HISTORY OF DENGUE VACCINE DEVELOPMENT AND LESSONS FOR PREVENTIVE HEALTHCARE POLICY

Nguyen Thi Ly*, Nguyen Thi Khanh Linh*, Phung Hai Linh, Nguyen Viet Anh, Do Thi Hong Anh, Pham Minh Tung

National Institute for Control of Vaccine and Biologicals

Received 08 June 2026

Accepted 30 September 2026

Abstract: Vaccine development has shifted dramatically from empirical approaches to molecular immunology and mRNA technology. However, dengue fever remains a major challenge due to the co-existence of four serotypes and the mechanism of antibody-dependent enhancement (ADE), wherein non-neutralizing antibodies facilitate viral entry into macrophages via FcγR receptors, thereby increasing the risk of severe disease and dengue shock syndrome. This review systematizes the evolutionary trajectory of dengue vaccine platforms (live-attenuated, recombinant, viral vector, mRNA), focusing on major candidate vaccines including Dengvaxia (CYD-TDV), Qdenga (TAK-003), and TV003/TV005. The study evaluates health governance and ethical lessons from the Dengvaxia crisis in the Philippines, while highlighting Vietnam's contributions to international phase III clinical trials and the regulatory approval of TAK-003 in 2024. The analysis indicates that the future of dengue vaccines will depend heavily on systems immunology, artificial intelligence, nanotechnology, and personalized vaccinology, posing a comprehensive test for global preventive health capacity in the 21st century.

***Keywords*:** *Dengue vaccine; ADE; CYD-TDV; TAK-003; TV003.*

* Corresponding author:
E-mail address: ly.nicvb@gmail.com, klinh09@gmail.com
Https://doi.org/10.56086/jcvb.v6i3.265

LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN VẮC XIN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE VÀ BÀI HỌC CHO CHÍNH SÁCH Y TẾ DỰ PHÒNG

Nguyễn Thị Lý*, Nguyễn Thị Khánh Linh*, Phùng Hải Linh, Nguyễn Việt Anh, Đỗ Thị Hồng Ánh, Phạm Minh Tùng,

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế

Nhận ngày 08 tháng 06 năm 2026

Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 09 năm 2026

Tóm tắt: Sự phát triển vắc xin đã chuyển dịch mạnh mẽ từ thực nghiệm sang miễn dịch học phân tử và công nghệ mRNA. Tuy nhiên, sốt xuất huyết Dengue vẫn là thách thức lớn do tồn tại 4 type huyết thanh và hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE) khi kháng thể không trung hòa hỗ trợ vi rút xâm nhập đại thực bào qua thụ thể FcγR, làm tăng nguy cơ bệnh nặng và sốc Dengue. Bài tổng quan hệ thống hóa tiến trình tiến hóa của các nền tảng vắc xin Dengue (sống giảm độc lực, tái tổ hợp, vector virus, mRNA), trọng tâm phân tích các vắc xin chủ đạo gồm Dengvaxia (CYD-TDV), Qdenga (TAK-003) và TV003/TV005. Nghiên cứu đánh giá bài học quản trị y tế và đạo đức từ khủng hoảng Dengvaxia tại Philippines, đồng thời ghi nhận vai trò của Việt Nam trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III quốc tế và sự kiện cấp phép vắc xin TAK-003 năm 2024. Phân tích chỉ ra tương lai vắc xin Dengue phụ thuộc vào miễn dịch học hệ thống, trí tuệ nhân tạo, công nghệ nano và miễn dịch cá thể hóa, đặt ra phép thử toàn diện đối với năng lực y tế dự phòng toàn cầu trong thế kỷ XXI.

Từ khóa: *Vắc xin sốt xuất huyết; ADE; CYD-TDV; TAK-003; TV003*

1. Đặt vấn đề

Lịch sử phát triển vắc xin là lịch sử của cuộc đấu tranh giữa nhân loại với các đại dịch truyền nhiễm [1]. Từ thời điểm Edward Jenner sử dụng virus đậu bò để tạo miễn dịch chống đậu mùa năm 1796, khái niệm "phòng bệnh chủ động" đã làm thay đổi căn bản nền y học nhân loại[1,2]. Thành công của Jenner sau đó được Louis Pasteur mở rộng bằng nguyên lý giảm độc lực vi sinh vật, đặt nền móng cho công nghệ vắc xin hiện đại [1]. Trong suốt thế kỷ XX, vắc xin trở thành công cụ y tế công cộng có tác động lớn nhất đối với tuổi thọ con người [3,4]. Vắc xin đậu mùa giúp xóa sổ hoàn toàn một bệnh truyền nhiễm từng giết hàng trăm triệu người. Vắc xin bại liệt làm giảm mạnh tỷ lệ liệt vĩnh viễn ở trẻ em trên toàn cầu[1]. Vắc xin sởi, lao, ho gà, viêm gan B và cúm mùa tiếp tục củng cố vai trò trung tâm của miễn dịch chủ động trong y học dự phòng [3,4].

