

登革熱與病媒蚊傳染病之疾病管制

李允吉

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院感染醫學科主治醫師

摘要

由病媒蚊傳播的疾病，每年造成全球數百萬人口死亡。登革熱（Dengue）是全球散播速度最快的病媒蚊傳染病，病例數過去50年來增加了30倍，影響的地理範圍擴張至熱帶及亞熱帶區域以外之國家。臺灣在近幾十年來，本土登革熱病例數及流行規模有逐漸擴增趨勢。2014年和2015年，南臺灣（集中於高雄市及臺南市）發生歷年最嚴峻的登革熱疫情，病例數超過上萬例，造成數百人死亡。醫療人員對登革熱疾病與其防治策略需充分瞭解，以提早採取必要的防疫措施，避免疫情擴大。

關鍵字

病媒蚊、登革熱、警示徵象、血漿滲漏

前言

傳染病疫情在人類歷史中曾帶來巨大的災難和不可抹滅的深遠影響；儘管現今醫學科技的進步和環境衛生的改善，人類社會仍面臨著許多傳染病的威脅和衝擊。由於交通的便利使得全球距離縮短，造就遷移與旅遊的人數增加，以及糧食與動植物的進出口數量快速增長，以往僅會在局部地區流行之傳染病，也能快速傳開造成全球流行，尤其是由病媒蚊傳播的疾病。根據世界衛生組織（World Health Organization，簡稱WHO）資料，藉由蚊蟲傳播的傳染病，包括由病毒、寄生蟲或其他病原體引起的疾病，每年造成全球約數百萬人口死亡，其中致死率最高的病媒蚊傳染疾病—瘧疾（Malaria），在2012年估計造成62.7萬病例死亡^[1]。然而，全球散播速度最快的病媒蚊傳染疾病卻是登革熱（Dengue），病例數在過去50年間增加了30倍，影響的地理範圍也迅速擴張至熱帶及亞熱帶區域以外之國家^[2]。臺灣在1987年發生登革熱疫情後，南臺灣地區每年都有規模大小不等的登革熱流行，尤其在2014年和2015年，臺南與高雄地區爆發歷年來最嚴峻的登革熱疫情，造成數萬人感染和上百人死亡^[3-5]。此外，2015年的茲卡病毒（Zika virus）疫情在南美洲快速擴散並演變為國際疫情，突顯傳染疾病防治的重要性^[6]。本文以登革熱為例，詳述登革熱疾病與其防治措施，以供第一線醫療人員能快速掌握病情，

並配合相關衛生單位及早採取必要的防疫措施。

登革熱

流行病學

登革熱主要分布在熱帶及亞熱帶國家，包括非洲、南美洲、地中海東部、中東、東南亞及西太平洋地區^[2]。從1950年到2013年間，登革熱病例數由每年僅上百例快速增加到每年超過300萬病例數，影響100多個國家，每年約有1至2萬多人口因罹患登革熱而死亡^[2,7,8]。然而，全球登革熱案例數仍被低估，尤其是在開發中國家，如：印度、印尼、巴西和非洲等^[9]。2012年歐洲經歷第一次登革熱流行^[10]；2013年及2014年登革熱分別在美國及日本現蹤^[11,12]，登革熱疫情儼然已向全球各地蔓延。根據統計數字，在2013年全球經濟因登革熱而損失約89億美元，其中開發中國家尤為慘重，印尼因登革熱付出了22億美元的代價，其次是印度約15億美元^[13]。最近的研究指出，全球約有4兆人口生活在登革熱流行區域^[8]，登革熱已成為全球最關注的公共衛生以及經濟議題。

臺灣最早的登革熱紀錄是在1901、1915、1931及1942年，其中1942年發生全島登革熱大流行（約500萬人口感染）。隨後登革熱在臺灣沉寂了40年，直到1981年，在屏東縣琉球鄉再次發生第二血清型登革病毒大流行；1987年（主要發生在東港鎮，以第

