



วารสาร ไทยโกกัยนิพนธ์

ปีที่ 4 ฉบับเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2550 (หน้า 1-12)

บทความเป็นวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



วัคซีนโรตาไวรัส: การพัฒนาและการนำมาใช้ทางคลินิก

วิชัย สันติมาลีวรกุล¹ และ ทศวรรณ จิตรวตินกุล²

¹ ภาควิชาเภสัชกรรม ² ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0702-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

วันที่หมดอายุ: 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงความสำคัญของปัญหาโรคท้องร่วงที่มีสาเหตุมาจากโรตาไวรัส และลักษณะของเชื้อโรตาไวรัส
2. เพื่อให้ทราบถึงการพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสชนิดต่างๆ
3. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ และการบริหารวัคซีนโรตาไวรัส

บทคัดย่อ

โรตาไวรัส (Rota virus) เป็นเชื้อจุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงอย่างรุนแรงในทารกและเด็กเล็กทั่วโลก นำมาซึ่งผลกระทบทางด้านการรักษาและการสูญเสียชีวิต จึงมีความพยายามคิดค้นหาทางป้องกันโรคดังกล่าวด้วยวัคซีน ปัจจุบันมีวัคซีนโรตาไวรัสหลายชนิดที่อยู่ระหว่างการพัฒนา และมีเพียง 2 ชนิดเท่านั้นที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้ได้อย่างแพร่หลายทั่วโลก คือ RotaRix ซึ่งเป็น monovalent human rotavirus vaccine กระตุ้นภูมิคุ้มกันจำนวน 2 ครั้ง ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคท้องร่วงที่เกิดจากโรตาไวรัสได้ร้อยละ 85 และ RotaTeq ซึ่งเป็น multivalent human-bovine rotavirus reassortants vaccine กระตุ้นภูมิคุ้มกันจำนวน 3 ครั้ง ซึ่งป้องกันโรคท้องร่วงได้ร้อยละ 74 ด้านความปลอดภัยวัคซีนทั้งสองตัวก่อให้เกิดภาวะลำไส้กลืนกันไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ในปัจจุบันวัคซีนทั้ง 2 ชนิดได้ถูกใช้ทั่วโลก โดยกำหนดให้ในเด็กที่มีอายุในช่วง 6-12 สัปดาห์ เพื่อป้องกันโรคท้องร่วงจากโรตาไวรัสแล้ว

คำสำคัญ: วัคซีนโรตาไวรัส, โรตาไวรัส, การพัฒนา, การนำมาใช้ทางคลินิก

1. ความสำคัญของปัญหาโรคท้องร่วงที่มีสาเหตุมาจากโรตาไวรัส

โรตาไวรัสเป็นเชื้อจุลินทรีย์ที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงอย่างรุนแรงในทารกและเด็กเล็กทั่วโลก สำหรับความรุนแรงของโรตาไวรัส พบว่าในประเทศที่พัฒนาแล้วมีผู้ป่วยทารกและเด็กเล็กเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องร่วงจากโรตาไวรัสร้อยละ 35-52 และประมาณการกันว่าในประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยเด็กที่เกิดอาการท้องร่วงจากเชื้อมีถึง 3 ล้านรายต่อปี ในจำนวนนี้ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 82,000 ราย และเสียชีวิต 150 ราย ส่วนในประเทศที่กำลังพัฒนา โรตาไวรัสเป็นสาเหตุของอาการท้องร่วงในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี ประมาณ 125 ล้านรายต่อปี ในจำนวนนี้มีเด็กต้องเสียชีวิตถึง 873,000 ราย^[1]

จากข้อมูลความเจ็บป่วยและอัตราการตายที่เกิดขึ้นในเด็กทั่วโลก ทำให้วงการด้านสาธารณสุข พยายามคิดค้นหาทางป้องกันโรคดังกล่าว เพื่อลดการสูญเสียชีวิตและค่าใช้จ่ายทางด้านสาธารณสุข จึงพยายามคิดค้นวัคซีนโรตาไวรัส (rotavirus vaccine) ขึ้น โดยพบว่าวัคซีนดังกล่าวสามารถป้องกันการเกิดโรคติดเชื้อทางเดินอาหารจากโรตาไวรัสได้ และช่วยลดความรุนแรงของอาการท้องร่วงรุนแรงในเด็กเล็กได้ ในขณะเดียวกันที่ประเทศสหรัฐอเมริกา The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ซึ่งเป็นองค์กรที่กำหนดการสร้างภูมิคุ้มกัน เห็นพ้องกับ The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ได้ประกาศแนะนำให้วัคซีนโรตาไวรัสชนิดกิน (RotaTeq) ในเด็กที่มีอายุ 6-12 สัปดาห์ เพื่อป้องกันโรคท้องร่วงจากโรตาไวรัส ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2549 เป็นต้นไป^[2, 3] สำหรับประเทศไทยนั้นวัคซีนโรตาไวรัส RotaRix[®] ได้นำเข้าและขออนุญาตในปี 2548 แล้ว จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่เภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ ควรทราบข้อมูลเกี่ยวกับวัคซีนดังกล่าว เพื่อเป็นแนวทางในการให้ความรู้และแนะนำการให้วัคซีนได้อย่างถูกต้อง รวมถึงทราบวิธีการบริหารยาและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ที่ได้รับวัคซีน

