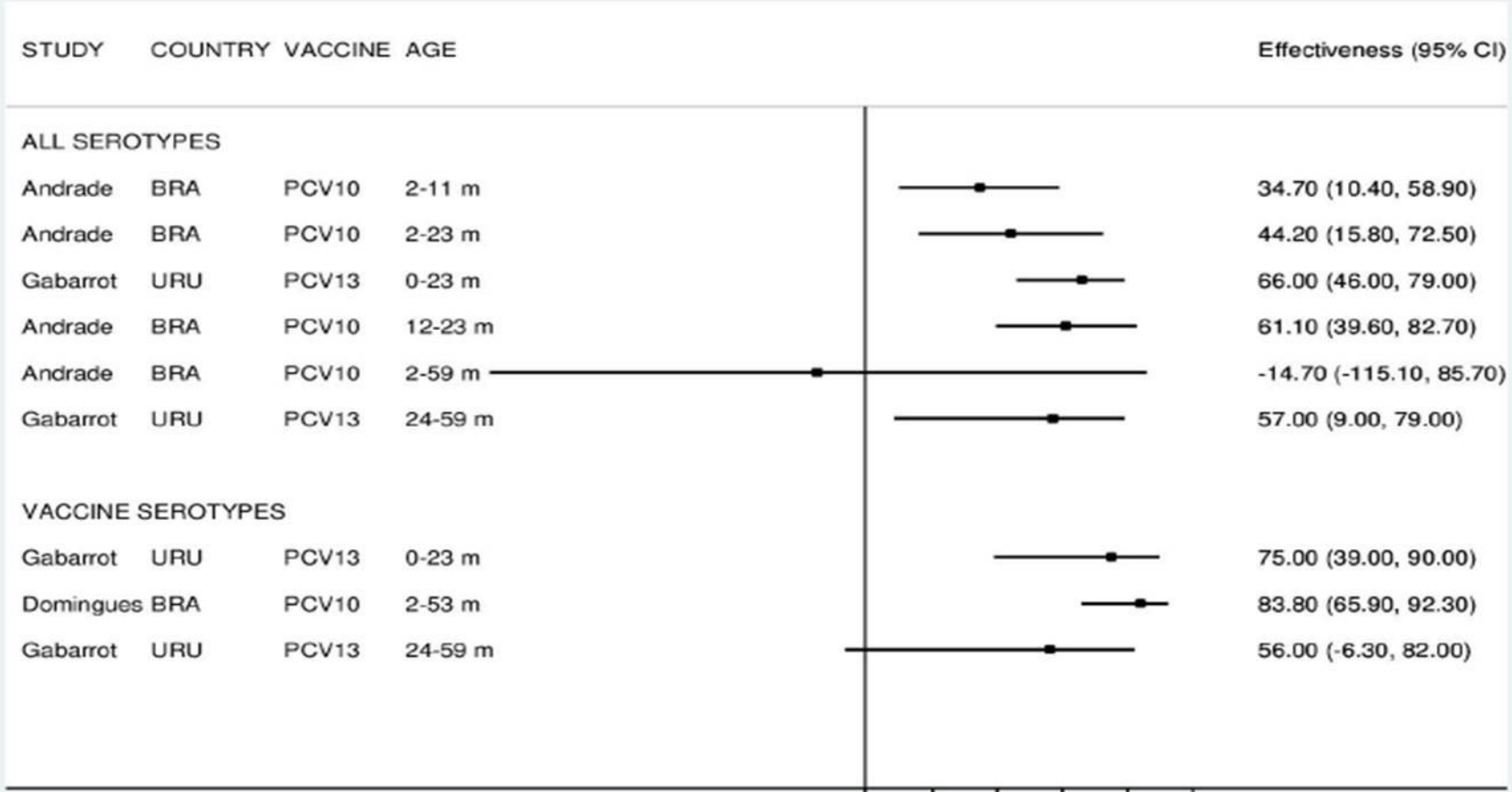
*Deceuninck G, et al. Vaccine 2015; **33**(23): 2684-9.*

Pan American Health Organization

Regional Office of the World Health Organization

Impact and effectiveness of *PHiD-CV* and PCV13: IPD

a systematic review: PAHO



Invasive bacterial disease

PAHO; Pan-American Health Organisation

De Oliveira LH, *et al. PLoS ONE* 2016; **11**(12): e0166736

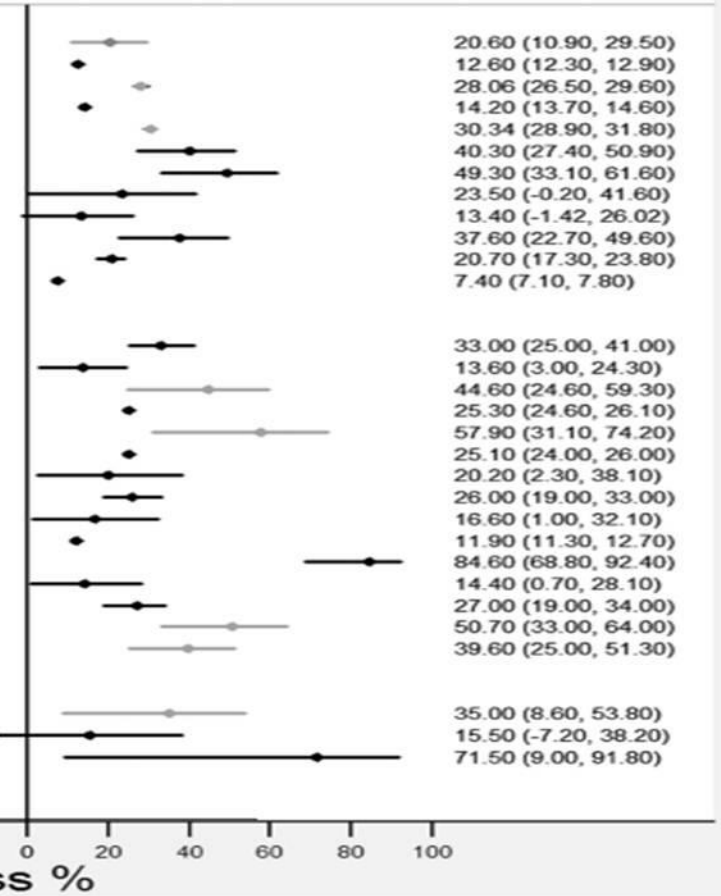
Pan American Health Organization

Regional Office of the World Health Organization

Impact and effectiveness of *PHiD-CV* and PCV13: Pneumonia

a systematic review: PAHO

STUDY	COUNTRY	VACCINE	AGE	Effectiveness (95% CI)
PNEUMONIA HOSPITALIZATION				
Suarez	PER	PCV10	<12 m	20.60 (10.90, 29.50)
Sgambatti	BRA	PCV10	<12 m	12.60 (12.30, 12.90)
Gaiano	ARG	PCV13	<12 m	28.06 (26.50, 29.60)
Sgambatti	BRA	PCV10	12-23 m	14.20 (13.70, 14.60)
Gaiano	ARG	PCV13	12-24 m	30.34 (28.90, 31.80)
Afonso-BH	BRA	PCV10	2-24 m	40.30 (27.40, 50.90)
Afonso-REC	BRA	PCV10	2-24 m	49.30 (33.10, 61.60)
Afonso-POA	BRA	PCV10	2-24 m	23.50 (-0.20, 41.60)
Afonso-SP	BRA	PCV10	2-24 m	13.40 (-1.42, 26.02)
Afonso-CUR	BRA	PCV10	2-24 m	37.60 (22.70, 49.60)
Diaz	CHI	PCV10	2-23 m	20.70 (17.30, 23.80)
Sgambatti	BRA	PCV10	24-35 m	7.40 (7.10, 7.80)
XRAY/CONSOLIDATE				
Becker	NIC	PCV13	<12 m	33.00 (25.00, 41.00)
Andrade	BRA	PCV10	2-11 m	13.60 (3.00, 24.30)
Gentile	ARG	PCV13	<12 m	44.60 (24.60, 59.30)
Sgambatti	BRA	PCV10	<12 m	25.30 (24.60, 26.10)
Gentile	ARG	PCV13	12-23 m	57.90 (31.10, 74.20)
Sgambatti	BRA	PCV10	12-23 m	25.10 (24.00, 26.00)
Andrade	BRA	PCV10	12-23 m	20.20 (2.30, 38.10)
Becker	NIC	PCV13	12-23 m	26.00 (19.00, 33.00)
Andrade	BRA	PCV10	2-23 m	16.60 (1.00, 32.10)
Sgambatti	BRA	PCV10	24-35 m	11.90 (11.30, 12.70)
Hortal	URU	PCV13	0-35 m	84.60 (68.80, 92.40)
Andrade	BRA	PCV10	24-59 m	14.40 (0.70, 28.10)
Becker	NIC	PCV13	24-59 m	27.00 (19.00, 34.00)
Rearte	ARG	PCV13	<60 m	50.70 (33.00, 64.00)
Gentile	ARG	PCV13	<60 m	39.60 (25.00, 51.30)
PNEUMONIA DEATH				
Suarez	PER	PCV10	<12 m	35.00 (8.60, 53.80)
Minamisava	BRA	PCV10	2-23 m	15.50 (-7.20, 38.20)
Diaz	CHI	PCV10	2-23 m	71.50 (9.00, 91.80)



