นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงฆ์

จารุภัทร อัศวพลังกูล พ.บ.
กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสงฆ์ แขวงพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Effectiveness of Pneumococcal Vaccine among Chronic Respiratory Disease Monks in Priest Hospital

Jaruphat Asawaplungkul, M.D.
Priest Hospital, Khwang Phyathai, Khet Ratcha Thewi, Bangkok, 10400
(E-mail: jaruphata05@gmail.com)
(Received: September 9, 2020; Revised: October 14, 2020; Accepted: October 27, 2020)

Background: Chronic respiratory disease (CRD) has a higher incidence of community-acquired pneumonia (CAP) infected by *Streptococcus pneumonia*, the major cause of death. A significant reduction of CAP in the elderly has demonstrated after pneumococcal vaccination, especially when combined with influenza virus vaccination (IVV). However, the effectiveness among CRD patients remain unknown. **Objective:** To determine the effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) in reduction of CAP among CRD patients. **Method:** A retrospective cohort study was conducted among CRD patients from 1st January 2014 to 31st May 2020 at Priest Hospital, Thailand. Patients were divided into the PCV-13 group and the non-PCV-13 group. **Results:** Total of 191 patients were enrolled in this study. Among these, 97 patients in the PCV-13 group (with IVV 91 patients, without IVV 6 patients), and 94 patients in the non-PCV-13 group (with IVV 55, without IVV 39 patients). Multivariable analysis showed better reduction of CAP in PCV-13 group (IRR 0.119; 95% CI = 0.018, 0.768, p = 0.025), especially when PCV-13 was given concomittantly with IVV (IRR 0.017; 95% CI = 0.001, 0.298, p = 0.005) comparing to non-vaccinated patients. However, patients in PCV-13 group were not shown the reduction rate of bronchitis (IRR 0.902; 95% CI = 0.503, 1.619, p = 0.731) and exacerbation (IRR 1.335; 95% CI = 0.683, 2.611, p = 0.398). **Conclusion:** 13-valent pneumococcal conjugate vaccine was demonstrated to reduce the incidence of community-acquired pneumonia in patients with chronic respiratory disease. The optimal result was found when the influenza vaccine was given concomitantly.

Keywords: Chronic respiratory disease, Community-acquired pneumonia, Pneumococcal vaccine

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังมีโอกาสเกิดภาวะปอดอักเสบสูงกว่าคนทั่วไป โดยมีเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นสาเหตุสำคัญและทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสในผู้สูงอายุสามารถลดการเกิดภาวะปอดอักเสบได้โดยเฉพาะเมื่อฉีดร่วมกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ แต่การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังยังไม่ทราบประโยชน์ที่ชัดเจน **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบคอนจูเกต ชนิด 13 สายพันธุ์ (PCV-13) ในการลดอุบัติการณ์ของภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง **วิธีการ:** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงฆ์ ระหว่าง 1 มกราคม 2557 ถึง 31 พฤษภาคม 2563 **ผล:** ผู้ป่วยทั้งสิ้น 191 ราย ได้รับการฉีดวัคซีน PCV-13 จำนวน 97 ราย (ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ร่วม 91 ราย และไม่ได้รับร่วม 6 ราย) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีน PCV-13 จำนวน 94 ราย (ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 55 ราย และไม่ได้รับวัคซีนใด ๆ 39 ราย) เมื่อวิเคราะห์ถดถอยพหุพบว่าการฉีดวัคซีน PCV-13 มีอัตราการเกิดภาวะปอดอักเสบน้อยกว่า (IRR 0.119; 95% CI = 0.018, 0.768, p = 0.025) และจะได้ผลดียิ่งขึ้นเมื่อฉีดร่วมกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนใด ๆ (IRR 0.017; 95% CI = 0.001, 0.298, p = 0.005) อย่างไรก็ตาม PCV-13 ไม่มีผลในการป้องกันภาวะหลอดลมอักเสบ (IRR 0.902; 95% CI = 0.503, 1.619, p = 0.731) และไม่ลดการกำเริบของโรคปอดเรื้อรัง (IRR 1.335; 95% CI = 0.683, 2.611, p = 0.398) **สรุป:** การฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบคอนจูเกต ชนิด 13 สายพันธุ์ สามารถลดอัตราการ

เกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังได้อย่างมีประสิทธิผล และจะได้ผลดียิ่งขึ้นเมื่อฉีดร่วมกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่

คำสำคัญ: โรคปอดเรื้อรัง ภาวะปอดอักเสบ วัคซีนนิวโมคอคคัส

บทนำ

ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังที่พบบ่อย เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหลอดลมโป่งพอง โรคหอบหืด เป็นต้น เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ เนื่องจากความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันของตัวโรคเอง หรือจากการได้รับยาสเตียรอยด์ในการรักษาเป็นเวลานาน[1, 2] จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี 2561 พบว่าการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่สามรองจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคเส้นเลือดสมอง[3, 4] โดยผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีภาวะปอดอักเสบจะมีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 20 เท่า[5-7]

เมื่อพิจารณาเชื้อก่อโรคสำคัญของโรคปอดอักเสบ พบว่าเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นสาเหตุก่อโรคร้อยละ 27.3[8, 9] โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ (> 65 ปี) ที่มีโรคปอดเรื้อรังร่วม มีโอกาสติดเชื้อนี้สูงถึง 7.7 เท่า[10] อีกทั้งเป็นสาเหตุทำให้เสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 55[3] และยังพบการติดเชื้อชนิดนี้ในกระแสเลือดร่วมกว่าร้อยละ 24.8[11]

การติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นสาเหตุสำคัญหลักของการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง[12] ซึ่งจากการศึกษาในปี 2560 พบว่าการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบโพลีแซคคาไรด์ ชนิด 23 สายพันธุ์ (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine) มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคปอดอักเสบจากชุมชน และลดการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้[13] โดยการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัส ร่วมกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อ ลดการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตจากโรคปอดอักเสบ[14, 15]

การฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสในประเทศไทยยังถือเป็นวัคซีนทางเลือก เนื่องด้วยปัญหาด้านความคุ้มค่า แม้ว่าปัจจุบันจะมีหลักฐานสนับสนุนการใช้วัคซีนนิวโมคอคคัสในกลุ่มผู้สูงอายุ แต่การศึกษาด้านประสิทธิผลในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังยังมีอยู่จำกัด การศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสในการลดอุบัติการณ์โรคปอดอักเสบ ของผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

วัตถุและวิธีการ

เป็นการศึกษา retrospective cohort study ในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังที่เข้ารักษาในโรงพยาบาลสงฆ์ ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 191 ราย เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักคืออัตราการเกิดภาวะปอดอักเสบ (community-acquired pneumonia, CAP) และผลลัพธ์รองได้แก่ อัตราเกิดภาวะหลอดลมอักเสบ (bronchitis) ภาวะปอดกำเริบ (exacerbation) และการเสียชีวิต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยตามประเภทการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบคอนจูเกต 13 สายพันธุ์ (PCV-13) และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มคือ 1) ได้รับวัคซีน PCV-13 ร่วมกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2) ได้รับวัคซีน PCV-13 อย่างเดียว 3) ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างเดียว 4) ไม่ได้รับวัคซีนใดๆ โดยรวบรวมข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย สถานะสูบบุหรี่ปัจจุบัน ปริมาณการสูบบุหรี่ โรคร่วม ยาพ่นกลุ่มควบคุม (controller), pulmonary function test, วินิจฉัยโรคปอดเรื้อรัง (จากลักษณะอาการทางคลินิก ผลตรวจปอดทางรังสีวิทยาและหรือการตรวจสมรรถภาพปอดสไปโรมิเตอร์) กลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) group A-D ตาม GOLD guideline classification[16]