Đại dịch COVID-19 đánh dấu bước ngoặt mới của công nghệ vắc xin khi nền tảng mRNA được phát triển với tốc độ chưa từng có[1]. Tuy nhiên, song song với những thành tựu này, ngành công nghệ vaccine vẫn tồn tại những giới hạn mà điển hình

nhất là vắc xin sốt xuất huyết Dengue [5,6]. Virus Dengue thuộc họ Flaviviridae và được phân thành bốn loại huyết thanh gồm DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4[6,7]. Sau khi nhiễm một loại, cơ thể có thể hình thành miễn dịch lâu dài đối với loại đó nhưng chỉ tạo miễn dịch chéo không hoàn toàn với các loại còn lại[5,6]. Điều nghịch lý là miễn dịch không hoàn chỉnh này đôi khi lại làm tăng nguy cơ mắc sốt xuất huyết nặng trong lần nhiễm tiếp theo [5,8]. Hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE) là trung tâm của nghịch lý miễn dịch học Dengue[5,8,9]. Trong cơ chế này, các kháng thể phản ứng chéo nhưng không trung hòa hoàn toàn sẽ gắn lên vi rút và hỗ trợ vi rút xâm nhập vào đại thực bào thông qua thụ thể FcγR [5,8,9]. Thay vì bảo vệ vật chủ, hệ miễn dịch vô tình tạo điều kiện cho vi rút nhân lên mạnh hơn [5,8]. Chính đặc điểm này khiến Dengue trở thành một trong những đối tượng khó khăn nhất trong nghiên cứu vắc xin hiện đại [5,10]. Một vắc xin Dengue không chỉ cần tạo đáp ứng miễn dịch mạnh mà còn phải tránh tạo ra trạng thái miễn dịch nguy cơ cao [9,11]. Bên cạnh các yếu tố miễn dịch học, Dengue còn chịu ảnh hưởng sâu sắc bởi biến đổi khí hậu, đô thị hóa và sự mở rộng địa lý của muỗi Aedes aegypti và Aedes albopictus. Trong bối cảnh nhiệt độ toàn cầu gia tăng và mô hình dịch tễ thay đổi liên tục, Dengue đang chuyển từ bệnh truyền nhiễm nhiệt đới khu trú sang vấn đề an ninh y tế toàn cầu [3,12].

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các cơ sở dữ liệu khoa học quốc tế gồm PubMed, Nature, The Lancet, New England Journal of Medicine (NEJM), WHO, CDC, European Medicines Agency (EMA), cùng các báo cáo dịch tễ và dữ liệu nghiên cứu từ Bộ Y tế Việt Nam, Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh và các trung tâm nghiên cứu vắc xin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo mô hình tổng quan hệ thống kết hợp phân tích phản biện miễn dịch học và dịch tễ học.

2.2.1. Nguồn dữ liệu và chiến lược tìm kiếm

Nghiên cứu tiến hành thu thập tài liệu từ các cơ sở dữ liệu y sinh học quốc tế và tổ chức y tế uy tín, bao gồm:

- PubMed/MEDLINE: 485 bài báo khoa học.

- Scopus/ ScienceDirect: 390 bài báo khoa học.

- Cơ sở dữ liệu WHO, CDC, EMA**:** 120 báo cáo kỹ thuật và hướng dẫn chính sách.

- Bộ Y tế Việt Nam, Viện Pasteur TP.HCM, Viện Vệ sinh Dịch tễ TW: 55 báo cáo dịch tễ và tài liệu thử nghiệm lâm sàng.

Nội dung thu thập tập trung vào: Cấu trúc phân tử vi rút Dengue [9], cơ chế ADE [5,8], dữ liệu thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn I, II, III của Dengvaxia [10,11,13], Qdenga [14], TV003/TV005 [15], vắc xin mRNA [1], và dữ liệu dịch tễ học tại Việt Nam [7,16].

2.2.2. Tiêu chí sàng lọc và loại trừ tài liệu (Theo chuẩn PRISMA)

- Tổng số bản ghi thu thập ban đầu: 1.050 tài liệu.