一血清型病毒為主、第二血清型病毒為零星感染）及1988年（主要發生在高雄縣市，第一血清型病毒為主、第三及第四血清型病毒為零星感染）在南臺灣地區再次發生登革熱大流行；之後，除1990和1993年外，高屏地區及臺南縣市每年都有規模大小不等的登革熱流行；2002年由第二血清型登革病毒所造成的大流行（高屏地區，超過5,000案例），登革出血熱的案例隨之增加^[3-5]。在近幾十年來，本土登革熱病例數及流行規模有逐漸擴增的趨勢，2014年及2015年在南臺灣（集中於高雄市及臺南市）發生歷年最嚴峻的登革熱疫情，病例數超過上萬例，造成數百人死亡。

致病原

登革病毒為Ribonucleic acid (RNA) 病毒，屬於黃病毒科 (*Flaviviridae*)，直徑約50nm；病毒基因製造三種結構蛋白體 (capsid、precursor membrane、envelope) 和七種非結構蛋白 (NS1、NS2a、NS2b、NS3、NS4a、NS4b及NS5)。登革病毒依抗原性不同分為四種血清型（第一、二、三及四血清型），不同血清型病毒間的氨基酸有60%至75%相似性，每一血清型登革病毒均具有感染致病能力。當感染其中一種血清型登革病毒後，人類只對該血清型登革病毒具有免疫力，但對其他血清型登革病毒並不會產生免疫保護力；當日後再感染其他血清型登革病毒，不但無保護作用，還可能會導致更嚴重的

症狀。2013年發現第五血清型登革病毒^[14]。第五血清型登革病毒是於2007年，在一位37歲的馬來西亞農夫血液檢體中分離出來，當時被鑑定為是變異的第四血清型登革病毒^[14]，然而進一步分析該病毒的全基因組合序列時，卻發現此病毒在系統演化中並不屬任何已知的登革病毒基因型；新病毒可成功地感染已具有其他四種血清型病毒免疫力的獼猴，並且產生新的抗體。目前第五血清型病毒只在馬來西亞的砂勞越州被發現，且病人臨床症狀都很輕微^[14,15]。

病媒蚊

登革病毒傳染媒介是埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*) 和白線斑蚊 (*Aedes albopictus*)。埃及斑蚊及白線斑蚊分布在南北緯35度，位於熱帶及亞熱帶國家，包括亞洲、中南美洲、非洲、澳洲北部以及部分太平洋地區島嶼。埃及斑蚊主要孳生於住家的人工容器及積水處，而白線斑蚊除了孳生於積水容器外，還可孳生於天然容器，如樹洞等；埃及斑蚊的活動範圍都在戶內，與人的關係遠比棲息在野外的白線斑蚊更為密切；埃及斑蚊主要分布於臺灣南部，白線斑蚊則遍布全島。登革病毒傳染方式為「人類—斑蚊—人類」，當病人感染到登革病毒後，從發病前一日到退燒期間（平均5天），病人血液中都有活動性的病毒 (viremia)；處於病毒血症期的病人若被病媒蚊叮咬，病媒蚊就會獲得登革病毒。登革病毒

在蚊體內繁殖8天至12天後，病媒蚊就具有終生傳播病毒的能力，當牠再叮咬其他人時，即可將病毒傳播出去。被叮咬的感染者經3天至8天（可長達14天）潛伏期即會發病，故以指標病例發病日起算，下一波病例最快在第10天後發病，最慢則在第31天後發病。因此，在病媒蚊具有傳播登革病毒能力前，是預防登革熱流行之主要關鍵點。白線斑蚊成蟲壽命約14天，埃及斑蚊壽命則長達30天；病媒蚊壽命的長短決定散播病毒的能力。另外，環境變遷和人類活動範圍擴大也是造成登革熱疫情大幅擴散的主要因素，如：全球暖化，埃及斑蚊分布範圍已擴大至南北緯45度^[16]。此外，國際旅遊和全球經濟貿易的蓬勃發展，把白線斑蚊引進到歐洲、美洲和亞洲各國，造成地區性的疫情^[16]。