Pneumonia

PAHO; Pan-American Health Organisation

De Oliveira LH, *et al.* *PLoS ONE* 2016; **11**(12): e0166736

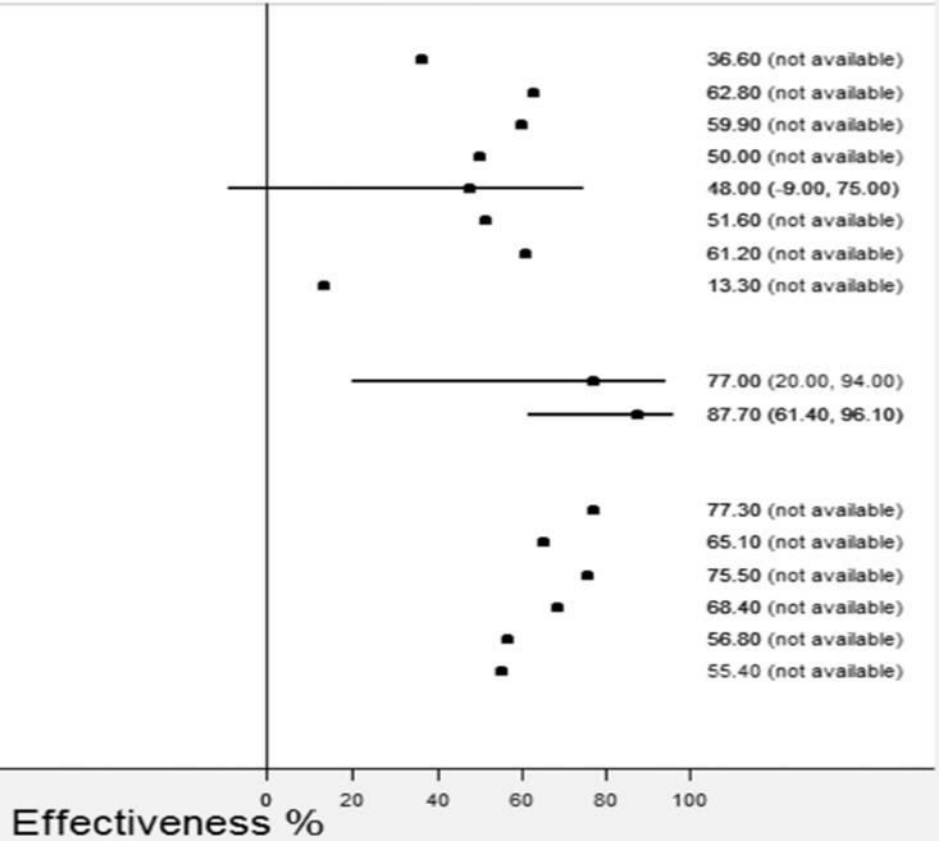
Pan American Health Organization

Regional Office of the World Health Organization

Impact and effectiveness of *PHiD-CV* and PCV13: Meningitis

a systematic review: PAHO

STUDY	COUNTRY	VACCINE	AGE	Effectiveness (95% CI)
HOSPITALIZATION - ALL SEROTYPES				
Grando	BRA	PCV10	<12 m	36.60 (not available)
Hirose	BRA	PCV10	<12 m	62.80 (not available)
Hirose	BRA	PCV10	0-23 m	59.90 (not available)
Liphaus	BRA	PCV10	0-23 m	50.00 (not available)
Azevedo	BRA	PCV10	0-23 m	48.00 (-9.00, 75.00)
Hirose	BRA	PCV10	12-23 m	51.60 (not available)
Grando	BRA	PCV10	12-23 m	61.20 (not available)
Grando	BRA	PCV10	24-35 m	13.30 (not available)
HOSPITALIZATION - VACCINE SEROTYPES				
Azevedo	BRA	PCV10	0-23 m	77.00 (20.00, 94.00)
Domingues	BRA	PCV10	2-49 m	87.70 (61.40, 96.10)
DEATH - ALL SEROTYPES				
Hirose	BRA	PCV10	<12 m	77.30 (not available)
Grando	BRA	PCV10	<12 m	65.10 (not available)
Hirose	BRA	PCV10	0-23 m	75.50 (not available)
Hirose	BRA	PCV10	12-23 m	68.40 (not available)
Grando	BRA	PCV10	12-23 m	56.80 (not available)
Grando	BRA	PCV10	24-35 m	55.40 (not available)



Meningitis

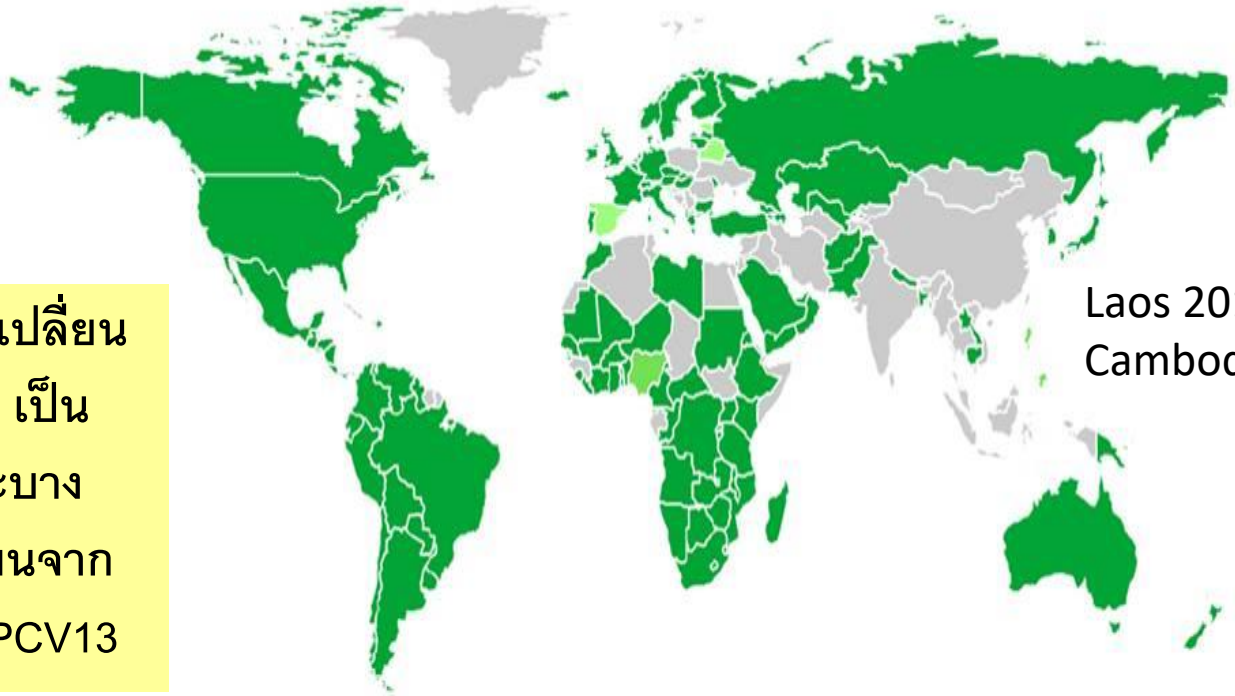
PAHO; Pan-American Health Organisation De Oliveira LH, *et al. PLoS ONE* 2016; **11**(12): e0166736

Global introduction of PCVs

ภาพรวมทั้งสองวัคซีน อาจไม่ต่างกันมาก ต้องประเมินความคุ้ม

68% (93 countries) are using PCV13
22% (30 countries) are using PCV10
8%(11 countries) use both

บางประเทศที่เปลี่ยนจาก PCV13 เป็น PCV10 และบางประเทศเปลี่ยนจาก PCV10 เป็น PCV13



Laos 2013
Cambodia 2015

Introduced - Universal (126 Countries)
Introduced - Subnational (2 Countries)
Introduced - Risk Groups Only (6 Countries)

IVAC, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Mar 2016

FAQ

การมารับวัคซีนไม่ตรงตามกำหนด ให้ฉีดเข็มถัดไปอย่างไร

- ฉีดเข็มที่ยังขาดอยู่ทันที และนัดเข็มต่อไปได้เลยตามระยะที่เหมาะสม ไม่ต้องตั้งต้นใหม่
- ต้องระวังว่า ขณะนั้นผู้ป่วยยังจำเป็นต้องการวัคซีนดังกล่าวอยู่หรือไม่
  - ตัวอย่าง: ไม่มารับ DTP ตามกำหนด ถ้าได้รับ DTP4 หลัง 4 ขวบ ไม่ต้องให้ DTP5 และถ้ามาอีกครั้งเมื่ออายุ 8 ขวบ จะไม่ให้ DTP แต่ให้เป็น dT แทน
  - ตัวอย่าง: ได้รับ Hib เพียง 1 ครั้ง ถ้ามาอีกครั้งเมื่ออายุ 3 ปี ไม่จำเป็นต้องให้อีก

ถ้าวัคซีนชนิดเดิมที่ใช้เกิดขาดคราว จะทำอย่างไร

ACIP/WHO Recommendation

ถ้าทำได้ควรใช้ยี่ห้อเดิมฉีดจนครบชุด แต่ถ้ายี่ห้อเดิมขาดคราว ให้ใช้วัคซีนป้องกันโรคนั้น ๆยี่ห้ออื่นที่มีแทน ไม่ควรให้เด็กเสียโอกาสในการป้องกันโรคเพราะขาดวัคซีนเดิม

หากเจ้าหน้าที่ฉีดวัคซีนผิด ควรทำอย่างไร

ฉีด dT แทน DTP-HB ในเด็ก 4 เดือน

ฉีด DTP-HB แทน DTP ในเด็ก 1 1/2 ปี

ฉีดผิดเทคนิค IM vs SC

ลดขนาดวัคซีนโดยไม่สมควร

ฯลฯ

ข้อคิดเมื่อฉีดวัคซีนผิด

- หาความรู้ ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด่วน
- ปรึกษาผู้บังคับบัญชา หรือผู้ใหญ่
- แล้วจึงรีบบอกผู้ปกครองอย่างมีสติ อธิบายสิ่งที่เกิดขึ้นอย่างจริงใจ