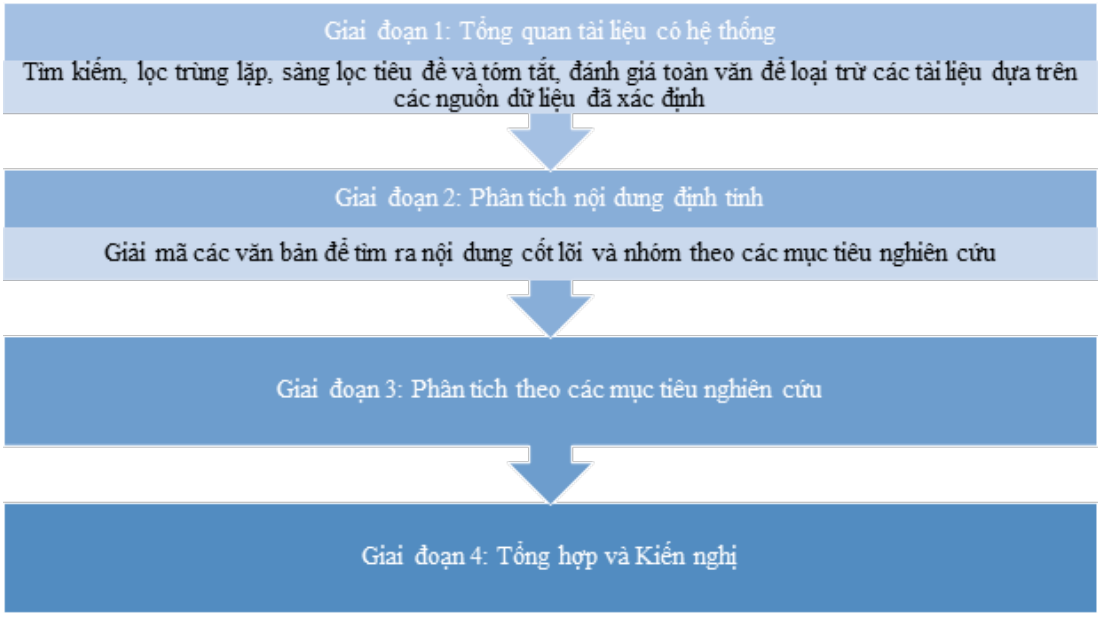
- Loại bỏ trùng lặp: 230 tài liệu.

- Sàng lọc tiêu đề và tóm tắt (Screening): 820 tài liệu được đánh giá; loại bỏ 640 tài liệu không đáp ứng tiêu chí (nghiên cứu không liên quan trực tiếp đến vắc xin Dengue, báo cáo hội nghị ngắn, bài báo không rõ phương pháp).

- Đánh giá toàn văn (Full-text eligibility): 180 bài báo được nghiên cứu kỹ; loại bỏ tiếp 164 bài báo do cỡ mẫu nhỏ, thiếu dữ liệu theo dõi dọc dài hạn hoặc thiết kế nghiên cứu chưa đạt độ tin cậy.

- Số lượng bài báo chính thức đưa vào tổng quan phân tích: 16 tài liệu tổng quan và thử nghiệm lâm sàng cốt lõi.

2.2.3. Sơ đồ quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 1. Sơ đồ quy trình nghiên cứu

2.3. Mục tiêu nghiên cứu

Bài tổng quan nhằm hệ thống hóa lịch sử phát triển của công nghệ vắc xin và ứng dụng của các nền tảng công nghệ hiện đại trong nghiên cứu vắc xin sốt xuất huyết Dengue. Nội dung nghiên cứu tập trung phân tích quá trình tiến hóa của vắc xin Dengue từ các nền tảng sống giảm độc lực truyền thống đến các công nghệ tái tổ hợp và mRNA hiện đại.

Bài viết đồng thời so sánh các chiến lược vắc xin chủ đạo gồm Dengvaxia, Qdenga, TV003/TV005 và các nền tảng vắc xin mRNA đang nghiên cứu; đánh giá các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I, II và III; phân tích các thất bại miễn dịch học, quản trị và truyền thông trong lịch sử vắc xin Dengue; đánh giá thực trạng triển khai vắc xin Dengue tại Việt Nam; và dự báo xu hướng phát triển công nghệ vắc xin Dengue trong tương lai.

Mục tiêu 1: Hệ thống hóa lịch sử phát triển và sự chuyển dịch các nền tảng công nghệ vắc xin Dengue.

Mục tiêu 2: So sánh hiệu quả lâm sàng, tính an toàn và đặc điểm miễn dịch của các

vắc xin chủ đạo (CYD-TDV, TAK-003, TV003/TV005, vắc xin mRNA).

Mục tiêu 3: Phân tích nguyên nhân tạm dừng/thận trọng trong quá trình thử nghiệm và triển khai vắc xin TV003/TV005 tại Brasil.

Mục tiêu 4: Đánh giá các rào cản sinh bệnh học (ADE) và bài học về quản trị y tế/truyền thông từ khủng hoảng Dengvaxia.

Mục tiêu 5: Đánh giá thực trạng thử nghiệm, cấp phép tại Việt Nam và đề xuất khuyến nghị chính sách y tế dự phòng.

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Dữ liệu được thu thập từ giai đoạn 2024–2025 tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế.

2.5. Cỡ mẫu và sàng lọc tài liệu

Các nghiên cứu được lựa chọn dựa trên các tiêu chí: nghiên cứu miễn dịch học Dengue, thử nghiệm lâm sàng vắc xin giai đoạn I-II-III, nghiên cứu dịch tễ học đa quốc gia, nghiên cứu về ADE và các công bố liên quan đến vắc xin Dengue thế hệ mới.

Biến số phân tích: Hiệu quả bảo vệ tổng thể (VE), VE theo type huyết thanh, VE theo tình trạng miễn dịch ban đầu, tỷ lệ giảm nhập viện, mức độ kích hoạt tế bào T (CD4+/CD8+), độ bền đáp ứng miễn dịch và nguy cơ ADE.

