

布坦坦登革疫苗之進展

許柏勝 / 高雄醫學大學附設醫院內科部 住院醫師

蔡季君 / 高雄醫學大學附設醫院熱帶疾病醫療暨防治中心 主任

背景

早在約200年前，人類歷史上就已有紀錄類似登革熱相關症狀的病況，而在1940年代後則終於確立了登革熱是為一種病毒感染性疾病。隨著交通革新，地理限制的縮減，登革熱的傳遞也變得更加快速且廣泛。目前約有25億人暴露在登革熱感染的風險之中¹。登革熱是經由埃及斑蚊或白線斑蚊傳播黃病毒屬 (Flavivirus) 之四型登革病毒 (DENV-1、DENV-2、DENV-3、和DENV-4)，流行於129個國家，每年高達4億人感染登革熱，其中約有1億人是有症狀的感染。儘管二次感染後只有約2%至4%的病人會發展為嚴重的登革熱感染，不過四種血清型每一種仍都有可能造成嚴重的登革熱感染如登革出血熱或是登革熱休克症候群。

因缺乏有效的抗登革病毒藥物療法，登革熱之治療是採支持療法。個體如果感染兩次不同血清型登革熱的間隔超過18個月，會有高風險變成重症登革熱。雖然良好的臨床照護可使重症登革熱的死亡率從20%降至1%以下，但在醫療資源貧乏的登革熱疫區是威脅公共衛生的嚴重問題。

除了一些通用的防護措施如：使用病媒蚊驅蟲劑、殺蟲劑、破壞及清除病媒蚊孳生源、在裝水容器當中加入撓足類生物進而減少病媒蚊幼蟲。新的病媒蚊生物防治策略包括在野外釋放基因轉殖蚊 (Oxitec) 或以沃爾巴克氏細菌 (Wolbachia) 感染病媒蚊，以降低病媒蚊的族群，防止爆發流行。但環保議題及氣候變化均可影響此種生物防治的不確定性。

目前已有三種登革減毒活病毒疫苗問世，其中之一的CYD-TDV (亦稱Dengvaxia，法國Sanofi藥廠) 已經在2019年獲得美國FDA核准在疫區曾經感染者施打、而TAK-003 (亦稱Qdenga，日本武田藥廠) 則已完成了第三期臨床試驗。Butantan登革疫苗 (Butantan-DV (dengue vaccine), TV003, 巴西布坦坦/默克藥廠) 是一種正在研究中的單劑量、活化減毒、四價登革疫苗，而其相關的臨床試驗研究成果也在2024年2月份的The New England Journal of Medicine (NEJM) 期刊發表²。本文旨在介紹本篇結果，及思考過去與未來登革疫苗的方向。

方法²

在巴西進行的一項第3期雙盲試驗中，試驗者會以2:1的比例隨機分配參與者接受Butantan-DV或安慰劑，並根據年齡 (2至6歲、7至17歲和18至59歲) 進行分層；計劃總共

進行5年的追蹤。此研究收案的時間介於2016年2月至2019年7月。該試驗的目標是評估疫苗對有症狀、已病毒學確認、任何型別登革熱、發生在疫苗接種後28天以上的總體效力 (primary efficacy end point)。不論原本的血清狀態如何，並描述截至第21天的安全性 (primary safety end point)。在這裡，疫苗效力是根據每個參與者的2年追蹤評估的，安全性是指注射後21天內回報的疫苗相關不良事件。重要的Secondary end point是根據原本的登革血清狀態和登革病毒型別評估參與者的疫苗效力；也評估了不同年齡的效力。

結果

在3年的招募期間，有16,235名參與者，分別接受了Butantan-DV (10,259名參與者) 或安慰劑 (5,976名參與者)。將近一半的參與者 (疫苗組為47.3%，安慰劑組為45.2%) 沒有先前接觸任何登革病毒血清型別的證據。在2年的追蹤其當中，在注射後的28天以後，有135名參與者確診患有病毒學確認的登革發生：其中包括59例DENV-1和76例DENV-2。而在2年的追蹤期中，疫苗效力為79.6% (95%置信區間 [CI], 70.0至86.3) — 其中，在先前未暴露於登革的參與者中為73.6% (95%CI, 57.6至83.7)，在有暴露史的參與者中為89.2% (95%CI, 77.6至95.6)。在2至6歲的參與者中，疫苗效力為80.1% (95%CI, 66.0至88.4)，在7至17歲的參與者中為77.8% (95%CI, 55.6至89.6)，在18至59歲的參與者中為90.0% (95%CI, 68.2至97.5)。對DENV-1的效力為89.5% (95%CI, 78.7至95.0)，對DENV-2的效力為69.6% (95%CI, 50.8至81.5)。在追蹤期間未檢測到DENV-3和DENV-4。