2. โรคทางเดินอาหารอักเสบจากโรตาไวรัส

การติดเชื้อโรตาไวรัสเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อจากอุจจาระเข้าทางปาก (fecal-oral route) เป็นช่องทางหลัก นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า โรตาไวรัสสามารถติดต่อผ่านทางเดินหายใจได้ด้วย เมื่อโรตาไวรัสเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย จะไม่ถูกทำลายโดยน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร จากนั้นเชื้อจะแพร่ไปที่เยื่อเมือกของผนังลำไส้เล็กเพื่อเพิ่มจำนวน ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุผิว (epithelium cell) ของลำไส้เล็กสูญเสียหน้าที่ในการดูดซึมน้ำและเกลือแร่^[4, 5] ทำให้ผู้ป่วยมีอาการถ่ายท้องและสูญเสียเกลือแร่จากร่างกายได้ โรตาไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญของอาการท้องร่วงในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี บางรายอาจไม่มีอาการใดๆ เกิดขึ้น มักพบในทารกที่มีอายุต่ำกว่า 3 เดือนและในผู้ใหญ่ ส่วนผู้ป่วยที่แสดงอาการติดเชื้อโรตาไวรัสมีระยะการฟักตัว 1-3 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มมีไข้หรืออาเจียนเป็นอาการนำ และถ่ายเป็นน้ำ (watery diarrhea) อยู่ประมาณ 4-8 วัน

ผู้ป่วยบางรายมีอาการรุนแรงจนกระทั่งเกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) และสูญเสียเกลือแร่ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลหรือบางรายเสียชีวิตได้^[6, 7]

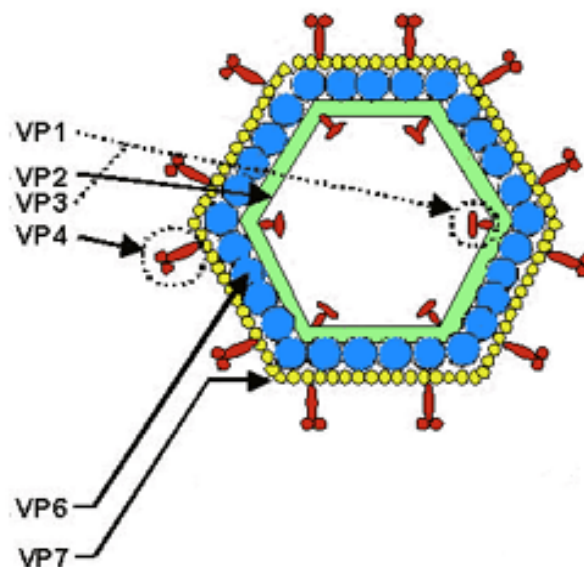
สำหรับการรักษาโรคทางเดินอาหารอักเสบจากโรตาไวรัส ยังไม่มียาต้านไวรัสใดที่รักษาได้อย่างจำเพาะเจาะจง แพทย์จะรักษาตามอาการที่ผู้ป่วยเป็น เช่น อาการขาดน้ำและเกลือแร่ แพทย์จะพิจารณาให้ดื่มน้ำเกลือแร่ทดแทน หากมีอาการขาดน้ำอย่างรุนแรง แพทย์จะรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลเพื่อให้สารละลายน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ ส่วนอาการอื่นๆ จะพิจารณารักษาตามอาการด้วยยา เช่น ยาลดไข้ และยาแก้ท้องเสีย เป็นต้น^[6, 7]

3. ลักษณะของโรตาไวรัส

ในปี ค.ศ. 1973 Bishop และคณะ พบสิ่งมีชีวิตที่อยู่ในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ในเด็กที่มีอาการท้องร่วงด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน เป็นไวรัสที่มีลักษณะทรงกลมคล้ายวงล้อ จึงเรียกว่า โรตา (ซึ่งมาจากภาษาละติน rota แปลว่า wheel)^[4] โรตาไวรัสจัดอยู่ในตระกูล Reoviridae เป็นไวรัสที่ไม่มีเปลือกหุ้ม (naked virus) ซึ่งมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 70 นาโนเมตร มีโครงสร้างหุ้ม 3 ชั้น คือ โปรตีนที่หุ้มชั้นนอก (outer-capsid) โปรตีนที่หุ้มชั้นใน (inner-capsid) และแกนกลาง (core) ซึ่งเป็นส่วนที่บรรจุสารพันธุกรรมของไวรัสซึ่งเป็น RNA สายคู่ (double-stranded RNA) จำนวน 11 คู่ ทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่เป็นโครงสร้างของอนุภาคไวรัส (structural proteins) 6 ชนิด ได้แก่ VP1-VP4, VP6 และ VP7 และสร้างโปรตีนที่พบในเซลล์ติดเชื้อแต่ไม่พบในอนุภาคไวรัส (non structural proteins) 5 ชนิด ได้แก่ NSP1-NSP5^[1]

⁴⁾ ความแตกต่างของโปรตีน VP6 ที่เปลือกชั้นในของไวรัสจำแนกโรตาไวรัสได้เป็น 7 กลุ่ม คือ A, B, C, D, E, F และ G โดยเชื้อไวรัสกลุ่ม A, B และ C เป็นสาเหตุของโรคท้องร่วงในมนุษย์ แต่เชื้อที่พบในเด็กมากที่สุด คือ ไวรัสกลุ่ม A^[1]