Ngoài dữ liệu lâm sàng, bài viết còn sử dụng phương pháp phân tích lịch sử - công nghệ nhằm đánh giá sự tiến hóa của công nghệ vắc xin Dengue dưới góc nhìn miễn dịch học phân tử và sinh học tính toán. Tổng cộng có 16 tài liệu được sử dụng để phân tích.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Lịch sử phát triển và sự dịch chuyển nền tảng công nghệ vắc xin Dengue

Lịch sử vắc xin Dengue trải qua 4 giai đoạn tiến hóa công nghệ rõ rệt.

Giai đoạn sơ khai: Từ phát hiện virus đến các thử nghiệm đầu tiên

Virus Dengue được xác định rõ trong nửa đầu thế kỷ XX sau các đợt dịch lớn tại châu Á và Nam Mỹ [6,12]. Những nghiên cứu ban đầu nhanh chóng xác nhận muỗi Aedes aegypti là vector truyền bệnh chủ yếu [6]. Tuy nhiên, khác với nhiều bệnh truyền nhiễm khác, Dengue không thể được kiểm soát dễ dàng bằng các chiến lược vắc xin cổ điển [5,6]. Trong giai đoạn 1940–1970, các nhà khoa học thử nghiệm nhiều chiến lược giảm độc lực bằng cách truyền đời vi rút qua não chuột hoặc nuôi cấy trên các dòng tế bào khác nhau [6,10]. Các phương pháp này giúp làm giảm độc lực nhưng không đảm bảo tính ổn định di truyền và không tạo được miễn dịch cân bằng giữa bốn loại huyết thanh [6]. Những thất bại ban đầu cho thấy Dengue không chỉ là bài toán vi rút học mà còn là bài toán miễn dịch học cực kỳ phức tạp [5,9].

Giai đoạn vaccine sống giảm độc lực

Trong các thập niên 1970–1990, các nhóm nghiên cứu tại Đại học Mahidol (Thái Lan) và WRAIR (Viện Nghiên cứu Quân đội Mỹ) phát triển các vắc xin sống giảm độc lực bằng cách nuôi cấy vi rút Dengue trên tế bào thận chó nguyên phát (PDK) [6,10]. Các vắc xin này cho thấy khả năng sinh miễn dịch tương đối tốt nhưng lại xuất hiện hiện tượng "can thiệp của vi

rút", trong đó một hoặc hai loại huyết thanh chiếm ưu thế miễn dịch và ức chế các loại còn lại [6,10]. Kết quả là đáp ứng miễn dịch không đồng đều, làm xuất hiện nguy cơ "lỗ hổng miễn dịch" đối với các loại huyết thanh bị yếu thế[5,10]. Đây là bài học quan trọng đầu tiên của công nghệ vắc xin Dengue: vắc xin không chỉ cần tạo miễn dịch mạnh mà phải tạo miễn dịch cân bằng.

Giai đoạn tái tổ hợp di truyền (1990-2020) và sự ra đời Dengvaxia, Qdenga

Dengvaxia (CYD-TDV) của Sanofi Pasteur là vắc xin Dengue đầu tiên được WHO phê duyệt[3,10]. Vắc xin sử dụng xương sống của vi rút sốt vàng da 17D, thay thế các gen prM/E bằng gen tương ứng của bốn loại Dengue[9,10]. Chiến lược này giúp tạo ra vắc xin sống tái tổ hợp có khả năng kích thích đáp ứng kháng thể trung hòa tương đối mạnh [10,13]. Các thử nghiệm CYD14 và CYD15 ghi nhận hiệu quả bảo vệ khoảng 60% và giảm đáng kể nguy cơ nhập viện ở nhóm đã từng nhiễm Dengue [11,13]. Tuy nhiên, dữ liệu hậu kiểm sau triển khai tại Philippines cho thấy trẻ em huyết thanh âm tính có nguy cơ nhập viện và sốt xuất huyết nặng cao hơn sau tiêm [11]. Vắc xin vô tình hoạt động như "nhiễm Dengue lần đầu giả", khiến lần nhiễm tự nhiên tiếp theo trở thành "nhiễm lần hai" có nguy cơ ADE. Khủng hoảng Dengvaxia tại Philippines trở thành một trong những biến cố vắc xin lớn nhất thế kỷ XXI. Đây không chỉ là thất bại miễn dịch học mà còn là thất bại quản trị và truyền thông y tế [5,11]. Một bài học quan trọng từ Dengvaxia là vắc xin Dengue cần kích hoạt không chỉ miễn dịch dịch thể mà còn miễn dịch tế bào T chống lại các protein không cấu trúc như NS1, NS3 và NS5[9,11].