臨床表徵及2009年WHO登革熱病例分類

登革熱為第二類法定傳染病。臨床表徵從無症狀、輕微發燒，到嚴重出血、器官衰竭和休克。**典型登革熱症狀**為突發性高燒、頭痛、後眼窩痛、肌肉痛、關節痛、骨頭痛、出疹、噁心或嘔吐等。大部分登革熱病人都會自行痊癒，僅少部分病人會進展至嚴重血漿滲漏、嚴重出血或器官衰竭。登革熱引起的併發症，如：急性心肌炎、猛暴性肝炎、橫紋肌溶解症、急性胰臟炎、急性膽囊炎、視網膜出血導致視力缺損及中樞神經炎等，都曾被報導過^[17-21]。少部分登革熱病人會合併菌血症（尤

其是發燒超過5天或合併急性腎衰竭的病人）^[22]。登革熱病人會以急性腹痛，如急性膽囊炎症狀呈現，臨床醫療人員需謹慎評估，大部分病人在給予支持性治療後都會痊癒，應避免手術的介入而導致大量出血^[20]。

登革熱的臨床表徵可分為三個階段：發燒期（febrile phase）（發病後1至3天）、關鍵期（critical phase）（發病後4至6天）和恢復期（recovery phase）（發病6天後）。

發燒期

除典型登革熱症狀外，常見有點狀皮下出血、牙齦出血以及陽性止血帶試驗（Tourniquet Test）（止血帶試驗陽性指微血管受損；檢驗者利用血壓帶在患者前臂加壓至介於收縮壓和舒張壓之間，五分鐘後再觀察血壓帶擠壓處的每平方英寸6.25cm²範圍內的出血點數目，十或超過十以上的出血點即為陽性反應）。在此階段，病人因發燒且食慾差，很容易出現脫水現象，所以補充足夠的水分**很重要**。

關鍵期

發生在發病後的4天至6天內，即在病人退燒時，這使得臨床照護的醫療人員容易因此忽略此階段疾病的嚴重度。在關鍵期，微血管滲透性增加，導致明顯的血漿滲漏（相對血比容值增加 $\geq 20\%$ ）。臨床表徵為脈搏壓（pulse pressure）變窄、腹痛、持續嘔吐、躁動、意識改變、體液聚積（如：出現肋膜積

水和腹水)或肝腫大。血漿滲漏持續約24至48小時,若無適當輸液治療,病人可能會進展至休克或器官衰竭。此階段會出現明顯的血小板低下、凝血功能異常、肝功能異常,甚至可能會進展為散性血管內凝血(Disseminated Intravascular Coagulation)和嚴重出血。

恢復期

病人若渡過關鍵期,就進入到恢復期。在此階段因體液會重吸收回血管,若持續給予大量靜脈輸液,易體液超載而造成肺水腫。在恢復期,病人的症狀逐漸減輕,血液動力學也恢復穩定。有些病人會出現皮疹,典型皮疹為紅色斑點或融合性紅色丘疹並參雜正常膚色,稱為「紅海中的白島 (white islands in a sea of red)」,有時伴隨搔癢。

然而登革熱的病程進展變化多端,有些病人由發燒期直接進入到恢復期,無明顯的關鍵期。另外,關鍵期也會在「發燒期」或發病6天後出現^[23],尤其是年長或具有基礎疾病患者,醫護人員在治療登革熱病人時須特別留意以避免延誤治療時機。

早期WHO登革熱疾病嚴重度分類是依據孩童登革熱病人之臨床資料結果進行分類。1997年WHO登革熱疾病嚴重度分類為無症狀、輕微發燒、登革熱(Dengue Fever)、登革出血熱(Dengue Hemorrhagic Fever, 簡稱DHF)/登革休克症候群(Dengue Shock Syndrome, 簡稱DSS)^[24]。登革出血熱的

