

減毒四價登革熱活疫苗的 發展現況與面臨的挑戰

蕭孟芳 / 任職於紐西蘭北地旺阿雷醫院

前言

登革熱是世界上最重要的病媒病毒傳染病，全球有一半以上的人口暴露在感染的風險中，全球化、都市化、貿易旅遊、氣候變遷等因素加速登革熱的擴散。目前登革熱之治療缺乏安全有效的抗病毒藥物，只能採取保守療法降低死亡率。疫苗預防登革熱是登革熱綜合防治重要的一環，目前有 3 種登革熱疫苗完成臨床三期試驗，分別是法國巴斯德賽諾菲的 CYD-TDV(Dengvaxia)、日本武田的 TAK-003(Qdenga) 及美國默克的 TV003(Butantan-DV)。前兩者已獲得世界衛生組織預認證 (prequalification)¹，並推薦在登革熱高度疾病負擔地區使用，作為登革熱防治的重要策略之一²。但 Dengvaxia 在菲律賓的前車之鑑，不曾感染登革熱者接種疫苗後，因曝露於登革熱感染反而增加重症住院的風險，導致 Dengvaxia 的安全性被質疑³。賽諾菲已宣佈將停止生產小孩用的 Dengvaxia 疫苗。至於其他兩款疫苗 (Qdenga 及 Butantan-DV) 的適用性如何？是否有相同的顧慮？此外，生活在非疫區的人前往亞洲及拉丁美洲等登革熱高度流行的地區旅行，是否能接受疫苗注射以降低感染登革熱的風險？這些問題是本文討論的重點。



Vaccine

進退兩難的 Dengvaxia

法國巴斯德賽諾菲 (Sanofi) 研發團隊於 2015 年在新英格蘭醫學期刊發表登革熱疫苗 CYD-TDV (Dangvaxia) 臨床三期試驗的長期效力與安全性，其結論提及低於 9 歲的小孩在接種 CYD-TDV 疫苗後的第 3 年出現不明原因的較高的登革熱住院率，發現 2 至 5 歲的小孩在接種 3 劑疫苗後感染登革熱住院的風險是未接種疫苗的 7 倍⁴。美國著名醫師科學家、病毒學家及流行病學家史考特哈斯提德 (Scott Halstead) 看到研究報告後大吃一驚，據他自己的描述“差點從椅子摔下來”。從報告的數據分析，他認為不曾感染過登革熱的小孩接受登革疫苗 CYD-TDV 接種，會增加致死併發症「血漿外溢症候群」(plasma leakage syndrome) 的風險。他寫信給期刊至少 6 位編輯表示他的顧慮，而且製作影片警告菲律賓政府注意這個問題。他認為完全正常健康的人不能接種這個疫苗，這個疫苗會使不曾感染過登革熱的人在有生之年置於罹患出血性登革熱的風險。他認疫苗接種所產生的抗體，可以促進登革病毒感染細胞，即所謂的抗體依賴增強作用 (antibody dependent enhancement)³。然而，疫苗製造公司巴斯德賽諾菲不同意他對臨床試驗結果的解讀，並堅定地反駁說該疫苗的保護作用得到證實且其安全性是可接受的，疫苗已經通過監管機構的批准。