Qdenga (TAK-003) của Takeda Pharmaceuticals sử dụng chủng DENV-2 sống giảm độc lực làm khuôn thay thế các gen prM/E bằng gen tương ứng của ba loại Dengue còn lại để xây dựng vắc xin tứ giá[8]. Khác với Dengvaxia, Qdenga giữ lại nhiều protein không cấu trúc của Dengue, giúp kích hoạt đáp ứng tế bào T CD8+ đa diện hơn [9,14]. Các thử nghiệm giai đoạn III TIDES cho thấy hiệu quả bảo vệ chống nhập viện lên tới trên 80% và duy trì nhiều năm. Điểm quan trọng nhất là Qdenga không cho thấy nguy cơ ADE rõ rệt ở nhóm huyết thanh âm tính, giúp loại bỏ yêu cầu xét nghiệm huyết thanh bắt buộc trước tiêm [14]. Việc vắc xin này được cấp phép tại nhiều quốc gia, bao gồm Việt Nam năm 2024, đánh dấu bước tiến lớn trong công nghệ vắc xin Dengue [7,14].

Giai đoạn hiện đại (2020 đến nay)

Ứng dụng sinh học tính toán, miễn dịch học hệ thống, vắc xin TV003/TV005 tái tổ hợp di truyền trực tiếp và công nghệ vắc xin mRNA-LNP [1,2,15].

TV003/TV005 và chiến lược miễn dịch cân bằng. Chương trình TV003/TV005 của NIH tập trung tối ưu hóa động học nhân lên của từng loại huyết thanh nhằm giảm cạnh tranh miễn dịch. Các nghiên cứu cho thấy chỉ một liều vắc xin có thể tạo đáp ứng miễn dịch tương đối cân bằng với cả bốn loại huyết thanh. Điều này làm tăng kỳ vọng về khả năng phát triển vắc xin Dengue hiệu quả với phác đồ đơn giản hơn[15]. Tuy nhiên, cộng đồng khoa học vẫn tranh luận về việc liệu hiệu giá kháng thể trung hòa có

phản ánh đầy đủ khả năng bảo vệ lâm sàng hay không [11,15].

Vắc xin mRNA Dengue và công nghệ vắc xin thế hệ mới. Sự thành công của vắc xin mRNA trong đại dịch COVID-19 mở ra hướng đi mới cho công nghệ vắc xin Dengue [1]. Vắc xin mRNA cho phép kiểm soát chính xác cấu trúc kháng nguyên được biểu hiện, từ đó giảm nguy cơ sinh ra các kháng thể phản ứng chéo liên quan đến ADE [1,3]. Ngoài ra, công nghệ này cho phép cập nhật vắc xin nhanh chóng nếu xuất hiện biến đổi kháng nguyên mới [1]. Tuy nhiên, Dengue vẫn là thách thức cực lớn đối với công nghệ mRNA [1,5]. Khác với SARS-CoV-2, nơi protein tăng đột biến là mục tiêu tương đối rõ ràng, Dengue có hệ thống epitope phức tạp và nguy cơ ADE phụ thuộc trực tiếp vào cấu trúc kháng thể sinh ra [1,8,9]. Do đó, vaccine mRNA Dengue không chỉ phải tạo miễn dịch mạnh mà còn phải tạo miễn dịch đúng cấu trúc [1,2,9].

3.2. So sánh hiệu quả lâm sàng và đặc điểm miễn dịch của các vắc xin chủ đạo

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của 4 nền tảng vắc xin chính được tổng hợp chi tiết trong Bảng 1.

Bảng 1. So sánh đặc tính sinh học và lâm sàng giữa các loại vắc xin Dengue [1,10,11,13-15]

Đặc điểm	Dengvaxia (CYD-TDV) [10,11,13]	Qdenga (TAK-003) [14]	TV003/TV005 (Butantan-DV) [15]	Vắc xin mRNA (mRNA-LNP) [1]
Công nghệ chế tạo	Chimeric YF-17D sống [10]	Chimeric DENV-2 sống [14]	Tứ giá sống giảm độc lực (đột biến gen) [15]	Chuỗi RNA mã hóa kháng nguyên + LNP [1]
Số liều và Phác đồ	3 liều (0-6-12 tháng) [10,13]	2 liều (0-3 tháng) [14]	1 liều duy nhất [15]	2 liều (đang nghiên cứu) [1]
Hiệu quả bảo vệ chung (VE)	~60% [11,13]	~61,2% (bảo vệ khỏi mắc); >80% giảm nhập viện [14]	~79,6% (báo cáo Phase 3 tại Brasil) [15]	Đang đánh giá tiền lâm sàng [1]
Đáp ứng tế bào T	Hạn chế (chủ yếu là protein YF-17D) [10,11]	Tốt (chứa protein không cấu trúc NS1-NS5 của DENV-2) [12,14]	Cân bằng rộng trên cả 4 type[15]	Tiềm năng kích hoạt CD4+/CD8+ rất cao[1]
Nguy cơ ADE	Rõ rệt ở nhóm huyết thanh âm tính [11]	Rất thấp, không có bằng chứng nguy cơ gia tăng[14]	Cần theo dõi thêm dài hạn[11,15]	Lý thuyết rất thấp nhờ tối ưu hóa epitope [1]
Sàng lọc trước tiêm	Bắt buộc [3,11]	Không bắt buộc[4,14]	Chưa áp dụng [15]	Chưa áp dụng [1]
Tình trạng phê duyệt	WHO giới hạn chỉ định [3,10]	Được cấp phép tại Châu Âu, Việt Nam, Brazil... [4,8,14]	Đang hoàn thiện Phase 3 / Xem xét phê duyệt [15]	Giai đoạn thử nghiệm sớm [1]