整體而言，Butantan-DV相對於安慰劑有較高的全身性不良事件比例（疫苗組中回報有不良事件的比例為58.3%，而安慰劑組中則是45.6%）。其中，研究中有回報的與注射部位相關最常見的不良事件為注射部位疼痛（疫苗組中的14.9%，安慰劑組中的11.1%）；而有回報的常見的全身性不良事件則包括了頭痛（疫苗組中有36.4%的參與者報告，安慰劑組中有30.9%報告）、疲勞（疫苗組與安慰劑組分別為19.3%和15.1%）和皮疹（疫苗組與安慰劑組分別為22.5%和4.2%報告）。在注射後21天內，疫苗組與安慰劑組發生嚴重不良反應的比例並沒有太大的差異，20位疫苗組（0.2%）以及8位安慰劑組（0.1%）的受試者發生了嚴重的不良反應。在疫苗組中有三人發生被認為與疫苗相關的嚴重不良反應事件。在為期2年的追蹤期間，共有16人死亡：其中疫苗組有9人，安慰劑組有7人，而據調查人員判定，沒有任何一例死亡是由於登革熱病毒感染、疫苗、或安慰劑有關。

結論

不論原本的登革血清狀態為何，單劑Butantan-DV的施打對於2歲至59歲的研究年齡區間皆能在2年的追蹤期內，在不同年齡層之間，對於有症狀的DENV-1和DENV-2達到約80%的保護力。在施打後不良事件的部分，疫苗組與安慰劑組發生嚴重不良事件的比例相當，但在整體不良事件的比例上，疫苗組的比例略高於安慰劑組。本篇研究亦有其限制所在。首先，缺乏DENV-3和DENV-4感染者，使Butantan-DV對於此兩種登革熱病毒的保護力劃上了問號。

在先前的研究之中，其它黃病毒科和茲卡病毒引起的基線免疫力會影響到登革熱病

毒後續的臨床表現，而感染過這些黃熱病毒所造成的免疫狀態對於接種Butantan-DV後的DENV感染的影響並未在此篇研究評估。（註：巴西在2015-2016年間曾經爆發大規模的茲卡病毒，而由於病毒結構與免疫上的相似性，導致此篇研究的研究期間（2016至2019年）登革熱發病率降低）。最後，此篇研究受限於地理位置之故，研究族群之中有較高比例的巴西帕度人、白人，但黑人以及亞洲人的比率卻明顯較低，也使得Butantan-DV對於台灣人是否擁有同等的保護力劃上問號。

登革疫苗目前發展現況³

對於以前未感染DENV的人來說，對任何對於以前未感染DENV的人來說，對任何DENV型別的初始感染通常最多只會引起輕度到中度的短暫發燒性疾病；然而第二次感染到不同型別登革熱病毒則會帶來較嚴重的病態。有一些研究發現，儘管四種血清型皆有可能會導致重症登革熱感染，不過血清型第二型所引重症登革熱感染的風險最高⁴。嚴重登革疾病僅在第三或第四次DENV感染的極少數情況中發生，正是由於這種兩次感染後的保護性免疫狀態推動了登革疫苗的發展。不過，對於反覆感染登革熱病毒的病人也有令人擔心之處。非中DEN IgG抗體對於缺乏抗體保護性免疫的人可能會導致抗體增強的DENV感染（抗體增強疾病效應，ADE：Antibody dependent enhancement），導致嚴重疾病、住院和死亡。Dengvaxia有ADE現象Qdenga可能有，Butantan-DV則未知。但不幸的是，沒有一致的血清學標準來確定那些被認為已經有兩次或更多DENV感染的人是否具有抗體的保護性免疫。

Dengvaxia是黃熱病毒株（Yellow fever）

YF17D當骨架，去掉PrM (pre-membrane) (前膜蛋白) E (envelope) (套膜蛋白) 基因，只含黃熱病毒non-structural protein (非結構蛋白：NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, and NS5) 基因；嵌合四種血清型登革病毒的PrM及E基因；但不含任何登革非結構蛋白基因。Qdenga是登2型PDK-53株當骨架，嵌入登革1型、3型及4型的PrM及E蛋白基因；只含登革2型的非結構蛋白基因。Butantan-DV是含登革1型、3型及4型全長基因體，及以登革4型為骨架嵌合登革2型的PrM及E蛋白基因；含有登革1型、3型及4型的非結構蛋白基因。