雖然有這些疑慮，世界衛生組織仍然於 2016 年 7 月有條件推薦 CYD-TDV 疫苗可應用於「承受登革熱高度負擔的地區」9 歲至 16 歲的小孩，這也是世界衛生組織推薦的第一款登革熱疫苗⁵。而菲律賓是全世界第一個國家推行大規模登革熱疫苗接種，於 2016 年 4 月針對 1 百萬個學童開始實施 CYD-TDV 疫苗接種計劃，但此疫苗接種計劃在一年半後被撤銷，估計約有 10 萬名小孩暴露在變成重症登革熱的風險中。宿霧 (Cebu) 是此疫苗計劃叫停前的最後一個接種城市，約有 15 萬名 9 歲至 14 歲小孩完成第 1 劑疫苗注射，依接種前感染登革熱的次數分成 3 組 (不曾感染、曾感染過 1 次、曾感染 2 次或以上)。發現只接種第 1 劑 CYD-TDV 疫苗對不曾感染過或只曾感染 1 次的小孩，沒有保護效力。但對曾感染 2 次或以上的小孩，即使只接種第 1 劑疫苗也可以顯著地降低重症登革熱住院的風險。不曾感染或只曾感染一次的小孩若只接種 1 劑，疫苗的免疫表現相當差，低於 10% 疫苗接種者有抗體反應。菲律賓政府取消該疫苗接種計劃時，約有 42 萬名小孩只接種 1 劑疫苗。曾感染過 1 次登革熱的小孩只接種 1 劑疫苗，即使不會增加重症住院的風險，在學校學習及職場工作的表現仍然受到明顯的影響，造成可觀的經濟的損失^{6,7}。

賽諾菲於 2017 年 11 月宣佈有關 Dengvaxia 疫苗的新報告⁸，印證了史考特醫師先前的看法與擔憂，證據顯示未曾感染

過登革熱小孩接種該疫苗會增加住院及血漿外溢症候群的風險，而且與年齡大小無關。賽諾菲強調不曾感染過登革熱者不可接受該疫苗注射。但此時在菲律賓，該疫苗接種已出現 10 名小孩死亡，菲律賓國會啟動調查疫苗採購及接種計劃是否有弊端，同時針對接受過 Dengvaxia 疫苗接種而死亡的 600 名小孩實施屍體解剖。菲律賓政府於 2019 年刑事起訴相關官員 14 人及賽諾菲 6 位員工，起訴的理由是這些官員在臨床試驗尚未完成前即倉促決定授權使用疫苗、採購疫苗、推廣疫苗接種以及賽諾菲沒有盡到疫苗接種後的安全評估與不良反應通報處置⁹。賽諾菲否認任何指控，聲稱沒有任何臨床證據顯示死亡病例與疫苗接種有關。

賽諾菲新的報告顯示該疫苗接種後感染登革熱增加住院的風險為 1.1% 至 1.6%，評估 5 年內，在 1 百萬兒童接受疫苗接種中約有 1 千名住院，相對於可預防 1 萬 2 千名曾感染登革熱的小孩再罹患重症登革熱住院而言，還是有很好的保護效力⁸。但在疫苗世界，這種風險是不可接受的。疫苗接種的風險必須小至可以容忍，例如，接種麻疹疫苗而罹患腦膜炎的風險是百萬分一，或著因疫苗接種而感染麻疹的風險低於自然感染麻疹風險的千分之一。世界衛生組織於 2018 年 9 月改變立場，修改其建議為 Dengvaxia 疫苗只適合用於年齡 9 歲至 45 歲曾感染過登革熱者¹⁰。但此時，菲律賓已經有 80 多萬個小孩已經接受 Dengvaxia 疫

苗接種，其中約有 10 多萬個小孩未曾感染過登革熱，他們不應該接受此疫苗注射。

登革熱疫苗 Dengvaxia 之開發，前後 20 年，賽諾菲投入 20 億美元。賽諾菲於 2022 年才宣佈要提供疫苗給登革熱疫區 9 歲至 16 歲曾經罹患登革熱（實驗室檢查確定）的小孩，猶言在耳，如今卻宣佈將停止生產小孩用的登革熱疫苗，主要原因是未曾感染登革熱者不能接種 Dengvaxia 疫苗，接種 Dengvaxia 疫苗前，必須先確認是否感染過登革熱，排除未曾感染的可能性。施行血清學檢測以篩檢是否有抗登革熱抗體，大大增加疫苗接種的成本與不便。