3.3. Phân tích nguyên nhân tạm dừng/ thận trọng triển khai vắc xin TV003/ TV005 tại Brazil

Chương trình vắc xin TV003/TV005 (chuyển giao công nghệ từ NIH Mỹ cho Viện Butantan, Brazil với tên thương mại *Butantan-DV*) dù đạt hiệu quả tổng thể ấn tượng (~79,6%), nhưng đã gặp phải sự tạm dừng thử nghiệm/chậm trễ trong tiến trình phê duyệt đại trà do các nguyên nhân kỹ thuật và miễn dịch học cốt lõi sau:

Thứ nhất, Lệch đáp ứng miễn dịch giữa các type huyết thanh: Thử nghiệm lâm sàng tại Brazil cho thấy vắc xin tạo hiệu quả bảo vệ rất cao đối với DENV-1 (89,5%) và DENV-2 (69,6%), nhưng dữ liệu bảo vệ đối với DENV-3 và DENV-4 chưa đủ mạnh do tỷ lệ lưu hành tự nhiên của 2 type này thấp trong thời gian thử nghiệm[15]. Điều này dấy lên lo ngại về "lỗ hổng miễn dịch" có thể kích hoạt ADE nếu lưu hành dịch chuyển sang DENV-3/DENV-4 [5,8,11].

Thứ hai, Yêu cầu theo dõi an toàn dài hạn ở nhóm huyết thanh âm tính (chưa từng nhiễm): Cơ quan quản lý Dược phẩm Brazil (ANVISA) yêu cầu phải theo dõi đủ 5 năm đối với nhóm đối tượng chưa từng nhiễm Dengue trước tiêm để đảm bảo vắc xin không gây ra hiện tượng "nhiễm giả" dẫn tới sốt xuất huyết nặng ở các năm tiếp theo (tương tự bài học Dengvaxia) [11,15].

Thứ ba, Thách thức về chuẩn hóa công nghệ sản xuất: Việc phối hợp 4 chủng vi rút sống giảm độc lực có động học nhân lên khác nhau trong cùng 1 liều tiêm khiến việc đảm bảo tính đồng nhất giữa các lô sản xuất công nghiệp gặp rất nhiều khó khăn [15].

3.4. Rào cản sinh bệnh học (ADE) và bài học quản trị y tế từ khủng hoảng Dengvaxia

Khủng hoảng Dengvaxia tại Philippines: Việc triển khai tiêm đại trà Dengvaxia cho hàng trăm nghìn trẻ em khi chưa phân loại rõ tình trạng huyết thanh ban đầu đã dẫn đến hậu quả nghiêm trọng[10,11]. Trẻ em nhóm huyết thanh âm tính sau khi tiêm vắc xin bị coi như đã "nhiễm lần đầu giả"[11]. Khi bị muỗi vằn truyền vi rút Dengue tự nhiên, cơ thể xuất hiện phản ứng ADE khiến tỷ lệ nhập viện và chuyển nặng tăng cao [5,8,11].

Bài học quản trị: Thất bại của Dengvaxia cho thấy độc lập khoa học, minh bạch dữ liệu lâm sàng và chiến lược truyền thông nguy cơ đóng vai trò quyết định đến niềm tin vắc xin của cộng đồng[10,11].

3.5. Thực trạng nghiên cứu, cấp phép và triển khai vắc xin Dengue tại Việt Nam

Đặc điểm dịch tễ: Việt Nam là vùng lưu hành dịch tễ cao, xuất hiện đồng thời cả 4 type huyết thanh. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy DENV-1 và DENV-2 thường chiếm ưu thế nhưng sự tái xuất hiện của DENV-3 và DENV-4 làm gia tăng nguy cơ ADE trong cộng đồng [7,8,16].

Những khó khăn lớn trong nghiên cứu vắc xin Dengue: Thách thức lớn nhất của công nghệ vắc xin Dengue nằm ở hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể. Trong hầu hết các bệnh truyền nhiễm, miễn dịch không hoàn chỉnh chỉ làm giảm hiệu quả bảo vệ. Nhưng trong Dengue, miễn dịch không hoàn chỉnh có thể trực tiếp làm tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh[5,8,9]. Ngoài ADE, sự tồn tại đồng thời của bốn