วัคซีนที่ผิดพลาด	ผลที่อาจเกิดขึ้น
ให้วัคซีนมากเกินไป	โดยทั่วไปไม่เป็นไร ยกเว้น BCG อาจเกิด local reaction มาก
ให้วัคซีนน้อยไป	อาจทำให้ภูมิต้านทานขึ้นไม่ดีเท่าที่ควร ต้องพิจารณาเป็นชนิดไป
ให้วัคซีนเร็วไป ถี่ไป	การฉีดต่ำกว่าอายุที่แนะนำ หรือเว้นช่วงสั้นไป จะทำให้ตอบสนองไม่ดี ให้ทบทวน minimum age and minimum interval ของแต่ละวัคซีน dTในอายุ<7 ปี อาจทำให้ประสิทธิภาพต่อ diphtheria ลดลง
ฉีดวัคซีนในตำแหน่งหรือวิธีที่ผิด	ฉีด DTP ตื้นไป จะทำให้เกิด local reaction ฉีดผิดระหว่าง subcutaneous กับ intramuscular อาจทำให้ตอบสนองไม่ดี เช่น HB, influenza, MMR

Arthus Reaction from overdosing of DTP

แต่การฉีดวัคซีนที่มี adjuvant ตื้น ไม่เข้ากล้าม จะทำให้เกิดปฏิกิริยาเป็นไตแข็ง และอาจบวมได้

การฉีดวัคซีนหลายเข็มในนัดเดียว แต่ผู้ปกครองบางคนอาจกังวล แพทย์คือผู้ให้ความมั่นใจ

- ไม่ต้องเป็นภาระมาฉีดหลายครั้ง ประหยัดค่าใช้จ่าย และเวลา
  - เด็กไม่รู้สึกกลัวมากเท่าการต้องกลับมาฉีดหลายๆครั้ง
- ปลอดภัย ไม่ได้ทำให้มีปฏิกิริยามากขึ้น และเป็นที่ยอมรับทั่วไป
- ลดโอกาสการได้รับวัคซีนไม่ครบ

The majority of the 1154 participating parents indicated that 3 vaccine injections per visit was perceived as too much.
Kaaijk P. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(8):2483-9

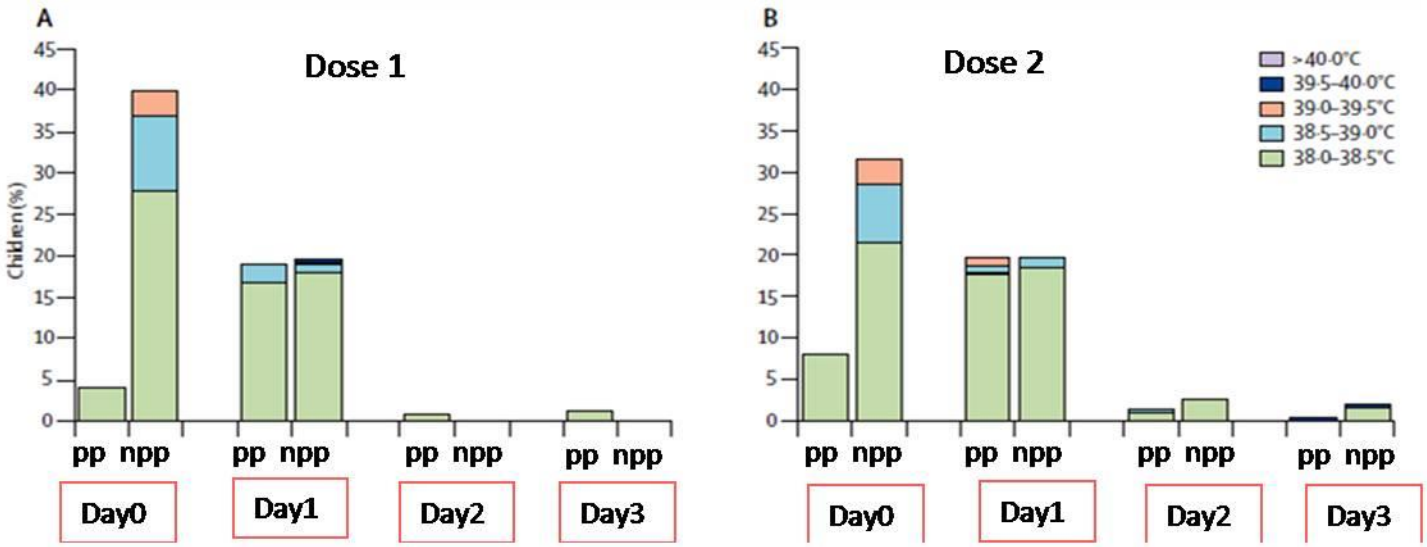
Providers often significantly overestimated parental concerns about multiple injections. *Wallace AS. Vaccine. 2014 Sep 15;32(41):5301-10*

ระยะห่างระหว่างวัคซีน หากไม่ให้พร้อมกัน

ชนิด	ระยะห่างที่ต้องเว้นระหว่างวัคซีน
≥2 inactivated	ไม่จำกัด ระยะห่างเท่าใดก็ได้
Inactivated and live	ไม่จำกัด ระยะห่างเท่าใดก็ได้
≥2 live parenteral*	อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ถ้าไม่ฉีดพร้อมกัน

** Live oral vaccines (เช่น Ty21a typhoid vaccine, oral polio vaccine, Rota) สามารถให้ร่วมกับ inactivated หรือ live parenteral vaccines ได้โดยไม่จำกัดระยะเวลา*

Prophylactic Paracetamol on Day 0-3 Reduce Fever and Immune Responses to Vaccines: open-label RCT



	SP cut-off	Prophylactic paracetamol			No prophylactic paracetamol		
		N	SP/SC (n [%; 95% CI])	GMC/T (95% CI)	N	SP/SC (n [%; 95% CI])	GMC/T (95% CI)
Anti-PRP	≥0·15 µg/mL	207	199 (96·1%; 92·5-98·3)	2·278 (1·883-2·755)	224	224 (100%; 98·4-100)*	4·264 (3·673-4·951)*
Antidiphtheria	≥0·1 IU/mL	206	206 (100%; 98·2-100)	2·670 (2·417-2·950)	225	225 (100%; 98·4-100)	3·561 (3·294-3·849)*
Antitetanus	≥0·1 IU/mL	206	206 (100%; 98·2-100)	1·639 (1·474-1·822)	225	225 (100%; 98·4-100)	2·669 (2·434-2·927)*
Antipertactin	≥5 ELU/mL	206	205 (99·5%; 97·3-100)	59·0 (52·1-66·8)	225	224 (99·6%; 97·5-100)	78·0 (70·5-86·2)*

Do not routinely give prophylactic paracetamol

Prymula R. Lancet 2009;374:1339-50.

มีวิธีลดความเจ็บปวดจากการฉีดวัคซีนไหม

Physical Interventions and Injection Techniques for Reducing Injection Pain During Routine Childhood Immunizations: Systematic Review

Intervention*	Reduced Pain*
Different formulations of the same vaccine (eg, different brands of measles-mumps-rubella vaccine)	Yes
Upright positioning of children (and holding infants) during injection	Yes
Stroking the skin close to the injection site before and during injection	Yes
Order of vaccine injection when 2 injections are administered sequentially	Yes
Combined injection technique: rapid injection without aspiration for intramuscular injection	Yes

Taddio A. Clinical Therapeutics 2009;31 suppl B:s48-76.

เด็กที่แพ้ไข่ ให้ฉีดวัคซีน MMR ได้อย่างปลอดภัย

MMR vaccine can be safely given to children who have a severe allergy to egg. This is because MMR vaccine is grown on chicken embryonic cell culture, not the egg white or yolk. It does not contain significant amount of avalbumin

Allergy to chicken or feathers are not at increased of reaction to MMR

Red Book

Although most influenza vaccines are produced in eggs and contain some egg protein, recent data have shown that a single dose is well tolerated by most recipients with a history of egg allergy

เด็กที่แพ้ไข่ ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้อย่างปลอดภัย ยกเว้นแพ้รุนแรง anaphylaxis ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

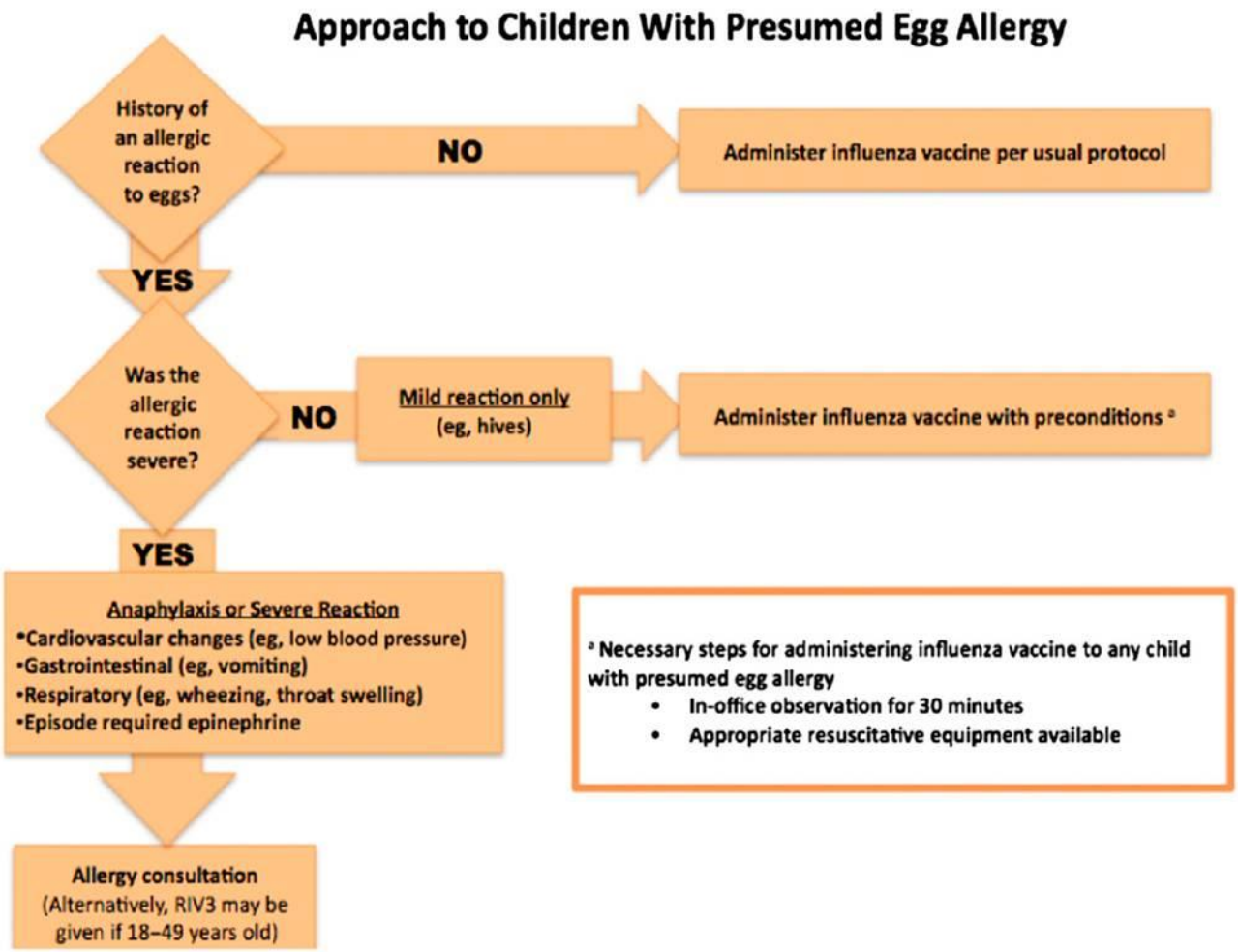


FIGURE 3
Precautions for administering IIV to presumed egg-allergic children.