สำหรับโปรตีนที่กระตุ้น Neutralizing antibodies ซึ่งเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสเพื่อใช้ป้องกันโรค คือ โปรตีนที่เป็นโครงสร้าง 2 ชนิด ได้แก่ VP4 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ไวต่อเอนไซม์ protease จึงเรียกว่า P protein และ VP7 เป็นไกลโคโปรตีน จึงเรียกโดยย่อว่า G protein ซึ่งอยู่ที่เปลือกชั้นนอก (ดังรูปที่ 1) โดยอาศัยโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่จำเพาะ พบ G protein 14 ซีโรไทป์ และ P protein 21 จีโนไทป์ ซึ่งในปัจจุบันมีการค้นพบโรตาไวรัสสายพันธุ์ต่างๆ ได้มากกว่า 20 สายพันธุ์^[17, 20] โดยสายพันธุ์หลักๆ ที่พบว่าก่อโรค ได้แก่ G1P[8], G3P[8], G2P[4] และ G4P[8] ตามลำดับ และถ้าพิจารณาเฉพาะส่วนซีโรไทป์ G จะพบว่า G9 เป็นซีโรไทป์อันดับ 5 ของเชื้อโรตาไวรัสที่ก่อโรค ซึ่งมีรายงานว่า โรตาไวรัสซีโรไทป์ G9 นี้พบมากกับผู้ป่วยที่เป็นโรคท้องร่วงในประเทศออสเตรเลีย อินเดีย สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา และประเทศแถบลาตินอเมริกา^[17] และสำหรับในประเทศไทยพบว่า โรตาไวรัสซีโรไทป์ G9 เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบมากที่สุดเช่นกัน^[16]



รูปที่ 1 แสดงส่วนประกอบโปรตีน VP1-7 ของโรตาไวรัส

(Available from: http://www.iah.bbsrc.ac.uk/dsRNA_virus_proteins/images/04rotavirusfigure.jpg)

4. การพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัส

การพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสนั้น มีมาตั้งแต่ปี ค.ศ.1970 เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วยเชื้อโรตาไวรัสที่อ่อนฤทธิ์เพียงชนิดเดียว ซึ่งแยกได้จากวัวจัดเป็น monovalent vaccine และมีการทดลองเป็นครั้งแรกในปี 1980 แต่จากการทดลองทางคลินิกแล้วไม่สามารถยืนยันประสิทธิภาพของวัคซีนได้ หลังจากนั้นเป็นต้นมาได้มีการพัฒนาวัคซีนอย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันมีการนำวัคซีนโรตาไวรัสมาทดลองใช้ทางคลินิกทั้งสิ้น 7 ชนิด ซึ่งแต่ละชนิดอยู่ในช่วงการทดลองทางคลินิกที่แตกต่างกัน เช่น RotaTeq[®] และ RotaRix[®] เป็นวัคซีนที่ได้รับอนุญาตจดทะเบียนยาเรียบร้อยแล้ว ขณะที่วัคซีนโรตาไวรัสชนิดอื่นๆ ยังอยู่ในช่วงการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ได้แก่ วัคซีน 1321, 116E ของบริษัท Bharat Biotech และ UK-reassortant vaccine ของบริษัท Wyeth Ayerst^[7-9] เป็นต้น อย่างไรก็ตาม วัคซีนโรตาไวรัสบางชนิดต้องถูกถอนทะเบียนยา เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่น RRV-TV based quadrivalent human-rhesus reassortant vaccine (RotaShield[®]) ของบริษัท Wyeth Ayerst ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้กลืนกัน (intussusception) ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเด็กเล็ก ภาวะนี้เกิดจากลำไส้เล็กส่วนหนึ่งยื่นเข้าไปในอวัยวะอีกส่วนหนึ่ง เช่น ลำไส้ส่วน ileum ยื่นเข้าไปในลำไส้ส่วน cecum หรือ ลำไส้ส่วน jejunum และ ileum กลืนทับในส่วนลำไส้ด้วยตัวเอง จากการรายงานของศูนย์รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วัคซีนแห่งสหรัฐอเมริกา (US Vaccine Adverse Event Reporting System) พบว่าเกิดภาวะลำไส้กลืนกันระหว่างเดือนสิงหาคม

ปี ค.ศ. 1998 จนถึง เดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 1999 ในเด็กที่ใช้ RotaShield® เป็นจำนวน 15 ราย ทำให้วัคซีนดังกล่าวถูกพิจารณาในแง่ความปลอดภัยและมีการติดตามมากขึ้น มีงานวิจัยทางคลินิก 2 การศึกษาด้วยกันที่มีผลการศึกษาดังกล่าว การใช้ RotaShield® เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้กลืนกัน คิดเป็นความเสี่ยงที่พบได้ 1 ต่อ 4,500 -11,00 ราย^[8] จากผลการศึกษาข้างต้นส่งผลให้บริษัท Wyeth Ayerst ขอถอนทะเบียนวัคซีน RotaShield® ไปในปี 1999 อย่างไรก็ดีแม้ว่าวัคซีนโรตาไวรัสชนิดอื่นๆ ยังไม่มีรายงานอย่างชัดเจนในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้กลืนกัน แต่บุคลากรทางด้านสาธารณสุขควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวต่อไป เพื่อความปลอดภัยของผู้ได้รับวัคซีน สำหรับข้อมูลเรื่องชื่อวัคซีน บริษัทผู้ผลิตและสถานะทางคลินิกได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดของผลิตภัณฑ์วัคซีนโรตาไวรัสในปัจจุบัน^[8]