loại huyết thanh tạo ra bài toán miễn dịch cực kỳ khó giải quyết. Một thành phần vắc xin quá mạnh có thể gây "át chế miễn dịch" lên các thành phần còn lại [10,15]. Khó khăn tiếp theo là thiếu mô hình động vật phản ánh đầy đủ bệnh sinh Dengue ở người. Chuột và linh trưởng không người không tái tạo hoàn toàn hội chứng thoát huyết tương và sốc Dengue[9]. Đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin Dengue cũng thay đổi mạnh theo tuổi, tình trạng miễn dịch nền và tiền sử nhiễm vi rút trước đó. Điều này khiến hiệu quả vắc xin không đồng nhất giữa các nhóm dân cư [11,13,14]. Ngoài các rào cản miễn dịch học, vắc xin Dengue còn đối mặt với thách thức lớn về kinh tế và truyền thông. Các thử nghiệm giai đoạn III kéo dài nhiều năm với hàng chục nghìn đối tượng nghiên cứu làm tăng đáng kể chi phí phát triển. Khủng hoảng Dengvaxia tại Philippines cho thấy một thất bại truyền thông có thể làm sụp đổ niềm tin vắc xin của cả một quốc gia [10,11].

Đóng góp khoa học: Viện Pasteur TP.HCM và Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã tham gia tích cực vào các thử nghiệm lâm sàng đa quốc gia Giai đoạn III của Dengvaxia (CYD14) và Qdenga (TIDES) [14,16].

Mốc cấp phép 2024: Bộ Y tế Việt Nam chính thức cấp phép lưu hành vắc xin Qdenga (TAK-003) vào năm 2024. Đây là bước ngoặt quan trọng trong chiến lược kiểm soát Dengue quốc gia. Tuy nhiên, nhiều thách thức vẫn tồn tại gồm chi phí vắc xin, khả năng tiếp cận ở vùng nông thôn, tâm lý cộng đồng sau các khủng hoảng vắc xin toàn cầu và chiến lược tích hợp vắc xin vào chương trình tiêm chủng quốc gia.

4. Bàn luận

Dengue cho thấy giới hạn của công nghệ vắc xin cổ điển. Nếu vaccine COVID-19 chủ yếu cần tạo kháng thể trung hòa chống protein tăng đột biến, thì vắc xin Dengue phải giải quyết đồng thời bài toán miễn dịch chéo, ADE và sự cân bằng miễn dịch giữa bốn loại huyết thanh. Tương lai của vắc xin Dengue nhiều khả năng sẽ dựa trên miễn dịch học hệ thống thay vì chỉ tập trung vào hiệu giá kháng thể. Trí tuệ nhân tạo và tin sinh học đang mở ra khả năng thiết kế epitope tối ưu nhằm giảm nguy cơ ADE. Các thuật toán học qua máy móc có thể mô phỏng cấu trúc kháng nguyên và dự đoán phản ứng miễn dịch trước khi bước vào thử nghiệm thực tế. Vắc xin mRNA thế hệ mới, RNA tự khuyếch đại và RNA vòng có tiềm năng tạo đáp ứng miễn dịch chính xác hơn với liều thấp hơn. Ngoài ra, vắc xin nano và vắc xin niêm mạc đang được nghiên cứu nhằm điều hướng đáp ứng miễn dịch thay vì chỉ kích hoạt miễn dịch mạnh. Biến đổi khí hậu sẽ tiếp tục làm thay đổi dịch tễ học Dengue toàn cầu. Sự mở rộng của vector truyền bệnh cùng quá trình đô thị hóa khiến Dengue ngày càng khó kiểm soát. Trong tương lai, vắc xin Dengue có thể trở thành mô hình đầu tiên của "công nghệ vắc xin chuyên biệt", nơi chiến lược tiêm chủng được cá thể hóa theo hồ sơ miễn dịch của từng người.

4.1. Đánh giá độ tin cậy của dữ liệu và so sánh đối đầu giữa các vắc xin

Khi phân tích tổng quan dữ liệu, độ tin cậy của thử nghiệm TIDES (Qdenga) được

đánh giá rất cao nhờ thiết kế ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược theo dõi trên 20.000 trẻ em tại 8 quốc gia lưu hành dịch trong suốt 4.5 năm. Qdenga khắc phục được nhược điểm lớn nhất của Dengvaxia nhờ sử dụng xương sống DENV-2, giữ lại đầy đủ các protein không cấu trúc (đặc biệt là NS1, NS3, NS5), từ đó kích hoạt mạnh mẽ tế bào T CD8+. Đáp ứng miễn dịch tế bào này giúp dọn dẹp tế bào nhiễm virus mà không phụ thuộc vào kháng thể trung hòa, giúp giảm thiểu tối đa nguy cơ ADE [9,14].

Đối với vắc xin TV003/TV005 (Butantan-DV), dù ưu thế nổi bật là phác đồ 1 liều tiêm duy nhất (giúp tăng tỷ lệ tuân thủ tiêm chủng công cộng), nhưng việc thiếu hụt dữ liệu lâm sàng bảo vệ thực tế trên type DENV-3 và DENV-4 là điểm yếu tử huyệt khiến các cơ quan quản lý chưa thể cấp phép rộng rãi [11,15].