Only about 1% of children have IgE–mediated sensitivity to egg, and of those, a rare minority have a severe allergy.

Pediatrics 2014;134:1–17.

ปัญหาโรคจาก BCG

- Lymphadenitis
- Osteomyelitis

ยังไม่มีคำตอบว่าเพราะอะไร?

Multi-dose vial vaccine: how long it can be kept after opening *วัคซีนเปิดแล้วใช้ได้นานแค่ไหน*

- **For vaccines that ready to use and can be drawn out for each dose (DTP, OPV, HB, Hib), they can be used for up to 4 weeks provided that:**
  - **Not expire**
  - **Good cold chain**
  - **Not submerge in water**
  - **Use with sterile technique**
  - **If VVM is attached, it is not reach discard point**
- **For vaccines that need to be reconstituted (BCG, MMR, Yellow fever, Hib), they must be discarded at the end of session and not more than 6 hours after reconstitution.**

WHO Policy Statement 2000

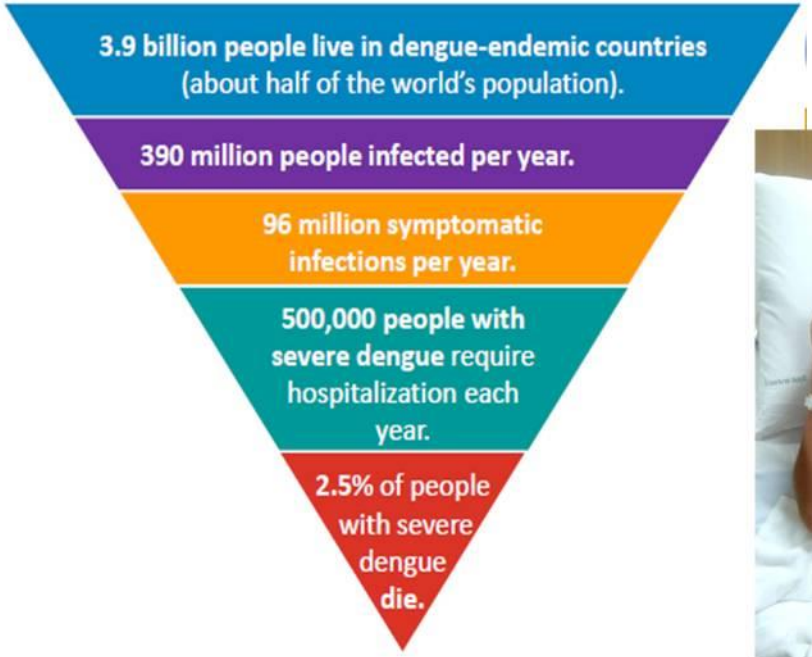
Too cold is not good either!
เย็นเกินไปก็ไม่ดี

- วัคซีนที่ freeze ได้คือ live vaccine or lyophilysed (แต่ห้าม freeze diluent)
  - BCG
  - MMR
  - VZV
  - Hib lyophilysed
- วัคซีนที่เสื่อมคุณภาพเมื่อ freeze
  - DTP/dT/TT
  - HBV
  - HAV

Newly available vaccine: Dengue

ไข้เลือดออก โรคที่ทำให้คนที่แข็งแรงเสียชีวิตได้รวดเร็ว

THE GLOBAL DENGUE BURDEN OF DISEASE



The outcome could be very different

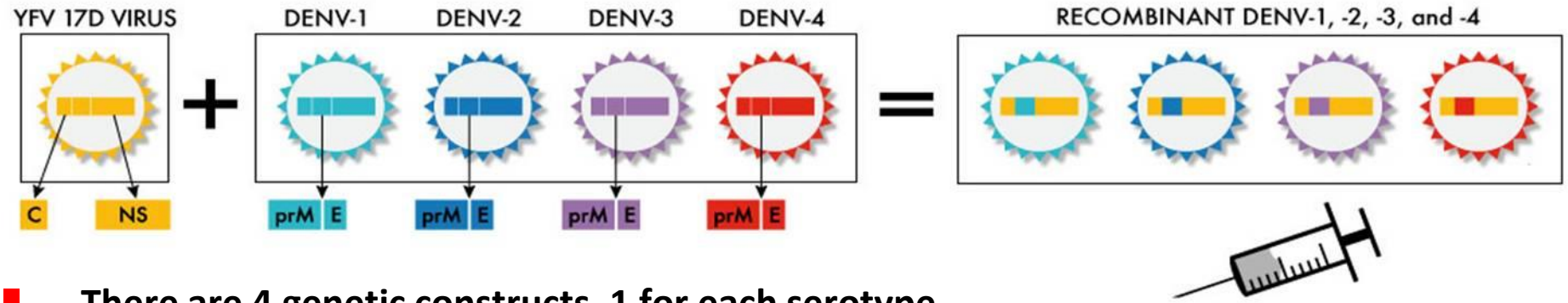
WHO. 2015. Dengue fact sheet .
WHO, 2012, Global Strategy for Dengue Prevention and Control.
Guzman, 2010, Nat Rev Micro.

Uncontrollable vector/epidemic of Dengue

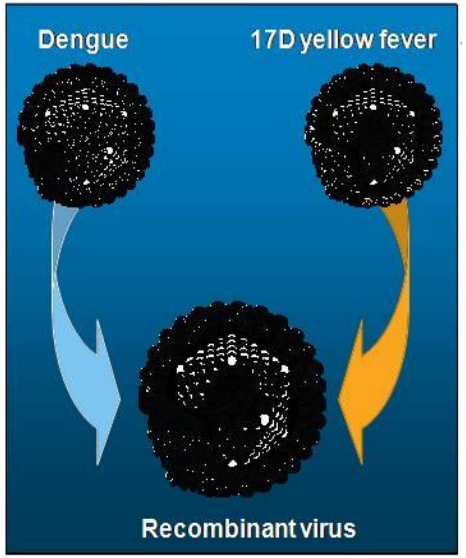
Vector/Environmental control requires community engagement and are not achievable or sustainable

The high incidence continues despite tremendous effort

THE CURRENTLY AVAILABLE DENGUE VACCINE :
Chimeric Yellow Fever 17D-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV)



- **There are 4 genetic constructs, 1 for each serotype.**
- **The envelope and precursor membrane genes from each serotype were combined with the genes encoding the capsid and non-structural proteins from the yellow fever (YFV 17D) vaccine strain.**
- **Freeze-dried and contains no adjuvant or preservatives.**
- **3-dose schedule at 0, 6, 12 month**



DENV-1 (strain PUO-359/TVP-1140, isolated in 1980 in Thailand)
DENV-2 (strain PUO-218, isolated in 1980 in Thailand)
DENV-3 (strain PaH881/88, isolated in 1988 in Thailand)
DENV-4 (strain 1228 (TVP-980), isolated in 1978 in Indonesia)

Guirakhoo, 2001, J Virol. / Guirakhoo, 2000, J Virol. / Guy, 2011, Vaccine.

ประสิทธิผลของวัคซีน CYD ในเด็กอายุ 9-16 ปี จากการศึกษา Phase 3 ในหลายประเทศในเอเชีย และลาตินอเมริกา

Key Efficacy Results

25-month active phase* Pooled efficacy analyses[‡1]

Reduction in symptomatic dengue

65.6%

(95% CI: 60.7–69.9)

For each serotype:

- **DENV-1: 58% (47.7–66.9)**
- **DENV-2: 47% (31.3–59.2)**
- **DENV-3: 73% (64.4–80.4)**
- **DENV-4: 83% (76.2–88.2)**

Reduction in hospitalized dengue

80.8%

(95% CI: 70.1–87.7)

Reduction in severe dengue [†]

93.2%

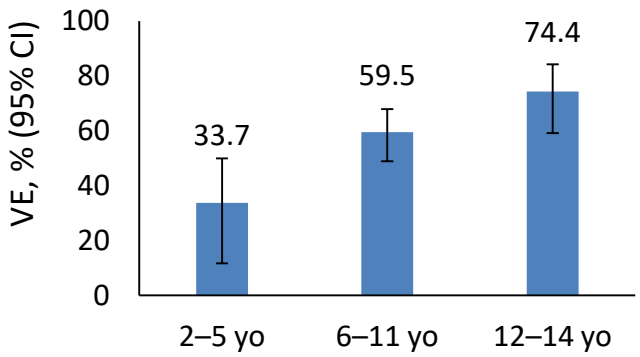
(95% CI: 77.3–98.0)

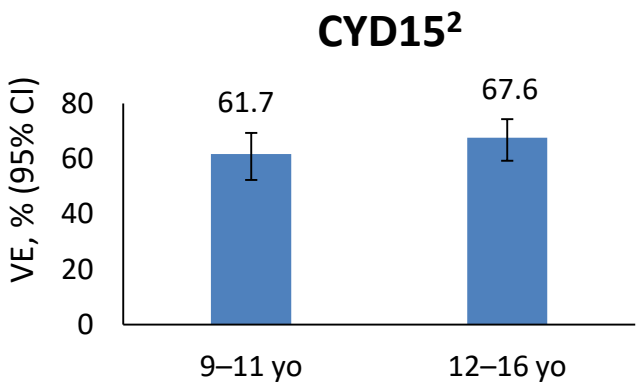
*Data come from the 2 pivotal, phase III, large-scale efficacy trials CYD14 and CYD15, which were designed to fully assess efficacy; postdose 1; [1]*Full Analysis Set for Efficacy (FASE): all* subjects who received at least one injection. [†]dengue hemorrhagic fever, World Health Organization 1997 criteria. CI=confidence interval; DENV=dengue virus.