ผลิตภัณฑ์	บริษัทผู้ผลิต (ประเทศ)	ลักษณะวัคซีน	สถานะทางคลินิก
RotaShield®	Wyeth Ayerst (USA)	RRV-TV based quadrivalent human-rhesus reassortant	จดทะเบียนยาในปี ค.ศ.1998 ถอนทะเบียนยาในปี ค.ศ. 1999
LLR®	Lanzhou institute of Biological Products (China)	Monovalent lamb strain (P[12]G10)	จดทะเบียนยาปี ค.ศ. 2000 ในประเทศจีน
RotaTeq®	Merck (USA)	WC-3-based multivalent human-bovine reassortant	จดทะเบียนยาปี 2006 ในประเทศสหรัฐอเมริกา
RotaRix®	GlaxoSmithKline (Belgium)	Monovalent human strain (P[8]G1)	จดทะเบียนยาปี 2004 ประเทศเม็กซิโก
UK-reassortant vaccine	Wyeth Ayerst/NIH (USA)	UK-based multivalent human-bovine reassortant	Clinical trial phase II
RV3	University of Melbourne (Australia)	Neonatal strain (P[6]G3)	Clinical trial phase II
116E	Bharat Biotech (India)	Neonatal strain (P[11]G9)	Clinical trial phase I
1321	Bharat Biotech (India)	Neonatal strain (P[11]G10)	Clinical trial phase I

การพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน สามารถแบ่งประเภทของวัคซีนได้ 2 กลุ่มคือ Monovalent และ Multivalent vaccine ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

4.1 Monovalent vaccine

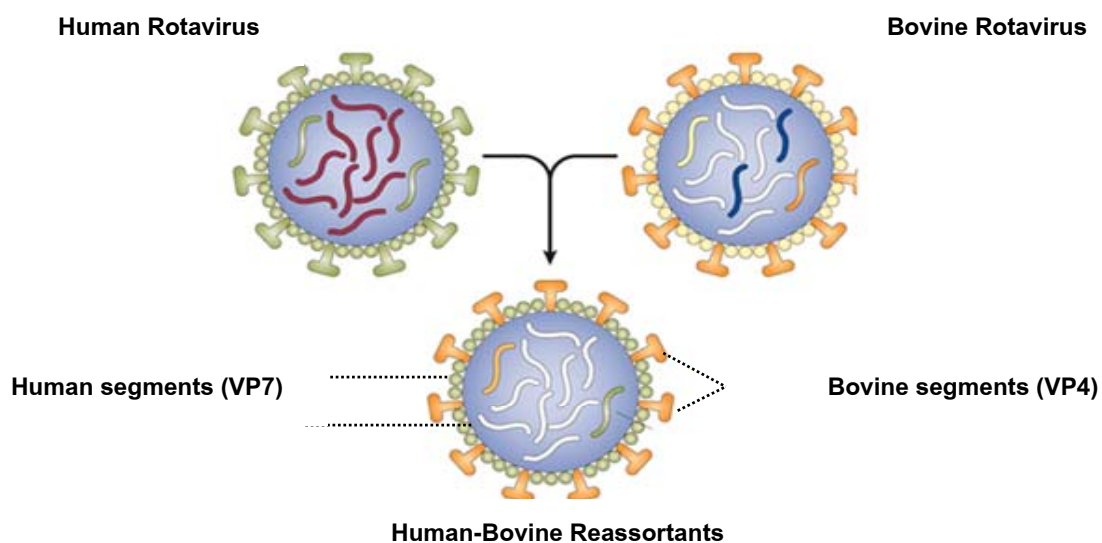
วัคซีนโรตาไวรัสที่ถูกพัฒนาขึ้นเป็นครั้งแรก คือ monovalent vaccine ชนิดรับประทาน ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่แยกได้จากวัว นำมาเพาะเลี้ยง (subculture) ในห้องปฏิบัติการมากกว่า 260 ครั้ง จนกระทั่งเชื้ออ่อนฤทธิ์ลง แล้วนำมาเลี้ยงในเซลล์ของลิงจนได้เชื้อไวรัสสายพันธุ์ที่เรียกว่า RIT 4237 เมื่อนำมาทดลองทางคลินิกโดยให้เด็กได้รับวัคซีนทางปากครบ 2 ครั้ง กลับให้ผลในการป้องกันโรคได้ไม่ดีนัก จึงหยุดการพัฒนาวัคซีนดังกล่าวลง หลังจากนั้นนักวิจัยได้พัฒนาวัคซีนตัวใหม่ขึ้น คือ โรตาไวรัสสายพันธุ์ WC3 ชนิด P7G6 ซึ่งปรับปรุงวิธีการเตรียมไวรัสจากเดิม คือ ลดจำนวนครั้งของการเพาะเลี้ยงไวรัสลง ทำให้ฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายเพิ่มขึ้น เมื่อนำมาทดสอบทางคลินิกในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีประสิทธิภาพดีในการป้องกันโรค (ร้อยละ 71-100) มีความปลอดภัยดี แต่การป้องกันไวรัสข้ามสายพันธุ์มีประสิทธิภาพเพียง ร้อยละ 50 แต่เมื่อนำวัคซีนชนิดดังกล่าวมาทดลองใช้ในประเทศจีนและประเทศในแถบแอฟริกา พบว่าสามารถป้องกันโรคได้ต่ำจึงได้ยุติการพัฒนาไป วัคซีนโรตาไวรัสชนิด monovalent ตัวที่ 3 เป็นสายพันธุ์ที่แยกได้จากลิงวอก (Rhesus) สายพันธุ์ MMU18006 ซึ่งจำเพาะเจาะจงต่อการป้องกันโรคท้องร่วงจากสายพันธุ์ G3 ส่วนสายพันธุ์ G1 ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดกลับมีประสิทธิภาพต่ำ^[1, 7, 8] จวบจนปัจจุบันมี monovalent vaccine เพียงชนิดเดียวที่พัฒนาและนำมาทดลองทางคลินิกจนได้รับอนุญาต คือ RotaRix[®] หรือ monovalent human strain (P[8]G1) ซึ่งเป็นไวรัสอ่อนฤทธิ์สายพันธุ์เดียวที่แยกได้จากคน^[9]