4.2. Bài học từ biến cố TV003/TV005 tại Brazil cho công tác cấp phép vắc xin

Sự thận trọng của ANVISA (Brazil) đối với TV003/TV005 mang lại bài học đắt giá cho Hội đồng Đánh giá Vắc xin tại các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam:

- Không thể chỉ dựa vào hiệu giá kháng thể trung hòa (dữ liệu miễn dịch học) để định đoạt việc cấp phép, mà bắt buộc phải có hiệu quả bảo vệ lâm sàng thực tế trên cả 4 type huyết thanh.

- Theo dõi độ bền miễn dịch và độ an toàn tối thiểu 3–5 năm trên nhóm đối tượng *huyết thanh âm tính* là tiêu chuẩn vàng bắt buộc đối với mọi vắc xin Dengue sống giảm độc lực.

4.3. Đề xuất định hướng chính sách Y tế dự phòng tại Việt Nam

Một là, lộ trình tích hợp vắc xin: Cần đưa vắc xin Qdenga vào tiêm chủng dịch vụ có kiểm soát, sau đó đánh giá hiệu quả kinh tế y tế để xem xét đưa vào Chương trình Tiêm chủng Mở rộng cho các vùng tâm dịch bùng phát mạnh.

Hai là, giám sát dịch tễ phân tử: Tăng cường giải trình tự gen vi rút Dengue lưu hành hàng năm để phát hiện sớm sự chuyển dịch type ưu thế, từ đó dự báo chính xác hiệu quả bảo vệ của vắc xin tại thực địa.

Ba là, Truyền thông nguy cơ: Đào tạo cán bộ y tế giải thích rõ cho người dân: vắc xin giúp giảm đáng kể nguy cơ nhập viện và tử vong (>80%), nhưng không thay thế hoàn toàn biện pháp diệt bọ quăng/muỗi vằn truyền bệnh.

5. Kết luận và khuyến nghị

Lịch sử phát triển vắc xin Dengue phản ánh toàn bộ tiến trình tiến hóa của ngành công nghệ vắc xin hiện đại. Từ các nền tảng sống giảm độc lực cổ điển đến công nghệ tái tổ hợp và mRNA, mỗi thế hệ vắc xin đều cho thấy những bước tiến quan trọng nhưng đồng thời cũng bộc lộ các giới hạn miễn dịch học đặc thù của Dengue. ADE và miễn dịch chéo giữa bốn loại huyết thanh là những rào cản lớn nhất khiến Dengue trở thành một trong những bài toán khó nhất của y học hiện đại. Các thế hệ vắc xin mới như Qdenga, TV003/TV005 và vắc xin mRNA đang mở ra hy vọng về một chiến lược kiểm soát Dengue an toàn và hiệu quả hơn. Tuy nhiên, Dengue cho thấy vắc xin không chỉ là sản phẩm sinh học mà còn là

vấn đề của quản trị y tế, truyền thông khoa học và niềm tin xã hội. Trong bối cảnh biến đổi khí hậu và toàn cầu hóa dịch bệnh, nghiên cứu vắc xin Dengue sẽ tiếp tục là một trong những lĩnh vực chiến lược quan trọng nhất của miễn dịch học và y học dự phòng trong nhiều thập niên tới.

Khuyến nghị chính sách:

1. Bộ Y tế cần xây dựng Hướng dẫn Quốc gia về Tiêm chủng vắc xin Dengue, khuyến cáo độ tuổi và vùng ưu tiên tiêm chủng.

2. Thiết lập hệ thống giám sát an toàn vắc xin sau tiêm (AEFI) dài hạn 3-5 năm.

3. Đẩy mạnh đầu tư nghiên cứu các công nghệ vắc xin thế hệ mới (mRNA) để chủ động nguồn cung vắc xin trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

[1] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279.

[2] Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine*. 2018;36(5):638-646.

[3] World Health Organization. Dengue and severe dengue. Geneva: World Health Organization; 2025 [updated 21 August 2025; cited 2026 June 1]]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Dengue Vaccine Recommendations. Atlanta: CDC; 2024.

[5] Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988;239(4839):476-481.

[6] Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453-465.

[7] Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017;358(6365):929-932.

[8] Ministry of Health of Vietnam. Dengue epidemiological surveillance reports 2015–2024. Hanoi: Medical Publishing House; 2024.

[9] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-507.

[10] Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia® (CYD-TDV). *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(10):2295-2308.

[11] Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379(4):327-340.

[12] Diamond MS, Pierson TC. Molecular insight into dengue virus pathogenesis and its implications for vaccine design. *Cell*. 2015;162(3):488-492.

[13] Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113-123.

[14] Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2009-2019.

[15] Kirkpatrick BD, Whitehead SS, Pierce KK, et al. The live attenuated dengue vaccine TV003 elicits complete protection against dengue in a human challenge model. *Sci Transl Med*. 2016;8(330):330ra36.

[16] Pasteur Institute in Ho Chi Minh City. Dengue seroepidemiology and clinical trial reports. HCMC: Pasteur Institute; 2023.