SPGLB.DENG.15.05.0092

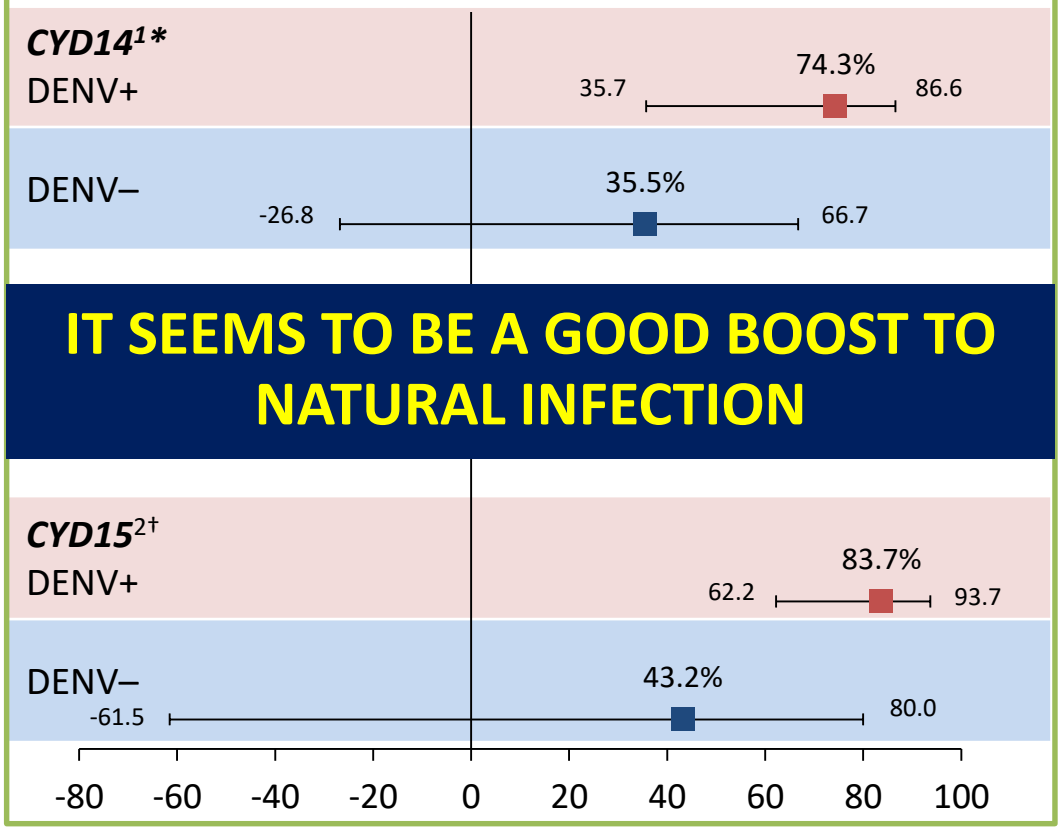
HIGHER VACCINE EFFICACY WITH AGE AND POSITIVE BASELINE SEROSTATUS DURING THE 25-MONTH OF THE LARGE-SCALE PHASE III EFFICACY STUDIES

VE Results by Age





VE Results by Baseline Serostatus



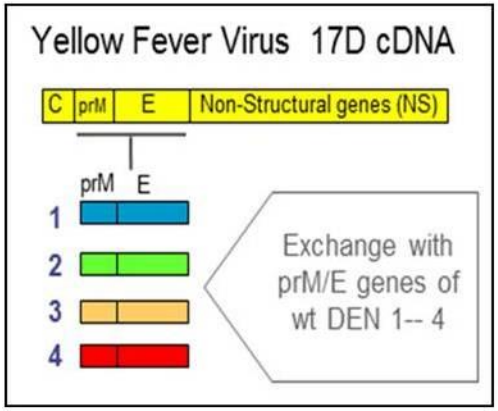
IT SEEMS TO BE A GOOD BOOST TO NATURAL INFECTION

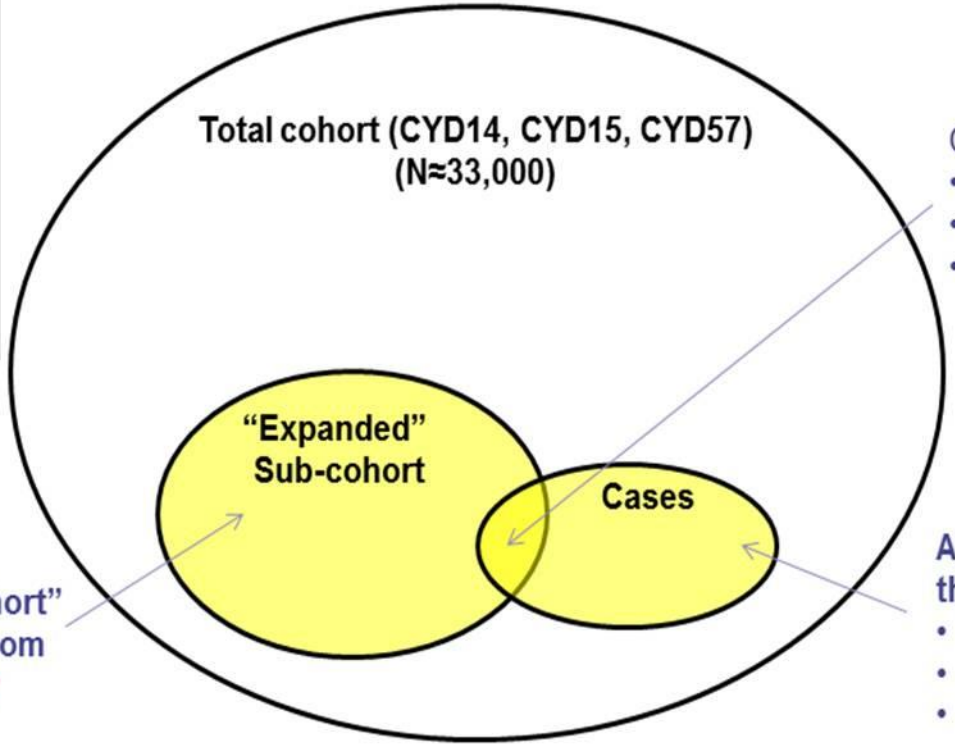
*Comparison made on ITT. RR=relative risk: incidence of VC dengue cases in CYD group vs control group.
†Dengue+: baseline titer for at least 1 DENV serotype is ≥10 1/dil.
DENV=dengue virus; ITT=intent to treat; VCD=virologically confirmed dengue; VE=vaccine efficacy; yo=years old.

1. *Capeding, 2014, Lancet*
2. *Villar, 2015, N Engl J Med.*

Further study to investigate the effect of prior infection using Dengue anti-NS1 IgG ELISA Assay

The CYD Dengue Vaccine has gene encoding NS1 from Yellow Fever; the positive test is not from vaccination.





Cases* in sub-cohort
- VCD (M0-25)
- Hospitalized
- Severe Dengue

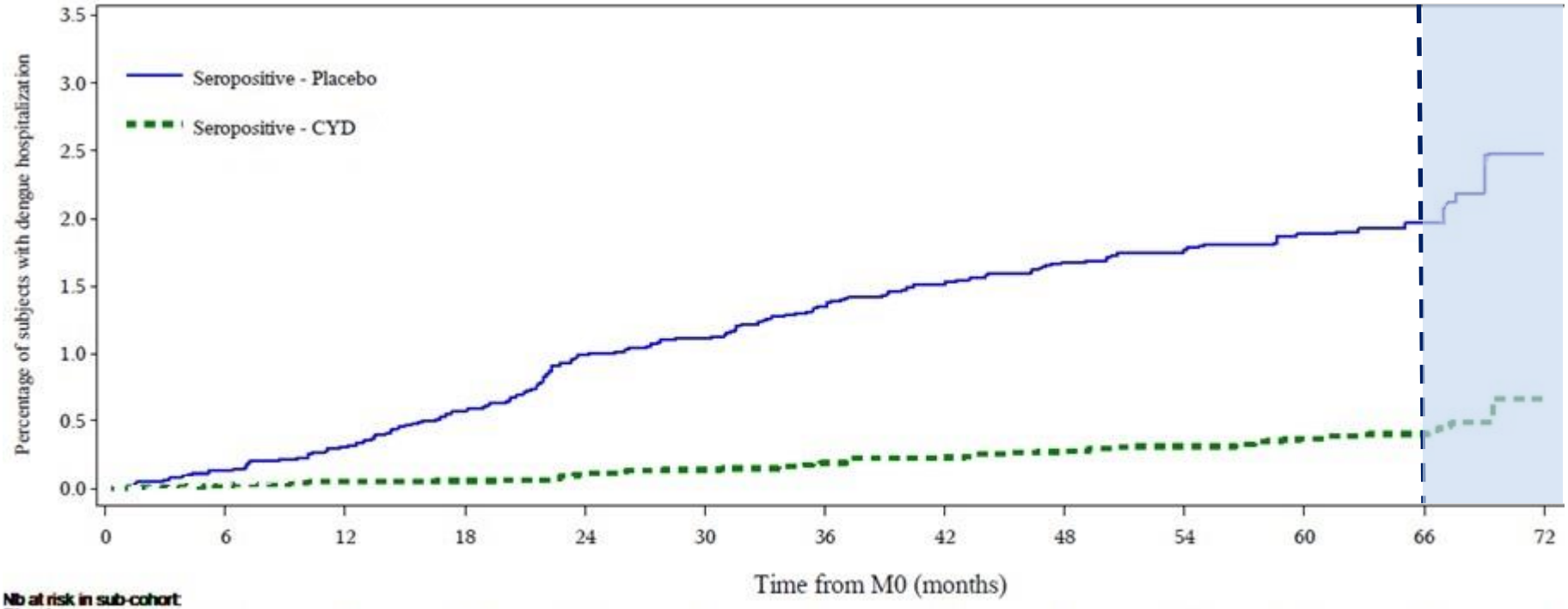
All cases* (including those in sub-cohort)
- VCD (M0-25)
- Hospitalized
- Severe Dengue