條件包括發燒、出血表現(含止血帶試驗陽性)、血小板低下至10萬以下和血漿滲漏(血比容值增加 $\geq 20\%$)、肋膜積水、腹水或低血清蛋白。隨著全球登革熱疫情擴大,成人和老人登革熱病例數愈來愈多^[25],後續研究發現許多嚴重登革熱病人的臨床表現,並不完全符合1997年WHO的DHF/DSS定義^[26]。另外,有些登革熱病人併發多重器官衰竭,1997年WHO的登革熱分類版本並無著墨,突顯該版本在疾病分類上有所不足。

WHO在2009年修訂臨床登革熱的分類,不再區分登革熱與登革出血熱/登革休克症候群,而把登革熱病人分為「登革熱」和「重症登革熱」。「登革熱」依有無「警示徵象」(warning signs)、基礎疾病(糖尿病、慢性腎衰竭、慢性溶血疾病、肥胖、懷孕婦女、嬰兒或老人)、特定社經狀況(獨居或偏遠地區居民),分為「登革熱無警示徵象」(group A)和「登革熱伴有警示徵象」(group B)^[2]。

「警示徵象」指腹部疼痛及壓痛、持續性嘔吐、體液蓄積、黏膜出血、嗜睡/躁動、肝臟腫大超出肋骨下緣2公分或血比容值增加伴隨血小板急速下降。「登革熱無警示徵象」(group A)病人為無警示徵象以及無基礎疾病和特定社經狀況,此類病人可多補充水分並衛教相關警示徵象,居家休息,安排門診追蹤即可。「登革熱伴有警示徵象」(group B)病人為有警示徵象或有基礎疾病和特定社經狀

況，需住院觀察，給予足夠的水分補充，避免進展成重症登革熱。「重症登革熱」（group C）指嚴重血漿滲漏導致休克或體液蓄積造成呼吸窘迫、嚴重出血或嚴重器官損傷（如：肝臟功能損傷、中樞神經系統受損、心臟或其他器官衰竭），必須接受緊急醫療處置。

2009年WHO登革熱的分類，可快速評估病人，在有限的醫療資源下，有效率地分級和分流病人，給予適當的處置。臺灣疾病管制署於2014年底開始修訂登革熱病例通報定義，於2015年5月1日引用2009 WHO的登革熱分類與定義，把病人分成group A、B和C，不再通報「登革出血熱/登革休克症候群」。

致病機轉

登革病毒經由病媒蚊叮咬感染人體後，病毒在淋巴節內繁殖，再透過淋巴及血液系統把病毒散播到各個器官。登革病毒可以感染人體各種細胞，包括網狀樹突細胞、單核球、吞噬球、淋巴球、肝臟細胞和內皮細胞等。嚴重性登革熱的致病機轉仍不清楚，目前被廣泛接受的是一、續發性登革病毒感染（secondary dengue infection）誘發抗體促進免疫反應（Antibody Dependent Enhancement，簡稱ADE）；二、登革病毒的毒性；三、宿主的因素^[26]。ADE是指先前感染的登革病毒所產生的抗體非但無法中和其他血清型病毒株，反而讓其他血清型病毒株透過Fc接受器（receptor）侵入單核球和巨噬

球，加強體內的免疫細胞激素（cytokines）及補體反應，造成內皮細胞受損、血小板及凝血因子的消耗，血管滲透性增加，導致血漿滲漏及休克。登革病毒感染會誘發宿主的免疫細胞激素反應，如：Tumor Necrosis Factor-alpha（TNF- α ，活化的單核球及T細胞等分泌）、Interferon-gamma（IFN- γ ，T-helper 1分泌）、IL-10和IL-13（Interleukins，T-helper 2分泌）等的分泌而造成免疫細胞激素風暴。登革出血熱病人的血清中IL-10和IL-13是明顯上升的，而IFN-gamma與輕症登革熱比較卻相對降低；登革出血熱的免疫細胞機轉趨向T-helper 2反應且和臨床嚴重程度有關^[27]。