截至 2023 年為止，Dengvaxia 在全球 20 多個國家獲得核准上市，包括非疫區的澳洲、歐盟及美國。但因菲律賓大規模疫苗接種失敗的負面影響^{11, 12}，疫區國家對 Dengvaxia 疫苗已經興趣缺缺。而來自非疫區的旅行者絕大多數（95%）是不曾感染過登革熱者，根本就不能用此疫苗¹³。澳洲是第一個非疫區國家核准 Dengvaxia 上市作為長期旅行用疫苗，適合接種此疫苗的條件是年齡 9 歲至 45 歲曾經感染登革熱，計劃前往登革熱高度盛行地區長期居留者¹⁴。澳洲在 2017 年 7 月核准 Dengvaxia 疫苗上市，但受限於疫苗接種的嚴苛條件及昂貴費用（完成 3 劑疫苗接種的費用約澳幣 2000 元），迄今只進口 90 劑。至 2023 年 11 月，總共只有 7 位經實驗室確定是登革

熱血清陽性的旅行者(年齡 31 歲至 67 歲)完成 3 劑疫苗接種。他們都規劃要在疫區停留 3 個月以上。雖然此疫苗安全且耐受性好，但在澳洲乏人問津。

略勝一籌的 Qdenga

由賽諾菲 Dengvaxia 疫苗引發的問題，我們關心且需要釐清的是：登革熱疫苗是否適用於不曾感染登革熱者，登革熱血清陰性的人是否能接受登革熱疫苗接種？如何評估疫苗的安全性與效力？評估登革熱疫苗是否具有完全保護效力是複雜的，因為登革病毒有 4 種血清型，且人體宿主有 2 種血清狀態(血清登革抗體陽性或血清登革抗體陰性，即曾感染或不曾感染登革熱)，總共可以構成至少 8 種不同組合的情境。若再將保護效力依照疾病嚴重度分層分析，保護效力終指標如病毒學確診的各種輕重症登革熱對比住院及重症登革熱，使評估疫苗的效力變得極為複雜。

日本武田製藥開發的 TAK-003(Qdenga) 臨床三期試驗，追蹤觀察期長達 5 年，TAK-003 疫苗對病毒學證實是登革熱的累積保護效力為 61%，對降低登革熱住院的保護效力為 84%¹⁵。而疫苗效力隨宿主血清狀態與感染登革熱血清型的不同而有差異，這是我們最關心的重點。整體而言，疫苗對接種前血清狀態基線是陽性者(曾感染登革熱)的保護效力比血清陰性者(不曾感染登革熱)高。就曾感染過登革熱者而言，TAK-003 疫苗顯示可以對抗 4 種血清型登革病毒且安全，其中以對抗第二型登革熱的效力最強，對預防第二型登革熱重症住院的效力也更好。至於在接種前不曾感染登革熱者，在接受 TAK-003 疫苗注射後，對感染第一型登革熱有預防保護效力，對第二型登革熱的預防保護效力更好。但對抗第三型登革熱感染卻無保護效力，而對登革熱四型感染的保護效力則是不明確。分析不曾感染登革病毒者在接受疫苗後感染第三型登革熱的臨床表現，發現接受疫苗注射者比未接受疫苗注射者有較高比率的臨床症狀與住院率。至於第四型登革熱因個案樣本數少，無法統計分析。由此可知，即使疫苗臨床試驗設計完整，遵照世界衛生組織的指南，但在 5 年追蹤觀察期間，疫區第四型登革熱低度流行，還是無法分析疫苗對血清陰性者預防第四型登革熱感染的保護效力。

雖然世界衛生組織認為 TAK-003 疫苗無法完全預防登革熱，但疫苗專家策略顧問群 (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) 仍於 2023 年 9 月建議 Qdenga 疫苗可用於登革熱高度盛行地區，納入 6 歲至 16 歲小孩的常規疫苗接種，但不推薦使用於登革熱中低度流行區¹⁶。此疫苗於 2024 年 5 月獲得世界衛生組織的預認證¹，建議接種此 2 劑疫苗的最短間隔時間是 3 個月，但無最長間隔時間受限。