Expanded "Sub-cohort" (≈ 10%) selected from the entire study populations (N≈3,300)

Sub-cohort selected randomly and stratified by age and site

Unpublished Data

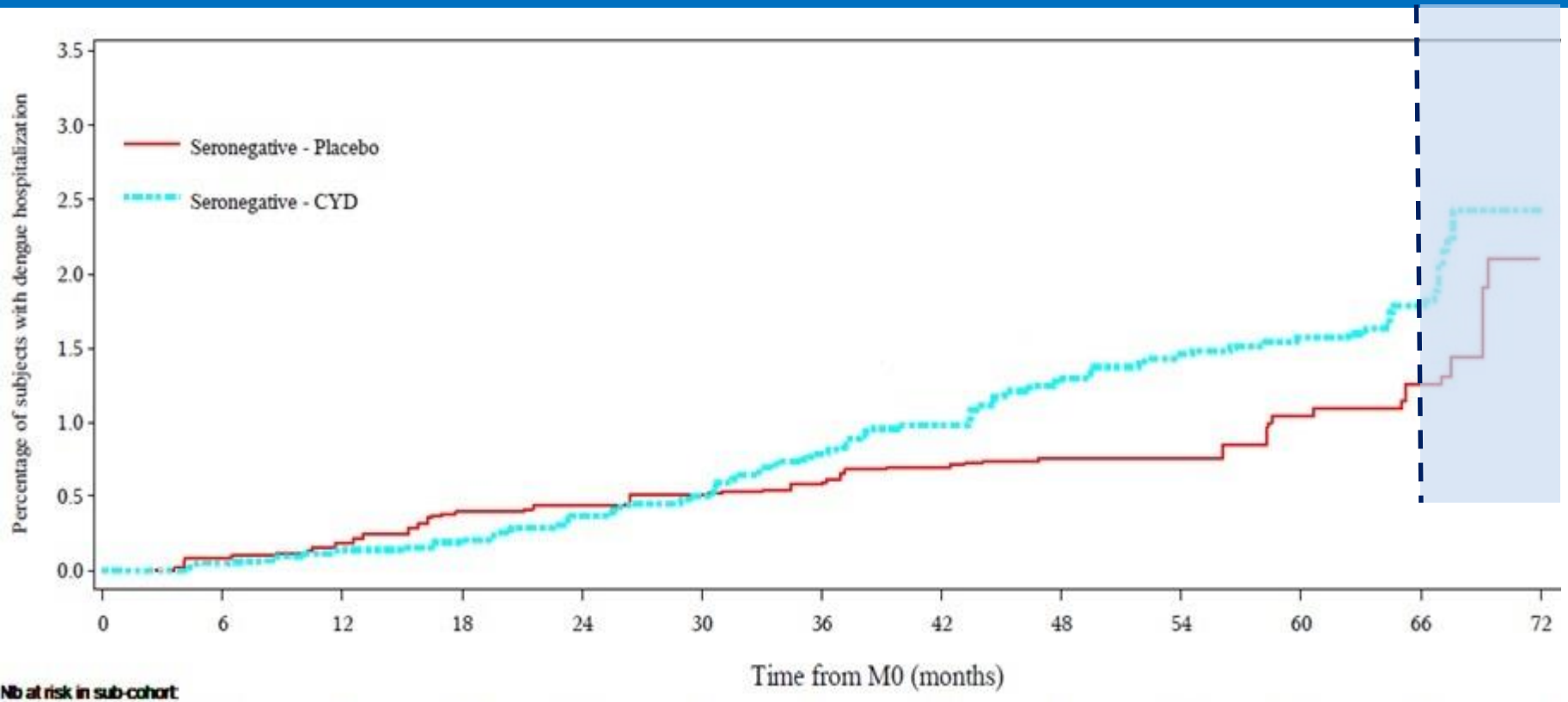
Time to Hospitalized VCD – MI (M0 up to M66~) pooled
Age 9-16 years in *Seropositive* Subjects



Nb at risk in sub-cohort													
Placebo +	730	725	705	699	695	689	688	686	658	615	592	150	1
Placebo -	207	207	201	199	199	195	194	192	185	174	167	58	0
CYD +	1503	1490	1462	1453	1447	1434	1422	1403	1351	1284	1226	308	3
CYD -	375	374	368	366	364	361	358	350	339	322	311	96	2

Unpublished data

Time to Hospitalized VCD – MI (M0 up to M66~) pooled
Age 9-16 years in *Seronegative* Subjects



Nb at risk in sub-cohort:													
Placebo +	730	725	705	699	695	689	688	686	658	615	592	150	1
Placebo -	207	207	201	199	199	195	194	192	185	174	167	58	0
CYD +	1503	1490	1462	1453	1447	1434	1422	1403	1351	1284	1226	308	3
CYD -	375	374	368	366	364	361	358	350	339	322	311	96	2

Unpublished data

Likely process of dengue infection/vaccination

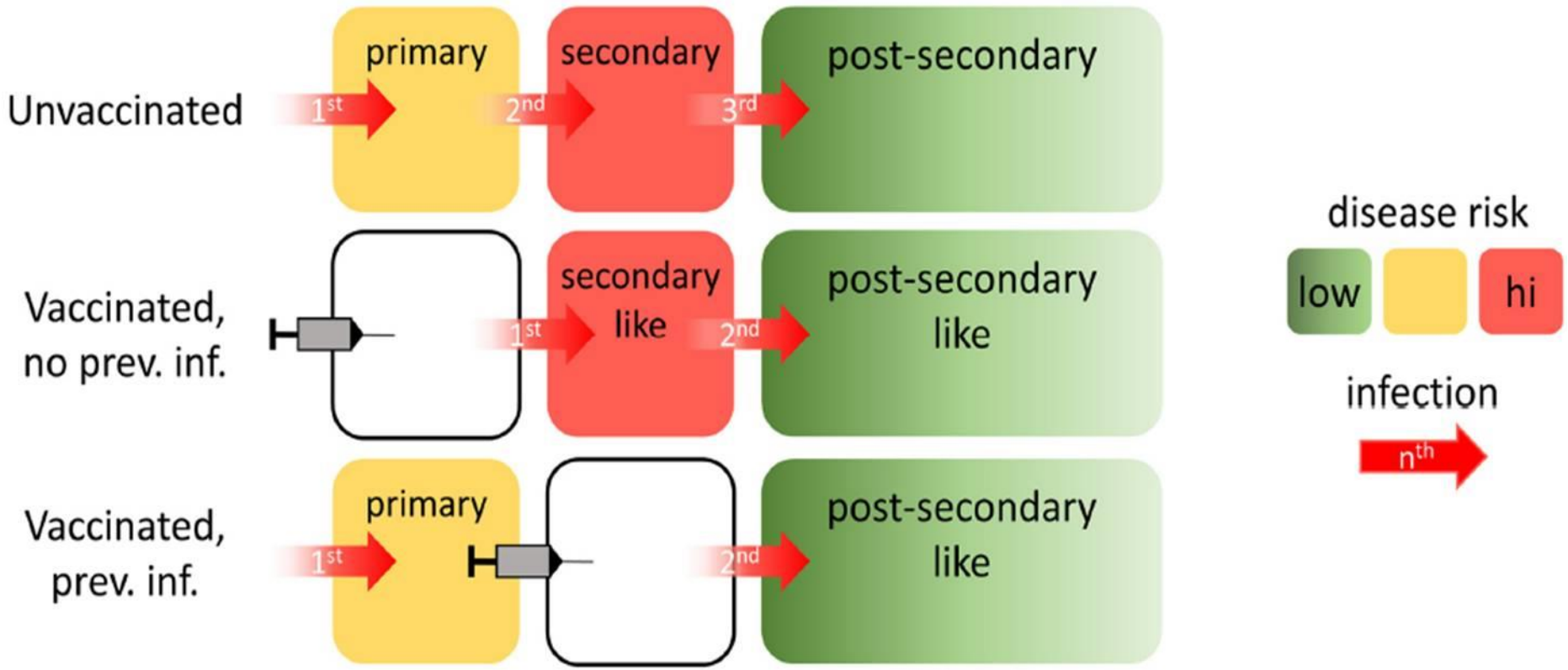


Image from: Flasche S, Jit M, Rodriguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. PLoS Med. 2016;13:1–19. doi:10.1371/ journal.pmed.1002181.