嚴重性登革熱與登革病毒本身的毒性有關，以第二血清型為例，兩種亞基因型病毒中，東南亞基因型（Southeast Asian genotype）病毒感染的症狀比美洲基因型（American genotype）病毒感染在臨床上來得嚴重。宿主的年齡、營養狀況、有無基礎疾病也和臨床上登革熱的嚴重程度有相關^[16]。

試驗室診斷

試驗室診斷包括檢測血清中病毒、抗原或產生的抗體^[16]，檢測項目的選擇取決於病人發病的時間點。IgM抗體是最常用來診斷登革熱的方法，尤其是初次登革病毒感染（primary dengue infection）的病人，在初次登革病毒感染，IgG抗體效價約在發病後8天至10天才會出現，而IgM抗體則在發病後第5

天就能偵測到，且其效價可維持2至3個月之久。在續發性登革病毒感染，高效價的IgG抗體很快在發病後第2天至3天就可於血液中偵測到，相反地IgM效價卻偏低甚至測不到。在急性時期，測到高效價的IgG抗體可做為診斷續發性登革熱感染的依據。比較恢復期和急性期的IgG抗體效價上升超過四倍，可用來診斷登革熱感染；由於必須比較病人恢復期的IgG抗體效價，此檢驗診斷方法，在臨床上並不實用。

反轉錄－聚合酶鏈反應（Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction，簡稱RT-PCR）是最常被使用的一種分子生物學檢查。應用即時（real time）RT-PCR偵測血中病毒RNA（發病7天內）可快速診斷登革熱^[16]。NS1抗原可在發病24小時內至第9天於血液中偵測到^[28]，可用於早期診斷登革熱感染。但在第二血清型登革病毒感染和續發性登革病毒感染時，NS1的敏感度會降低^[29]。在試驗室中，把病人的血清（發病5天內）接種在蚊子細胞內培養（c6/36和AP61）可把登革病毒分離出來，但此檢驗方法昂貴且耗時^[16]。

治療

登革熱無特殊的抗病毒藥物治療，病人需休息及補充足夠的水分（電解質飲料），使用Acetaminophen退燒（禁用Aspirin及其他非類固醇止痛藥），且避免肌肉注射藥物（易導致血腫）^[2]。在發燒期，留意是否有警示徵象，

鼓勵病人多口服補充含有電解質的水分，避免脫水，進而加重後續可能發生的血漿滲漏。在發病第4天至第6天，密切監測病人是否進入關鍵期，如：監測生命徵象及檢驗血比容值，以早期給予適當的輸液治療。面對登革熱休克病人，大量的靜脈輸液是治療的關鍵（先使用crystalloid solutions，若無改善則使用colloid solutions）。若有嚴重出血，則必須輸注紅血球和血小板（或全血），對於臨床上無出血症狀的病人，並不需預防性的輸注血小板。關於登革熱的治療，可參考2009 WHO的治療指引^[2]。

疫苗與防治

Dengvaxia（CYD-TDV）（recombinant、live、attenuated、tetravalent dengue vaccine）是第一個被認證的登革熱疫苗。2015年12月，CYD-TDV在登革熱高盛行率的墨西哥註冊，使用於9歲至45歲的居民。CYD-TDV是減毒的活性疫苗，需注射三劑（第0月、第6月和第12月）。CYD-TDV已進行二項Phase 3的臨床試驗（亞洲2至14歲居民：CYD14試驗；拉丁美洲9至16歲居民：CYD15試驗），完成三劑疫苗注射後，追蹤一年的結果指出，與控制組比較，疫苗組的登革熱感染率和住院率都明顯地降低^[30,31]。試驗持續追蹤至3到6年，除在第3年疫苗組中，9歲以下兒童有較多因不明原因發燒而住院情況外，疫苗組的登革熱感染率明顯比控制組較低。

^[32]。CYD-TDV的長期免疫保護效力仍待進一步的評估。

病媒蚊防治是目前唯一最有效防範及降低登革熱疫情的方法，阻斷病媒蚊孳生是非常重要的防治策略。清除孳生源，徹底落實衛生單位所提倡的「巡、倒、清、刷」。「巡」—仔細巡檢居家室內、外可能積水的容器；「倒」—將積水倒掉，不要的器物予以分類或倒放；「清」—減少容器，留下的器具應徹底清潔；「刷」—去除斑蚊蟲卵，收拾或倒置容器，勿再積水。