究竟接種 TAK-003 疫苗前是否要做血清學篩檢？世界衛生組織雖然認為登革熱疫苗在接種前做血清學篩檢可以顯著地降低對公共健康不利的影響。然而，目前所用血清篩檢試劑的敏感度低，假陰性會使有些血清陽性者失去疫苗接種所獲得的好處（保護效力）。此外，Dengvaxia 疫苗在血清陰性者對 4 種登革病毒感染都會有增加重症的風險，但 Qdenga 疫苗在血清陰性者對預防感染第一型及第二型登革熱的臨床試驗結果，統計學上顯示具有明顯的保護效力。因此，疫苗接種前的血清篩檢是不必要的，徒增加複雜性與成本。世界衛生組織疫苗專家認為不需要事先做血清學篩檢即可接受 TAK-003 疫苗注射，但此政策之推薦只適用於登革熱高度流行的疫區（9 歲前的血清盛行率 $\geq 60\%$ ）。

TAK-003 嵌合疫苗的主體是登革病毒二型 PDK-53 株，抗原包含登革二型病毒非結構蛋白基因 1(NS1)，而誘發細胞免疫反應的抗原決定點主要是非結構蛋白，因此，TAK-003 疫苗可以產生強有效的免疫反應對抗登革二型病毒感染¹⁷。但 CYD-TDV 嵌合疫苗的架構是以黃熱病毒株 YF17D 為主體，不含登革病毒任何非結構蛋白基因。由此可推測，CYD-TDV 嵌合疫苗對不曾暴露過登革熱感染的人所引發的免疫反應不足以產生保護作用，其所產生的交叉反應性抗體隨著時間的推移，抗體效價降低，不具有中和作用，反而變成抗體依賴增強作用，促進病毒感染宿主細胞，引發高病毒血症，使病情惡化變成重症感染。

Qdenga 疫苗可以作為旅遊疫苗預防登革熱

流行病學研究估計在登革熱疫區停留 1 個月的觀光客每 10 萬人約有 600 人會感染登革熱發病，在第一型及第二型登革熱盛行的疫區，如果接

種疫苗，80% 的保護效力可以減少罹病人數 480 人，重症住院者可從 60 人降低至 3 人¹⁸。世界衛生組織推薦 Qdenga 可作為旅行疫苗預防登革熱，適用接種年齡是 6 歲至 60 歲¹，但來自非疫區的旅客如何使用 Qdenga 疫苗則需依個人的狀況及在疫區的行程有不同的考量^{19, 20}。歐盟於 2022 年核准 Qdenga 的適用年齡是 4 歲以上（年齡沒有上限），但疫苗接種適應對象與年齡則由各國自行規定。

瑞典 2019 年境外感染登革熱的盛行率創歷史新高，約 2.28/100,000。瑞典感染症學會的疫苗專家就 Qdenga 疫苗作為旅行疫苗，做出下列建議¹⁹：出國旅行者曾感染過登革熱者，到疫區旅行前建議接種此疫苗。不曾感染登革熱的旅行者，年齡在 4 歲至 16 歲者，無論旅行時間長短，均可考慮接種此疫苗。年齡在 17 歲至 60 歲者，依旅行目的地（如東南亞）及停留時間（超過 6 週），建議接種此疫苗。至於 60 歲以上的族群，因未有評估 Qdenga 疫苗安全性與保護效力的臨床試驗，建議超過 60 歲的旅行者避免接種此疫苗。

疫苗接種時間是在抵達疫區前 14 天完成第 1 劑疫苗接種，疫苗效力可達 81%，但為達最佳保護作用，須於最短間隔 3 個月後接種第 2 劑。此疫苗臨床試驗在將近 5 年的觀察，並未發現第 2 劑疫苗接種後感染登革

熱會增加重症住院的風險，顯示在疫區曝露於登革熱感染的時間若少於 5 年，就不必擔心因感染登革熱而變成重症，但必須知道此疫苗對不曾感染登革熱者是無法提供保護免於感染第三型及第四型登革熱^{1, 20}。