The 5-year risk of severe dengue in ≥9 year-old: Data from the new analysis

Baseline serostatus	Estimated risk of hospitalized VCD in 5 year
vaccinated seronegative	4 per 1,000
unvaccinated seropositive	4.8 per 1,000
unvaccinated seronegative	1.7 per 1,000
vaccinated seropositive	<1 per 1,000

WHO:http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia_use/en/

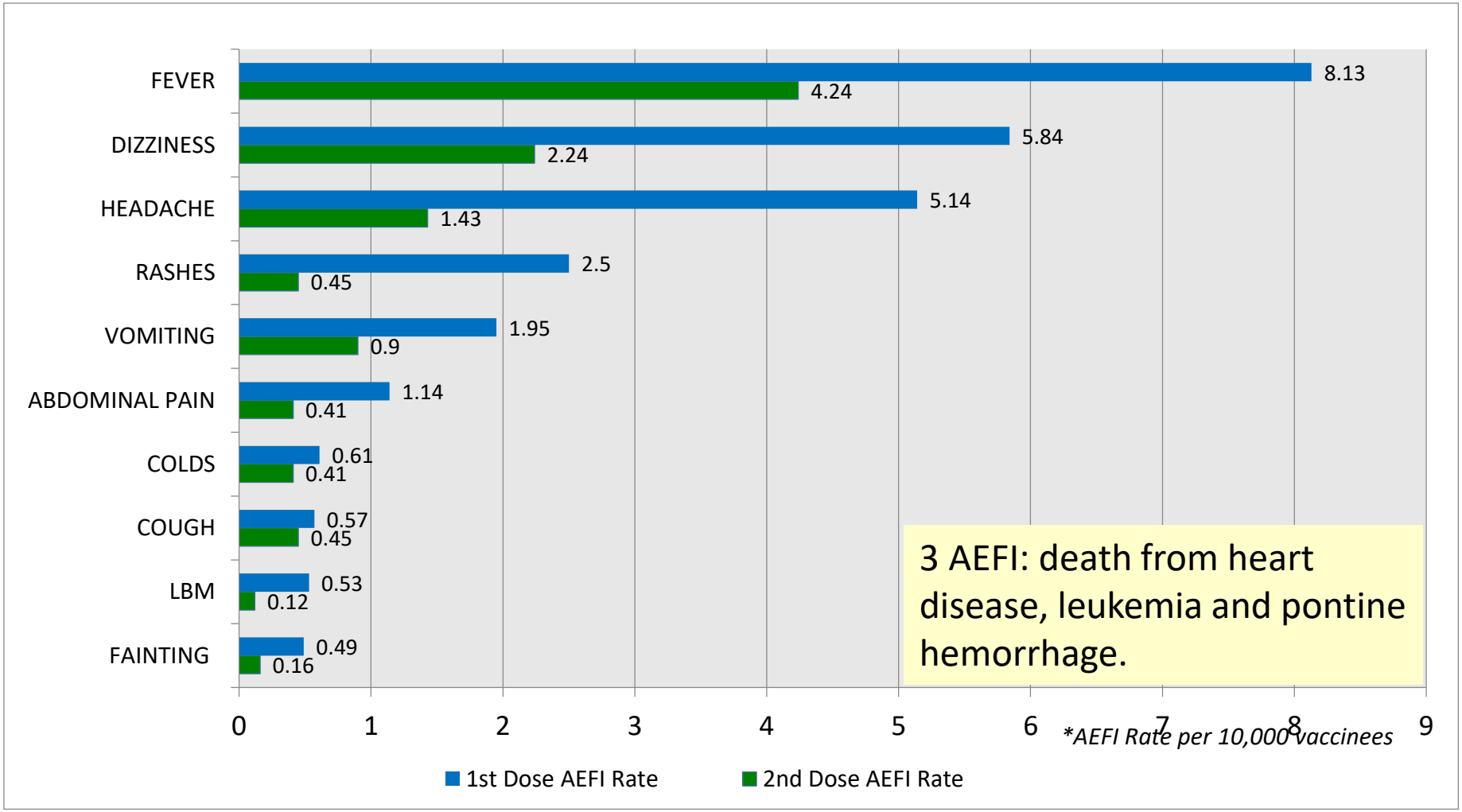
โดยสรุปคือ ผู้ที่ seronegative ก่อนฉีดวัคซีน วัดโดย PRNT50 มีโอกาสเกิด Hospitalized dengue และ Severe dengue มากขึ้นหลังเดือนที่ 30 (จำนวนผู้ป่วยมากขึ้น) แต่ severity ของโรค ไม่ได้มากขึ้นกว่าปรกติ ซึ่งคาดว่า จะทำให้ความเสี่ยงในการเกิดไข้เลือดออกรุนแรงที่มากขึ้นนี้ จะหายไปเมื่อผู้นั้นได้รับ natural infection

ในเวชปฏิบัติสมควรตรวจเลือดก่อนฉีดวัคซีนเพื่อดูว่าเคยติดเชื้อมาก่อนหรือไม่

ไม่แนะนำเพราะ

- ELISA Ig G อาจเกิด false positive จาก cross reaction กับ Flavivirus infection อื่นๆ เช่น Zika, JE
- ELISA หรือ rapid test อาจเกิด false negative เพราะไม่สามารถบอกการติดเชื้อที่ผ่านมานานแล้วได้ เนื่องจากเป็นชุดทดสอบวินิจฉัย acute infection เห็นได้จากผู้ที่เป็น secondary infection ตรวจได้ผลลบในวันแรกๆของไข้อยู่เสมอ

Rates of Top 10 AEFIs Experienced by Vaccinated Pupils in Regions III, IV-A and NCR, Philippines after 1st Dose & 2nd Dose



3 AEFI: death from heart disease, leukemia and pontine hemorrhage.

Dr. Julius A. Lecciones (Philippines); Dengue Vaccine Expert Meeting: Implementation in Latin America; Panama City; March 31-April 1, 2017

วัคซีนไข้เลือดออก ควรแนะนำในผู้ใหญ่ และวัยรุ่นตอนปลาย ให้ฉีดมาก ๆ เพื่อให้เกิด herd immunity ในชุมชน

คำแนะนำการฉีดวัคซีนไข้เลือดออกในเด็ก (9 – 18 ปี)

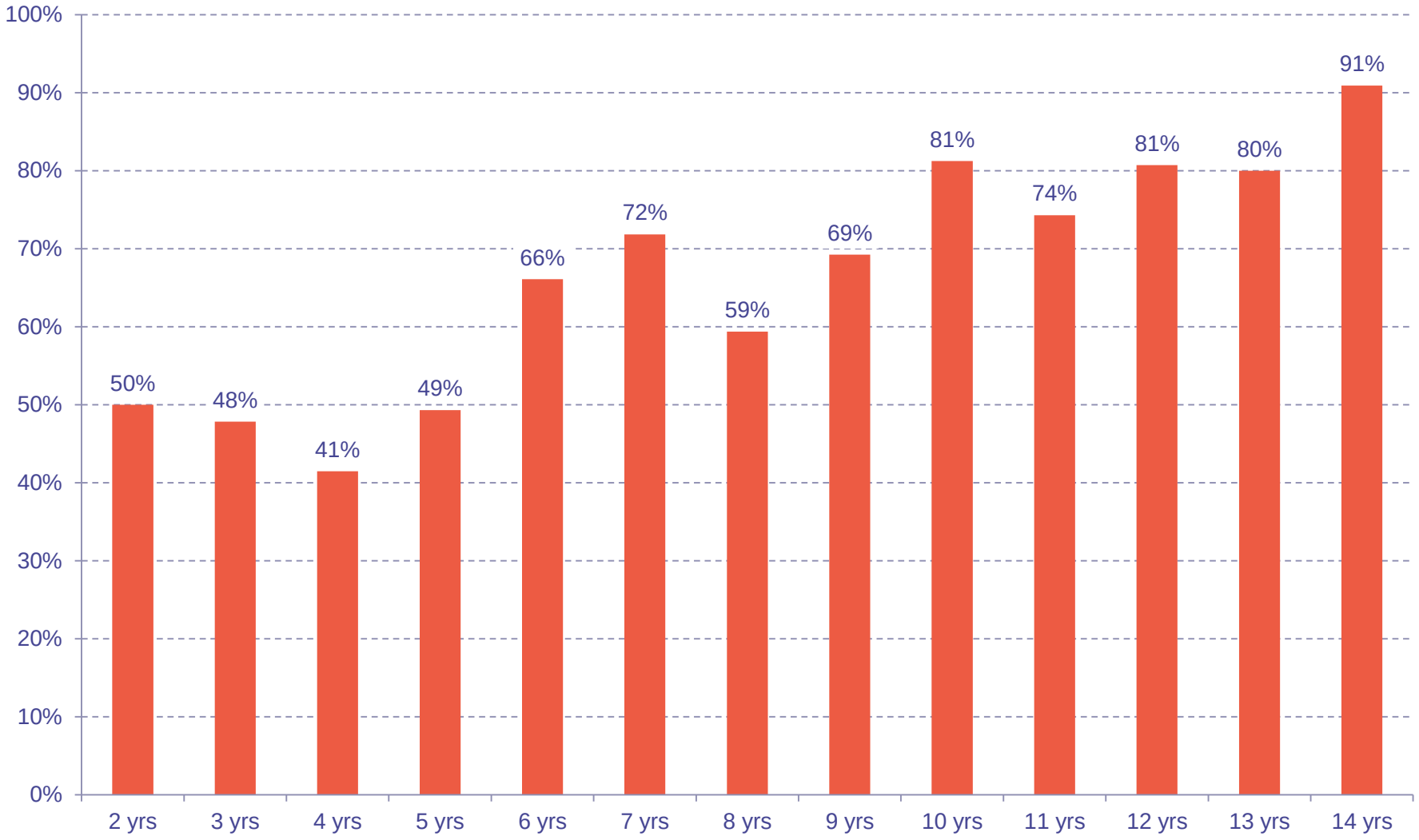
- <u>ในผู้ที่ยังไม่เริ่มฉีดวัคซีน</u>
  - อธิบายถึง benefit-risk ของการฉีดวัคซีนไข้เลือดออก
  - หากมีประวัติเคยเป็นโรคไข้เลือดออก หรือคนในบ้าน ชุมชน รับความเสี่ยงได้→ ฉีดวัคซีนได้เลย ไม่ต้องตรวจเลือด
  - หากไม่เคยมีประวัติ→ ใช้ข้อมูลระบาดวิทยา หรือ seroprevalence พิจารณาฉีดหลังอายุ 15 ปี
- <u>ในผู้ที่ฉีดวัคซีนมาแล้วแต่ยังไม่ครบ</u>
  - ยังไม่มีข้อมูล benefit-risk ของการได้รับวัคซีนเพียง 1 หรือ 2 เข็ม
  - เนื่องจากเป็น live vaccine ฉีด 1 เข็มก็ถือว่า prime แล้ว จึงน่าจะฉีดให้ครบจะดีกว่า