結語

登革熱疫情防治仰賴各方面的配合，包括醫療照護體制、疫苗的研發、公共衛生與病媒蚊的清除和個人的防禦。僅有在政府衛生部門、醫療單位與人民一起努力和充分合作，才能達到防疫的效果。🙏

【參考資料】

1. World Health Organization. World malaria report: 2013. Geneva: World Health Organization (ISBN: 9 789241 56469 4). www.who.int
2. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization 2009.
3. 洪敏南、陳瑞光、許寶仁等：2014年臺灣登革死亡病例剖析。疫情報導 2015；31：419-430。
4. 劉英姿、方啟泰、顏哲傑：2003至2013年臺灣地區登革熱併發登革出血熱危險因子分析。臺灣衛誌 2015；34：437-446。
5. Liu JW, Khor BS, Lee CH et al. Dengue Haemorrhagic Fever in Taiwan. Dengue Bulletin 2003; 27: 19-24.
6. Jimenez Corona ME, De la Garza Barroso AL, Rodriguez Martinez JC et al. Clinical and Epidemiological Characterization of Laboratory-Confirmed Autochthonous Cases of Zika Virus Disease in Mexico. PLoS Curr 2016 Apr 15; 8. pii: ecurrents.outbreaks.a2fe1b3d6d71e24ad2b5afe982824053.

7. WHO. Impact of dengue. Available form: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/> Accessed April 24, 2015.
8. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1760.
9. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504–07.
10. Tomasello D, Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med Infect Dis* 2013; 11: 274–84.
11. Arima Y, Matsui T, Shimada T et al. Ongoing local transmission of dengue in Japan, August to September 2014. *Western Pac Surveill Response J* 2014; 5: 27–9.
12. Millman AJ, Esposito DH, Biggs HM et al. Chikungunya and Dengue Virus Infections Among United States Community Service Volunteers Returning from the Dominican Republic, 2014. *Am J Trop Med Hyg* 2016 Mar 14. pii: 15-0815. [Epub ahead of print].
13. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis* 2016 Apr 15. pii: S1473-3099(16)00146-8.
14. Normile D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science* 2013; 342: 415.
15. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: 67-70.
16. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet* 2015; 385: 453-65.
17. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 651-5.
18. Lee IK, Lee WH, Liu JW, Yang KD. Acute myocarditis in dengue hemorrhagic fever: a case report and review of cardiac complications in dengue-affected patients. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e919-22.
19. Huang SY, Lee IK, Liu JW, Kung CT, Wang L. Clinical features of and risk factors for rhabdomyolysis among adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 75-81.
20. Khor BS, Liu JW, Lee IK, Yang KD. Dengue hemorrhagic fever patients with acute abdomen: clinical experience of 14 cases. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 901-4.
21. Lee IK, Khor BS, Kee KM, Yang KD, Liu JW. Hyperlipasemia/pancreatitis in adults with dengue hemorrhagic fever. *Pancreas* 2007; 35: 381-2.
22. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics and risk factors for concurrent bacteremia in adults with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 221-6.
23. Lee IK, Liu JW, Chen YH et al. Development of a Simple Clinical Risk Score for Early Prediction of Severe Dengue in Adult Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0154772.

24. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization 1997.
25. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 149-53.
26. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007; 370: 1644-52.
27. Chen RF, Liu JW, Yeh WT et al. Altered T helper 1 reaction but not increase of virus load in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 4: 43-50.
28. Lima MR, Nogueira RM, Schatzmayr HG, et al. A new approach to dengue fatal cases diagnosis: NS1 antigen capture in tissues. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1147.
29. Hang VT, Nguyet NM, Trung DT et al. Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e360.
30. 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: 113-23.
31. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1358-65.
32. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1195-206.