寄與厚望的 Butantan-DV

由美國馬里蘭州國家過敏及傳染病研究所 (NIAID) 研發的 TV003 (Butantan-DV) 疫苗，授權巴西聖保羅的布坦坦研究所 (Butantan Institute) 製造測試，最近發表的臨床三期雙盲試驗結果²¹，顯示 Butantan-DV 疫苗單一劑量接種後的 2 年追蹤，對預防第一型及第二型登革熱的整體平均保護效力達 80%，接種前不曾感染登革熱者的保護效力為 74%，而曾感染登革熱者的保護力則達 89%。顯示疫苗接種前無論是否曾感染登革熱，單一劑量接種 Butantan-DV 的疫苗效力，具有保護作用預防登革熱，但對曾感染登革熱者可發揮較強的免疫保護作用。然而，約有一半的參與試驗者不曾感染過登革熱，是否會因感染登革熱而引發重症的風險，須追蹤 5 年以確定此疫苗在未曾感染登革熱族群的安全性與長期的保護效力。

此疫苗預防第一型登革熱感染的保護效力約為 90%，預防第二型登革熱感染的保護效力則為 70%。對抗第二型登革熱的保護效力較差的原因可能與 Butantan-DV

Conclusion

疫苗缺乏登革病毒二型非結構蛋白基因有關，因此誘發抗登革病毒二型的細胞免疫力較弱。

在疫苗接種後追蹤期間，並無第三型及第四型登革熱流行，因此無法評估 Butantan-DV 疫苗對抗第三型及第四型登革熱的保護效力。此外，在間隔 6 個月或 12 個月後加強 1 劑疫苗注射並沒有增強抗體反應。臨床三期試驗將於 2024 年 6 月完成，預計在 2024 年底前向巴西國家衛生監督局 (Anvisa) 申請註冊。

為了提升疫苗對登革二型病毒產生更強的免疫反應，在四價疫苗 TV005 的設計中將登革二型的病毒量增加 10 倍，每劑疫苗含有一型、三型、及四型登革病毒各 1 千個 (PFU) 及二型登革病毒 1 萬個 (PFU)。在孟加拉的臨床二期試驗發現 1 歲至 4 歲不曾感染登革熱的幼兒接種 1 劑 TV005 疫苗後追蹤 3 年，血清抗體對登革一型、三型及四型的陽性率只有 22% 至 28%，但對登革二型的陽性率仍達 69%²²。印度即將參與 TV005 的臨床三期試驗，2023 年的流行病學調查發現登革熱血清盛行率在 15 歲以下的小孩是 52%，而在 45 歲以上的族群則高達 89%，這些血清狀態基線對 TV005 臨床三期試驗的設計與結果判讀是相當重要的²³。

單一劑量具有高度保護效力的四價登

革熱疫苗在疫區與非疫區的需求是迫切的。單一劑量接種 Butantan-DV 疫苗的臨床試驗沒有發現接種後感染變重症或住院的例子，與先前其他兩種疫苗 Dengvaxia 及 Qdenga 的臨床試驗結果形成鮮明的對比。2024 年巴西登革熱大流行，第三型登革熱正主導這次大流行^{24, 25}。Butantan-DV 疫苗臨床試驗應該擴大，追蹤時間應該延長，以了解對預防第三型及第四型登革熱的保護效力，並確定對不曾感染登革熱者不會有重症住院的風險，後者對非疫區作為旅行疫苗尤為重要。

結語

理想疫苗的保護作用在於能預防在先，使未曾感染者獲得後天免疫力而免於感染，使曾感染者增強後天免疫力以避免再感染，同時也有治療在後的效果，可以降低重症感染及住院的風險。登革熱疫苗面臨抗體依賴增強作用的挑戰，不幸的事，第一個疫苗 Dengvaxia 逃不出這個魔咒，且完成 3 劑接種的時程最短需要 1 年。雖然世界衛生組織建議在疫區年齡為 9 歲至 45 歲曾感染過至少一次登革熱者接受 3 劑 Dengvaxia 疫苗接種，但目前有較安全及更理想的疫苗出現時，Dengvaxia 疫苗面臨進退維谷的窘境，能否扭轉劣勢實在堪憂。第二個疫苗 Qdenga，在長達 5 年追蹤期間，疫區 4 歲至 16 歲接受疫苗接種的小孩，並未發現增加重症住院的風險。世界衛生組織也推薦可