จากข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสชนิด monovalent แม้ว่าจะมีความปลอดภัยในการใช้ทางคลินิก แต่ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไม่สามารถยืนยันได้แน่ชัด อาจเกิดจากความไม่จำเพาะเจาะจงของภูมิคุ้มกันที่มีต่อวัคซีนในสายพันธุ์ที่เตรียมขึ้น แต่เมื่อมีการติดเชื้อข้ามสายพันธุ์กลับมีประสิทธิภาพที่ลดลง นักวิจัยจึงมีแนวคิดในการพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสที่สามารถป้องกันเชื้อได้ในหลายๆ สายพันธุ์ โดยอาศัยเทคนิคการเข้าสู่ตัวใหม่ของยีน (reassortants) เพื่อให้ได้โรตาไวรัสสายพันธุ์ผสมเตรียมเป็นวัคซีน (Multivalent vaccine)^[10]

4.2 Multivalent vaccine ^[1, 3, 7-9, 11, 12]

การพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสที่ประกอบด้วยโรตาไวรัสหลายชนิด (multivalent) เป็นการผลิตวัคซีนโดยเลี้ยงเชื้อไวรัสโรตาหลายสายพันธุ์ จะเกิดการเข้าสู่ตัวใหม่ของยีน (Reassortment) จนได้โรตาไวรัสชนิดใหม่ที่มีโปรตีนผสมกันระหว่างไวรัสตั้งต้น โดย multivalent vaccine ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นครั้งแรก คือ RRV-TV (RotaShield[®]) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2541 แต่ถูกถอนทะเบียนไปเพราะผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดลำไส้กลืนกันดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น RRV-TV เป็นวัคซีนชนิดกิน เตรียมจากโรตาไวรัสสายพันธุ์ที่แยกได้จากลิงวอก นำมาเข้า

ชุดใหม่กับสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ นอกจากนี้ยังมีการผลิต multivalent vaccine อีกชนิดหนึ่งซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ได้จากวัวและมนุษย์ (human-bovine reassortants) ชื่อการค้า RotaTeq[®] ประกอบด้วย reassortant virus 5 ชนิด คือ G1P7, G2P7, G3P7, G4P7 และ G6P1[8] ซึ่งเกิดจาก G1P1[8], G2P2[6], G3P1[8] และ G4P2[6] เป็นโรตาไวรัสที่ได้จากมนุษย์ นำเข้าสู่ชุดใหม่กับ G6P7[5] ซึ่งเป็นโรตาไวรัสที่ได้จากวัว โดยยีน P7 ในสายพันธุ์จากวัวนำมาเข้าสู่ชุดใหม่กับ G1-G4 ที่ได้จากมนุษย์ และ G6 ของสายพันธุ์จากวัวเข้าสู่ชุดกับ P1[8] ของสายพันธุ์จากคน (ดังรูปที่ 2) RotaTeq[®] เป็นวัคซีนชนิดกินซึ่งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงผ่านการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว



รูปที่ 2 แสดงการเข้าสู่ชุดใหม่ของยีน (Reassortants) ของ Human rotavirus และ Bovine rotavirus เพื่อผลิต Oral live Rotavirus vaccine (RotaTeq[®])^[11]

(Available from: <http://www.nature.com/nm/journal/v11/n4s/thumbs/nm1218-F1.gif>)

5. ประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของวัคซีนโรตาที่มีใช้ในปัจจุบัน

ปัจจุบันวัคซีนโรตาไวรัสที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและมีการใช้กันอย่างแพร่หลายมี 2 ชนิดด้วยกัน คือ Monovalent Human rotavirus vaccine ชนิด P1A[8]G1 ในชื่อการค้า RotaRix[®] และ Multivalent Human-bovine rotavirus reassortants vaccine เป็นวัคซีนที่มีไวรัสที่เข้าสู่ชุดใหม่ (reassortant virus) 5 ชนิดซึ่งมีโปรตีนที่ชั้นนอก (G1, G2, G3, และ G4) ได้จากโรตาไวรัสของมนุษย์ และ P protein ชนิด (P7[5]) จากโรตาไวรัสของวัว ในชื่อการค้า RotaTeq[®] (สำหรับ LLR Monovalent lamb strain (P[12]G10) มีใช้เฉพาะในประเทศจีน)^[8]

Monovalent Human rotavirus vaccine ชนิด P1A[8]G1 หรือ RotaRix[®] ได้รับอนุญาตให้ใช้ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 2006 ในประเทศเม็กซิโก และมีการใช้วัคซีนนี้อย่างแพร่หลายในประเทศแถบลาตินอเมริกา ทวีปแอฟริกา เอเชีย และบางประเทศในแถบยุโรป โดยเฉพาะ

อย่างยิ่งในประเทศบราซิล ปานามา และเวเนซุเอลา ได้อนุมัติให้ใช้วัคซีน RotaRix[®] อยู่ในระบบการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของประเทศ (National Vaccination Program) แต่วัคซีนดังกล่าวยังไม่มี การขออนุญาตในประเทศสหรัฐอเมริกา^[3] ส่วน multivalent human-bovine reassortants vaccine หรือ RotaTeq[®] ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในเดือนกุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2006 และในขณะเดียวกัน The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) เห็นพ้องกับ The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ได้แนะนำให้กินวัคซีนโรตาไวรัส 3 ครั้ง ในเด็กที่มีอายุ 2, 4 และ 6 เดือนตามลำดับ โดยเริ่มให้ครั้งแรกเมื่ออายุไม่เกิน 3 เดือนเพื่อป้องกันโรคท้องร่วงจากโรตาไวรัส^[2, 3]