ข้อระวัง

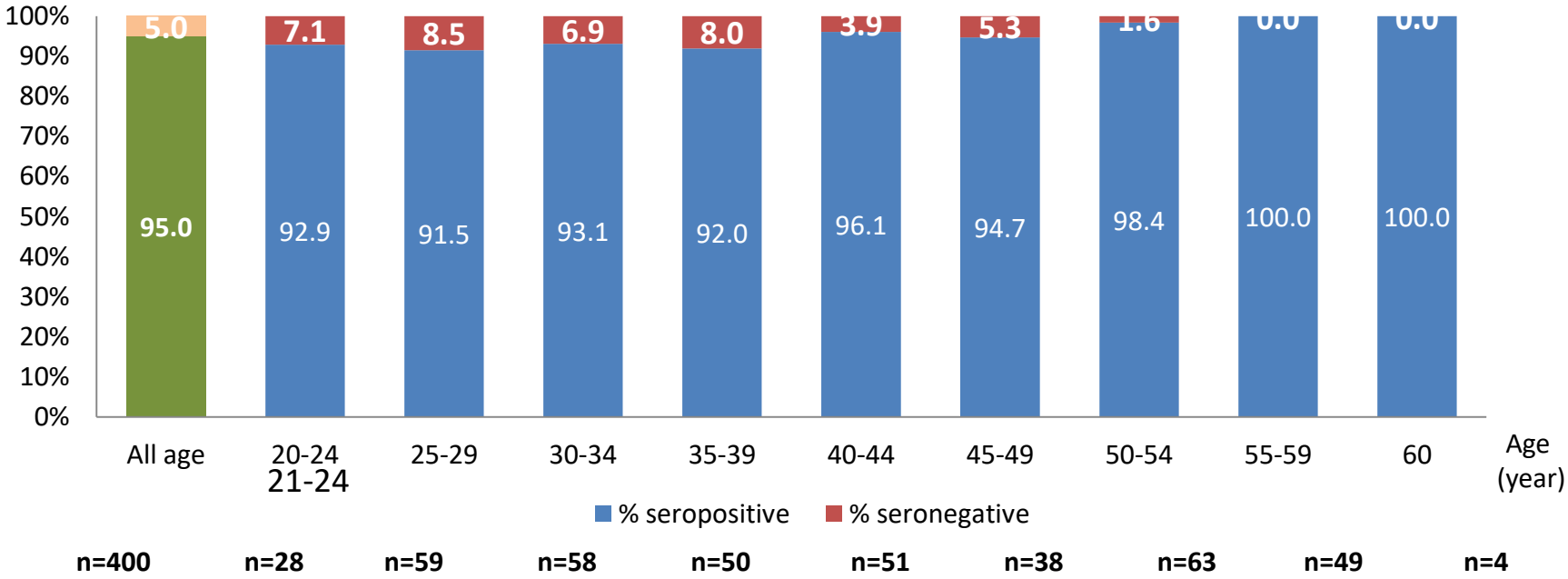
-ฉีดแล้วก็ยังเป็นโรคได้ โดย severity ไม่ต่างจากไม่ฉีดและเป็นโรค

-ฉีดแล้วยังต้องป้องกันยุงกัด

Subjects seropositive at baseline from CYD14 (Thailand only) and CYD23



PRNT50 : Dengue seroprevalence in HCW in QSNICH *by age group (n = 400)*



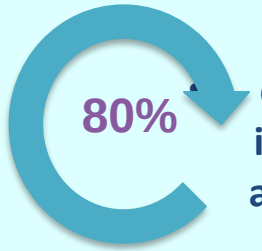
- **400 HCW age 21-60 year old, (13.2% men, 86.8% Woman women)**
- **High dengue seroprevalenmce in study population,**
  - **95% (380/400) have PRNT50>10 for at least one serotypes (Seropositive by PRNT50)**
  - **5% (20/400) has PRNT50 < 10 for all serotypes**
- **The dengue seroprevalence in HCWs in QSNICH is more than 90% in all age group**

Seropositive : PRNT50 ≥ 10, Seropositive : PRNT50 < 10

Vandepitte WP, et al. In: Proceedings of the Joint International Tropical Medicine Meeting, Bangkok, Thailand, December 6-8, 2017.

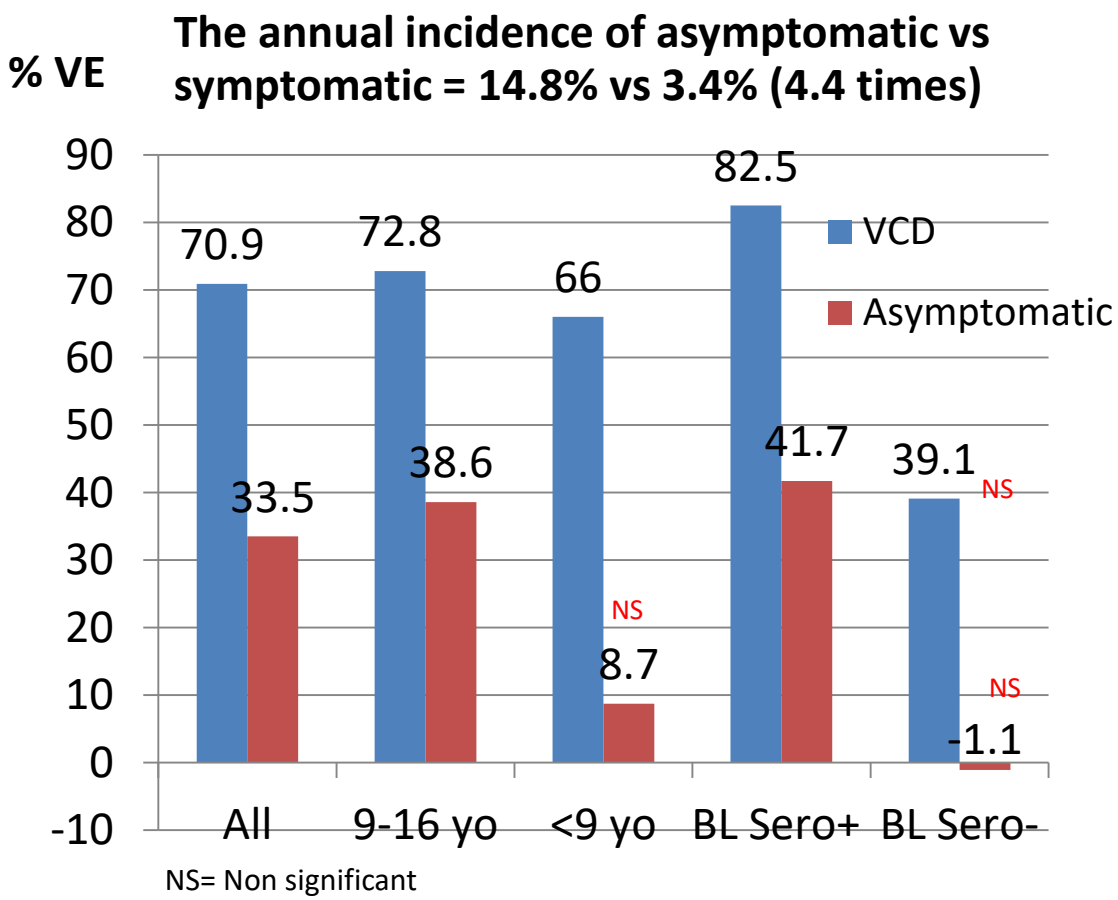
CYD Tetravalent Dengue Vaccine Reduces Symptomatic and Asymptomatic Dengue Virus Infections in Healthy Children Aged 2–16 Years in Asia and Latin America (N=3,736)

Efficacy against asymptomatic infection reduce transmission

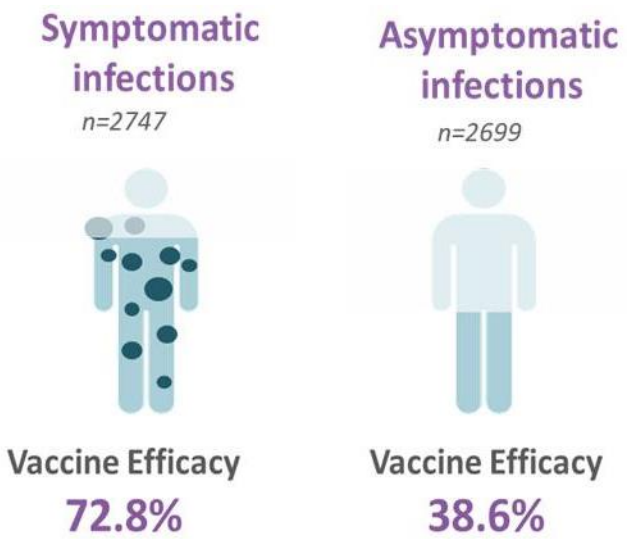


of all dengue infections are asymptomatic[1]

Asymptomatic individuals are significantly more infectious to mosquitoes than people with symptomatic infections. *Duong V et al. PNAS 2015; 112(47):14688–14693.*



Efficacy against symptomatic and asymptomatic infections in 9–16 Yo



Olivera-Botello G. JID 2016;214:994-1000.

การป้องกันไข้เลือดออกสามารถทำได้หลายวิธีร่วมกัน

- การป้องกันยุงกัด
- กำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงรวมทั้งการใช้วัคซีน
- วัคซีน Dengvaxia® ยังไม่สามารถป้องกันโรคได้อย่างสมบูรณ์ แม้จะฉีดวัคซีนครบแล้วก็ยังสามารถเป็นโรคได้
- หากมีอาการสงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก จะต้องรีบมาพบแพทย์ไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนมาก่อนหรือไม่ก็ตาม

ขอบคุณค่ะ