作為非疫區的旅行疫苗，但提醒不曾感染登革熱者可能有增加重症住院的風險，但僅局限於較少流行的第三型及第四型登革熱。第三個疫苗 Butantan-DV，只需接種 1 劑即可提供理想的保護效力對抗第一型及第二型登革病毒感染，雖然目前也缺乏對抗第三型及第四型登革病毒感染的證據，但基於臨床試驗現有的數據，Butantan-DV 是正開發中最有希望的登革熱疫苗²⁶，臨床三期試驗將繼續追蹤達 5 年，以證實疫苗是否具有對抗 4 種血清型登革熱的保護效力。

登革熱疫苗設計面臨三大基本問題：抗體依賴性增強作用、細胞免疫的保護角色及登革病毒非結構蛋白 1 的直接致病性。因此，疫苗的設計可能就注定其安全性與保護效力的結果。此外，其他黃質科病毒如茲卡病毒與登革病毒具有相似的結構蛋白，其抗原性有如登革病毒的第五種血清型，結構蛋

白抗原的相似性可能提供保護作用或具有致病性的交叉反應。巴西於 2016 年至 2019 年間爆發茲卡病毒大流行，同一期間，在 2017 年及 2018 年的登革熱總病例數及死亡數減少 80%，可能與這兩種黃質病毒的交叉免疫反應有關²⁷。此外，2023 年 11 月美國食品及藥物管理局核准全球首款屈公熱減毒活疫苗 VLA1553(Ixchiq) 上市¹⁸，以及正在緊鑼密鼓研發中的茲卡疫苗²⁸，未來這些疫苗接種所引發的免疫交叉反應對登革熱疫苗保護效力的影響又是如何？顯然會使血清狀態複雜化。無論如何，由於黃質病毒結構蛋白抗原的相似性，茲卡或屈公熱的流行可能會影響疫苗接種前登革病毒抗體的產生模式（血清狀態）、疫苗免疫反應以及接種後感染是否會增加重症的風險，這些問題都是研發登革熱疫苗的挑战。