ในแง่ของประสิทธิภาพในการป้องกันโรคท้องร่วงจากโรตาไวรัสของวัคซีน RotaRix[®] จากงานวิจัยของ Ruiz-Palacios และคณะ ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนในรูปแบบ randomized, double-blind control trial ในเด็ก ที่มีอายุระหว่าง 6-13 สัปดาห์ ในประเทศกลุ่มลาตินอเมริกา 11 ประเทศ และประเทศฟินแลนด์ จำนวน 63,225 ราย เป็นกลุ่มทดลอง 31,673 ราย และกลุ่มควบคุม 31,552 ราย ตามลำดับ โดยให้วัคซีนชนิดรับประทาน 2 ครั้ง โดยให้วัคซีนครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรกประมาณ 1-2 เดือน ผลการศึกษาพบว่าวัคซีนดังกล่าวสามารถป้องกันโรคท้องร่วงอย่างรุนแรงจากโรตาไวรัสที่ต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาลได้ร้อยละ 85 และสามารถลดจำนวนผู้ป่วยท้องร่วงที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลจากทุกๆ สาเหตุได้ร้อยละ 42 ส่วนประสิทธิภาพของวัคซีนในการลดอัตราการตายจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน และพบว่า RotaRix ป้องกันโรคท้องร่วงที่มีสาเหตุจากโรตาไวรัสซีโรไทป์ G1P[8] ได้ร้อยละ 90.8 G3P[8], G4P[8], G9P[8] ได้ร้อยละ 86.9 และ G2P[4] ได้ร้อยละ 45.4 ในแง่ความปลอดภัยของวัคซีนดังกล่าว พบว่ากลุ่มที่ใช้วัคซีนมีอัตราการเกิดภาวะลำไส้กลืนกันไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ^[13] นอกจากนี้ยังมีการรายงานการเกิดภาวะลำไส้กลืนกันในเด็กที่ได้รับวัคซีน RotaRix ในประเทศแถบลาตินอเมริกา ฟินแลนด์ และสิงคโปร์ แต่อยู่ในระดับที่ไม่มีความสำคัญ^[17]

ส่วนงานวิจัยของ Vesikari และคณะ เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน RotaTeq[®] ในรูปแบบ randomized, double-blind control trial ในเด็กที่มีอายุระหว่าง 6-12 สัปดาห์ ศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศแถบยุโรป และลาตินอเมริการวม 11 ประเทศ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับวัคซีนจำนวน 34,035 ราย และกลุ่มควบคุม 34,003 ราย โดยให้ชนิดรับประทาน 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 4-10 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าวัคซีนโรตาไวรัสสามารถลดอัตราการรักษาตัวในโรงพยาบาลและการมารักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการท้องร่วงที่มีสาเหตุมาจากโรตาไวรัสสายพันธุ์ G1, G2, G3 และ G4 ได้ร้อยละ 94.5 และสามารถลดการเกิดภาวะท้องร่วงอย่างรุนแรงจากโรตาไวรัสได้ถึงร้อยละ 98 และลดภาวะท้องร่วงได้ร้อยละ 74 ส่วนในแง่ของการเกิดภาวะลำไส้กลืนกัน และ อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบ เช่น ไข้ อาเจียน ท้องเสีย และอุจจาระเป็นเลือด (hematochezia) พบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ^[14]

อย่างไรก็ดีในปัจจุบันยังไม่มียานวิจัยเชิงทดลองที่เปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพในการป้องกันโรคและความปลอดภัยจากการใช้วัคซีนระหว่าง RotaRix[®] และ RotaTeq[®] ทั้งนี้อาจเนื่องจากวัคซีนทั้งสองชนิดเพิ่งได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาได้ไม่นาน อีกทั้งวัคซีนทั้งสองชนิดมีการใช้อย่างแพร่หลายในกลุ่มประเทศที่ต่างกัน จึงยังไม่มีการศึกษาใดๆ ที่ทำการเปรียบเทียบวัคซีนทั้งสองชนิดว่าวัคซีนชนิดใดป้องกันโรคได้ดีกว่ากัน ซึ่งเชื่อว่าในอนาคตหากมีการใช้วัคซีนดังกล่าวมากขึ้น น่าจะมีงานวิจัยที่สามารถตอบประเด็นปัญหานี้ได้

6. ข้อกำหนดและการบริหารวัคซีนโรตาไวรัส

วัคซีนโรตาไวรัสชนิด multivalent human-bovine reassortant vaccine (RotaTeq[®]) มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันโรคทางเดินอาหารอักเสบจากเชื้อโรตาไวรัส serotype G1, G2, G3 และ G4 โดยให้หยดกินทางปาก 3 ครั้ง ซึ่งการให้วัคซีนโรตาไวรัสในครั้งแรกควรให้ในเด็กทารกที่อายุระหว่าง 6-12 สัปดาห์ และครั้งที่ 2 และ 3 ในระหว่างแต่ละครั้งประมาณ 4-10 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามไม่ควรให้วัคซีนดังกล่าวเมื่อเด็กมีอายุเกิน 32 สัปดาห์ขึ้นไป เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนนี้เมื่อให้หลังจากอายุ 32 สัปดาห์ สำหรับการให้วัคซีนโรตาไวรัสในเด็กที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เด็กที่เป็นมะเร็ง ได้แก่ leukemia, lymphoma, malignant neoplasm เป็นต้น เด็กที่ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดขนาดสูง และเด็กที่ติดเชื้อ HIV ยังไม่มีข้อบ่งใช้ในประชากรกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างเพียงพอ^[2, 14] ส่วนค่าใช้จ่ายในการใช้ RotaTeq ป้องกันโรคทางเดินอาหารอักเสบอยู่ที่ประมาณ 52 US \$ ต่อหน่วย หรือ 156 US \$ ต่อ 1 โปรแกรมการป้องกัน¹