Dengvaxia是一種黃熱病毒衍伸並且包含四種登革熱病毒結構區域雜交的疫苗，四價中和抗體在幾乎所有受試者皆被發現。在接種此疫苗的血清陰性受試者身上，觀察到了DENV突破性感染風險增加的現象，甚至有一些個案發生嚴重登革熱感染而導致住院；而在接種此一疫苗的血清學陽性受試者(曾經感染者)則觀察到了受疫苗保護而減少突破性感染的現象。Qdenga研究中，接種的受試者不論是血清陰性或是血清陽性，都觀察到了DENV-1, DENV-2保護效力，但沒有觀察到DENV-3, DENV-4的保護力⁵。在本篇文章中，Kallas研究報告了他們針對Butantan-DV單劑使用的第三期試驗結果。Butantan-DV預期單劑Butantan-DV可以提供全部四種血清型的DENV的保護效力，目前Kallas臨床試驗2顯示DENV-1及DENV-2有效。

目前WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) 已經建議超過九歲並且已證實有過一次DENV感染的病人可以接種三劑Dengvaxia。目前SAGE也在考慮建議在登革熱盛行地區6至16歲病人在沒有限制的前提下施打兩劑TAK-003。

而在目前登革熱盛行的20和21世紀來看，一個高度有效、單劑、四價的疫苗仍有非常大的需求。

目前針對四種血清型的四價登革熱疫苗種類共有三種，其中Dengvaxia、Qdenga共同受限於多劑施打的問題(Qdenga需於間隔3個月施打兩劑，Dengvaxia則需於0、6、12月時施打共三劑)、Dengvaxia在原先血清陰性的患者上發生的較嚴重感染事件、以及TAK-003的研究當中沒有包含到任何DENV-3及DENV-4感染，成為遺珠之憾。

Butantan-DV若能以單劑施打、對四型血清型都有保護力、且對於已經感染過一次登革熱病毒之病患仍有保護力之姿通過較大型的臨床試驗，將會是暴露在登革熱感染風險下25億人非常有吸引力的全新的選擇。單劑施打的特性除了可以簡化物流和經濟考量、簡化疫苗安排、提高接受率外，還可以消除接種之間可能存在部分或不完全免疫的時間，對於旅行者或在需要迅速保護的爆發應對時特別重要。考量到Butantan-DV對DENV-3與DENV-4型別之臨床試驗資料的缺乏及單劑施打的諸多好處，Butantan-DV的追蹤時間仍可拉長，臨床試驗應該要繼續，並且在可行的狀況下擴大試驗。

登革熱疫苗的研發，受制於對登革熱致病機制缺乏了解，及疫苗免疫力必須能均衡對抗四型登革病毒等困難而難以突破。於2024年2月刊登在NEJM之活化減毒四價Butantan登革疫苗臨床試驗結果，透露令人期待的盼望。如該疫苗能繼續有DENV-3和DENV-4之臨床試驗，且有防護效果，應是開啟登革熱防治的契機。

參考文獻

1. Stephen J Thomas, MD Alan L Rothman, MD Anon Sriki-atkhachorn, MD Siripen Kalayanaroj, MD. 2023 July, Dengue virus infection: Prevention and treatment. UpToDate.
2. Kallás EG et. al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults N Engl J Med. 2024 Feb 1;390(5):397-408. doi:10.1056/NEJMoa2301790.
3. Halstead SB. Three Dengue Vaccines — What Now? N Engl J Med. 2024. PMID: 38294979.
4. Vaughn et. al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. J Infect Dis. 1997;176(2):322. doi: 10.1086/514048
5. Sáez-Llorens X, Biswal S, Borja-Tabora C, Fernando L, Liu M, Wallace D, Folschweiller N, Reynales H, LeFevre I; TIDES Study Group. Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue Am J Trop Med Hyg. 2023 Mar 6;108(4):722-726. doi: 10.4269/ajtmh.22-0673. Print 2023 Apr 5. PMID: 36878213



作者

許柏勝 醫師

高醫附院內科部第三年住院醫師



作者

蔡季君 醫師

高雄醫學大學 醫學院 醫學系/後醫學系 教授
高醫附院「熱帶疾病醫療暨防治中心」主任
高醫附院 感染內科 主治醫師
高醫附院 兼任過敏免疫風濕科 主治醫師