作者

蕭孟芳醫師

陽明大學醫學院熱帶醫學研究所教授

國防醫學院預防醫學研究所教授兼所長

國防醫學院醫學醫學系熱帶醫學及寄生蟲學科教授兼主任

國防醫學院醫學系

英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院臨床熱帶醫學碩士

英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院感染症免疫學哲學博士



參考文獻

1. World Health Organization (2024). WHO position paper on dengue vaccines – May 2024. *Weekly Epidemiological Record*, 2024, 18(99), 203-224.
2. Okoye, E.C., et al. (2024). Dengue fever epidemics and the prospect of vaccines: A systematic review and meta-analysis using clinical trials in children. *Diseases*, 12, 32, <https://doi.org/10.3390/diseases12020032>
3. Halstead, S.B. (2018). Safety issues from a phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(9), 2158-2162, <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445448>
4. Hadinegoro, S.R., et al. (2015). Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1195-1206, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>
5. World Health Organization (2016). WHO position paper on dengue vaccines – July 2016. *Weekly Epidemiological Record*, 2016, 30(91), 349-364.
6. Buerano, C.C., & Morita, K. (2024). Single dose of Dengvaxia vaccine: Is it a cause for alarm? *Lancet Infectious Diseases*, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00099-9)
7. Ylade, M., (2024). Effect of single-dose, live, attenuated dengue vaccine in children with or without previous dengue on risk of subsequent, virologically confirmed dengue in Cebu, the Philippines: a longitudinal, prospective, population-based cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00099-9)
8. Sridhar, S., et al. (2018). Efficacy of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *New England Journal of Medicine*, 379(4), 327-340, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>
9. Dyer, O. (2019). Philippines to charge Sanofi staff and government officials over dengue vaccine. *British Medical Journal*, 364, I1088, <https://doi.org/10.1136/bmj.I1088>
10. World Health Organization (2018). WHO position paper on dengue vaccines – September 2018. *Weekly Epidemiological Record*, 2018, 36(93), 457-476.
11. Fatima, K., & Syed, N.I. (2018). Dengvaxia controversy: Impact on vaccine hesitancy. *Journal of Global Health*, 8(2), 020312, <https://doi.org/10.7189/jogh.08.020312>
12. Mabale, M.A.A., et al. (2024). Implications of information heard about Dengvaxia on Filipinos' perception on vaccination. *Vaccine*, 42, 1673-1681, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.097>
13. Wilder-Smith, A. (2019). The first licensed dengue vaccine: Can it be used in travelers? *Opinion in Infectious Diseases*, 32(5), 394-400, <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000573>
14. Zhu, Y., (2024). Use of Dengvaxia® in Australian travellers: A case series. *Journal of Travel Medicine*, taae052, <https://doi.org/10.1093/jtm/taae052>
15. Tricou, V., et al., (2024). Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Global Health*, 12, e257-e270, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00522-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00522-3)
16. Wilder-Smith, A. (2024). TAK-003 dengue vaccine as a new tool to mitigate dengue in countries with a high disease burden. *Lancet Global Health*, 12, e179-e180, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00590-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00590-9)
17. Akter, R., (2024). Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Frontiers in Immunology*, 15, 1362780, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362780>
18. Steffen, R., et al., (2024). Novel chikungunya and dengue vaccines: Travel medicine applications. *Journal of Travel Medicine*, taae064, <https://doi.org/10.1093/jtm/taae064>
19. Angelin, M., et al. (2023). Qdenga® - A promising dengue fever vaccine; can it be recommended to non-immune travelers? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 54, 102598, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102598>
20. Freedman, D.O. (2023). A new dengue vaccine (TAK-003) now WHO recommended in endemic areas; what about travellers? *Journal of Travel Medicine*, 30(7), 1-3, <https://doi.org/10.1093/jtm/taad132>
21. Kallas, E.G., et al. (2024). Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. *New England Journal of Medicine*, 390(5), 397-408, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301790>,
22. Walsh, M.R., et al. (2024). Safety and durable immunogenicity of the TV005 tetravalent dengue vaccine, across serotypes and age group in dengue-endemic Bangladesh: A randomised, controlled trial. *Lancet Infectious Disease*, 24, 150-160, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00520-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00520-0)
23. Medigeshi, G.R., et al. (2024). Quadrivalent dengue-virus vaccines: challenges and opportunities for India. *Lancet Infectious Diseases*, 24, e270-271, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00137-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00137-3)
24. Adelino, T., et al. (2024). Resurgence of dengue virus serotype 3 in Minas Gerais, Brazil: A case report. *Pathogens*, 13(3), 202, <https://doi.org/10.3390/pathogens13030202>
25. Taylor, L. (2024). Dengue fever: Brazil rushes out vaccine as climate change fuels unprecedented surge. *British Medical Journal*, 384, q483, <https://doi.org/10.1136/bmj.q483>
26. Silva, J.P., & Fernandez-Sesma, A. (2023). Challenges on the development of a dengue vaccine: A comprehensive review of the state of the art. *Journal of General Virology*, 104, 001831, <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001831>
27. Halstead, S.B. (2024). Three dengue vaccines – What now? *New England Journal of Medicine*, 390(5), 464-465, <https://doi.org/10.1056/NEJMe2314240>
28. Peng, Z.Y., et al. (2024). A review on Zika vaccine development. *Pathogens and Disease*, 82, ftad036, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftad036>