วัคซีนโรตาไวรัสชนิด Monovalent Human rotavirus vaccine ชนิด P1A[8]G1 (Rotarix[®]) เป็นวัคซีนหยดทางปากเช่นกัน แต่ให้เพียง 2 ครั้ง คือ แนะนำให้ใช้ในเด็กในช่วง 6 เดือนแรก โดยการให้วัคซีนครั้งแรกควรอยู่ในช่วงอายุ 6-14 สัปดาห์แรก และครั้งที่สองให้ห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 4 สัปดาห์ สำหรับเด็กที่มีช่วงอายุต่างไปจากข้างต้น ยังไม่มีข้อบ่งใช้ในประชากรกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลศึกษาทางคลินิกที่ชัดเจน^[3, 13] (รายละเอียดการให้วัคซีนดังตารางที่ 2) ทั้งนี้สามารถให้พร้อมกับวัคซีน DTP, Hib, IPV และ hepatitis B ได้ แต่ไม่ควรให้พร้อมกับ OPV เพราะจะทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนโรตาไวรัสลดลง ซึ่งการให้วัคซีนโรตาไวรัสและ OPV ควรห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์^[19] ค่าใช้จ่ายในการใช้ Rotarix ประมาณ 1,620 บาทต่อหน่วย หรือ 3,240 บาทต่อ 1 โปรแกรมการป้องกัน[†]

¹ ราคาอ้างอิงจาก Pediatric/ Vaccines for Children Program (VFC) Vaccine Price List

ณ เดือนกันยายน 2549 (Available from: http://www.cdc.gov/nip/vfc/cdc_vac_price_list.htm)

† ราคาอ้างอิงจากโรงพยาบาลรัฐบาล ณ เดือนตุลาคม 2549

วัคซีนทั้ง 2 ชนิดห้ามให้ในเด็กที่มีประวัติเคยแพ้วัคซีนดังกล่าว นอกจากนี้การให้วัคซีนทางปาก ไม่ควรนำวัคซีนไปผสมกับวัคซีน หรือ สารละลาย หรือ เจือจางด้วยสารใดๆ วัคซีนโรตาไวรัส RotaTeq[®] บรรจุอยู่ในหลอดพลาสติกที่สามารถบีบได้เพื่อสะดวกในการบริหารยาต่อหนึ่งครั้ง ส่วน Rotarix[®] เป็นวัคซีนผงแห้งซึ่งต้องผสมสารละลายที่เตรียมให้ในผลิตภัณฑ์สำหรับการเก็บรักษาควรเก็บวัคซีนโรตาไวรัสในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิระหว่าง 2-8 องศาเซลเซียส และป้องกันแสง^[9]

สำหรับในประเทศไทยวัคซีนโรตาไวรัสที่ได้รับอนุญาตทะเบียนยา มีเพียงตัวเดียว คือ RotaRix[®] (ข้อมูล ณ เดือนตุลาคม พ.ศ. 2549)^[15] โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันโรคกระเพาะและลำไส้อักเสบ (gastroenteritis) ที่มีสาเหตุจากโรตาไวรัส serotype G1 และ non G1 เช่น G2, G3, G4, G9 ได้ โดยวัคซีนอาจจะเป็นประโยชน์สำหรับเด็กไทยในอนาคต เนื่องจากงานวิจัยของซูลิพรและคณะ ที่ศึกษาถึงสายพันธุ์โรตาไวรัสจากอุจจาระในเด็กไทยที่เป็นโรคท้องร่วงจำนวน 838 คน พบว่าเป็นสายพันธุ์ชนิด G9, G2, G4, G1 และ G3 ร้อยละ 54.8, 17.2, 5.3, 0.8 และ 0.1 ตามลำดับ และพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี ที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นโรคท้องร่วงที่มีสาเหตุมาจากโรตาไวรัส^[16] อย่างไรก็ตามยังคงต้องศึกษาถึง genotype P ของโรตาไวรัสที่พบในประเทศไทยว่า เป็นชนิด P[8] หรือไม่ เนื่องจาก RotaRix สามารถลดความรุนแรงของอาการท้องร่วงที่เกิดจากโรตาไวรัสชนิด G9P[8] ได้^[13]

ถึงแม้ว่าในประเทศไทยยังไม่มีข้อกำหนดว่าต้องให้วัคซีนโรตาไวรัสในเด็กเล็กทุกราย เพื่อลดความรุนแรงของโรคท้องร่วง และการให้วัคซีนดังกล่าวเป็นไปตามความต้องการและเป็นค่าใช้จ่ายที่ผู้ปกครองของเด็กต้องรับผิดชอบเอง ซึ่งค่าใช้จ่ายในการให้วัคซีนนับว่าสูง แต่จากรายงานโรคท้องร่วงที่เกิดขึ้นในประเทศไทยในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีที่มีมากกว่าหนึ่งแสนรายต่อปี ทำให้วัคซีนโรตาไวรัสเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการลดความรุนแรงของโรคท้องร่วงได้ และในอนาคตวัคซีนโรตาไวรัสอาจถูกกำหนดให้เป็นวัคซีนที่ต้องให้กับเด็กไทยทุกราย แต่ทั้งนี้ควรศึกษาข้อมูลการติดตามประสิทธิภาพในแง่สายพันธุ์ของโรตาไวรัสที่วัคซีนสามารถลดความรุนแรงได้ และอาการไม่พึงประสงค์ของวัคซีนโรตาไวรัสในประเทศทางเอเชียเพิ่มขึ้น

บทสรุป

โรตาไวรัสเป็นเชื้อจุลชีพที่ก่อให้เกิดโรคท้องร่วงอย่างรุนแรงในเด็กเล็กทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยด้วย การนำวัคซีนโรตาไวรัสมาใช้เพื่อป้องกันโรคจึงนับว่าเป็นประโยชน์อย่างมาก อย่างไรก็ตามการพัฒนาวัคซีนโรตาไวรัสจากอดีตจวบจนปัจจุบันมีเพียง RotaRix[®] และ RotaTeq[®] เท่านั้นที่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนเป็นยาได้ ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีนทั้ง 2 ชนิดสามารถป้องกันโรคท้องร่วงได้อย่างมีประสิทธิภาพและไม่ก่อให้เกิดภาวะลำไส้กลืนกัน อีกทั้งวัคซีนตัวอื่นมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคที่ต่ำหรือก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ในฐานะบุคลากรทางการแพทย์แม้ว่าวัคซีนนั้นๆ จะได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วก็ตาม บทบาทที่สำคัญใน

ฐานะผู้ดูแลสุขภาพผู้ป่วย คือ การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนต่อไป อีกทั้งเชื้อจุลชีพในปัจจุบันมีการปรับตัวอยู่เสมอทำให้การรักษายุ่งยากและซับซ้อนมากขึ้น ดังนั้นวัคซีนโรตาไวรัสจึงควรได้รับการพัฒนาต่อไปเพื่อป้องกันโรคและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่ทั้งนี้ ก็ควรระวังการเกิดสายพันธุ์ใหม่ที่เกิดจาก gene reassortment ระหว่างไวรัสในวัคซีนซึ่งเป็นแบบ live-attenuated กับไวรัสก่อโรคในคนและในสัตว์อื่นๆ ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Midthun, K. and Kapikian, A.Z., Rotavirus vaccines: an overview. Clin Microbiol Rev 1996; 9(3): 423-34.
2. Centers For Disease Control and Prevention. CDC's Advisory Committee Recommends New Vaccine to Prevent Rotavirus Today. Available at http://www.cdc.gov/nip/news/pr/pr_rotavirus_feb2006.pdf (10 October 2006).
3. Parashar, U.D., Alexander, J.P. and Glass, R.I., Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-12): 1-13.
4. Parashar, U.D., et al., Rotavirus. Emerg Infect Dis; 1998. 4(4): 561-70.
5. Ramig, R.F., Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. J Virol, 2004; 78(19): 10213-20.
6. ศรีลักขณ์ สิมะเสถียร โรคติดเชื้อไวรัสโรตา ใน วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ และคณะ วัคซีนและโรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน กรุงเทพมหานคร บริษัท ธนาเพลส จำกัด 2548: 769-778.
7. พรรณี ปิติสุทธิธรรม วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสโรตา ใน พรรณี ปิติสุทธิธรรม และ ชัยนัต พิเชียรสุนทร ตำราวิทยาวัคซีน-สำคัญด้วยวัคซีนรุ่นใหม่ กรุงเทพมหานคร อมรินทร์พริ้นติ้ง แอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด 2546: 159-78.
8. Cunliffe, N.A., Bresee, J.S. and Hart, C.A., Rotavirus vaccines: development, current issues and future prospects. J Infect; 2002. 45(1): 1-9.
9. Glass, R.I., et al., Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. Lancet, 2006; 368(9532): 323-32.
10. Gouvea, V. and Brantly, M., Is rotavirus a population of reassortants? Trends Microbiol, 1995; 3(4): 159-62.
11. Buckland, B.C., The process development challenge for a new vaccine. Nat Med, 2005; 11(4 Suppl): S16-9.

12. จันทรเพ็ญ วิวัฒน์ Modern technology in vaccine development ใน การพัฒนาวัคซีน และการประยุกต์ใช้ ปริ๊มเจนีเยน มุ่งการดี และคณะ กรุงเทพมหานคร ห้างหุ้นส่วนจำกัด ไทยมิตรการพิมพ์ 2540: 167-208.
13. Ruiz-Palacios, G.M., et al., Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med, 2006; 354(1): 11-22.
14. Vesikari, T., et al., Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med, 2006; 354(1): 23-33.
15. กองควบคุมยา, ฐานข้อมูลทะเบียนตำรับยา. Available at <http://www2.fda.moph.go.th/consumer/drug/dcenter.asp> (10 October 2006).
16. Jiraphongsa, C., et al., Epidemiology and burden of rotavirus diarrhea in Thailand: results of sentinel surveillance. J Infect Dis; 2005. 192 Suppl 1:S87-93.
17. Phua KB, Emmanuel SC, Goh P, Quak SH, Lee BW, Han HH, Ward RL, Bernstein DI, De Vos B, Bock HL, A rotavirus vaccine for infants: the Asian experience. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2006 Jan;35(1):38-44.
18. Brown University. Available at http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2004/OtherVaccines.html
19. International Data Sheet Version 3.1 (21/12/2004). Available at http://www.eddcontrol.org/files/Rotarix_LA_Data_Sheet_GSK.pdf
20. Albert Z. Kapikian, Yasutaka Hoshino, and Robert M. Chanock, Rotaviruses. Fields Virology vol. 2, USA. 2001:1793-1796.