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปชนิดแจงนับโดยใช้ความถี่ ร้อยละ วิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่องซึ่งมีการกระจายตัวแบบปกติเพื่อหาค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือวิเคราะห์และนำเสนอมัธยฐานพร้อมส่วนเบี่ยงเบนควอไตล์ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ ผู้วิจัยทดสอบความแตกต่างของข้อมูลชนิดต่อเนื่องระหว่างกลุ่มสองกลุ่มซึ่งมีการแจกแจงแบบปกติโดยใช้ independent t-test และใช้สถิติ Wilcoxon rank sum test ทดสอบความแตกต่างหากข้อมูลต่อเนื่องของกลุ่มเปรียบเทียบใดในสองกลุ่มมีการแจกแจงไม่ปกติ ผู้วิจัยเปรียบเทียบข้อมูลแจงนับของกลุ่มเปรียบเทียบทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Pearson's Chi-square ในกรณีที่กลุ่มย่อยมีความถี่น้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ผู้วิจัยใช้สถิติ Exact probability test ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มแทน Pearson's Chi-square

ผู้วิจัยทดสอบความแตกต่างของข้อมูลต่อเนื่องระหว่างกลุ่มเปรียบเทียบที่มากกว่าสองกลุ่มที่มีการกระจายตัวของข้อมูลแบบปกติโดย analysis of variance (ANOVA) หากมีข้อมูลของกลุ่มเปรียบเทียบใดแจกแจงแบบไม่ปกติทดสอบความแตกต่างโดย Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test

ผู้วิจัยเปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนต่อผลลัพธ์โดยวิธีวิเคราะห์ถดถอยพหุตัวแปรพหุระดับอิงการกระจายข้อมูลตัวแปรตามแบบปัวซอง และปรับความแตกต่างอิทธิพลของปัจจัยแทรกซ้อนรบกวน (confounders) ใน full model เป็นส่วน fixed effect

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนตาม "โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคนิวโมคอคคัส สำหรับพระภิกษุอาพาธโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง" ของโรงพยาบาลสงฆ์ กรมการแพทย์ โดยปราศจากทุนวิจัยหรือผลประโยชน์ทับซ้อนจากผู้มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลประโยชน์จากวัคซีน งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสงฆ์

ผล

ผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 191 ราย ได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัส จำนวน 97 ราย (ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ร่วมด้วย 91 ราย ได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสอย่างเดียว 6 ราย) ไม่ได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัส จำนวน 94 ราย (ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 55 ราย ไม่ได้รับวัคซีนใดๆ 39 ราย) พบว่าลักษณะพื้นฐาน (ตารางที่ 1) ในกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสและไข้หวัดใหญ่มีอายุและปริมาณการสูบบุหรี่น้อยกว่ากลุ่มอื่น (median: 67 (IQR: 60, 74); p < 0.001) และ (median: 20 (IQR: 13, 40); p < 0.001) ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างเดียวมีน้ำหนัก ส่วนสูง และค่าดัชนีมวลกายน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น (median: 56.3 (IQR: 49, 70) kg; 161 (155, 167) cm; 22.2 (18.9, 26.1) kg/ m^2 ตามลำดับ; p < 0.001) การกระจายตัวโรคร่วมไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มยกเว้นโรค chronic kidney disease ที่พบมากที่สุดเฉพาะกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น (ร้อยละ 50, p = 0.001) และพบว่ากลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่และกลุ่มได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างเดียวส่วนใหญ่ได้รับยาพ่น salmeterol/ fluticasone propionate (seretide®) ร้อยละ 42.8 และ 49.0 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ได้วัคซีนนิวโมคอคคัสอย่างเดียวและกลุ่มที่ไม่ได้วัคซีนใด ๆ ส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้ยาพ่นควบคุม ร้อยละ 66.7 และ 53.8 ตามลำดับ (p = 0.004)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยในการศึกษา (n = 191)

ปัจจัยพื้นฐาน	วัคซีน Pneumococcal (n =97)		ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)		p-value
	Influenza vaccine (n = 91)	Non-influenza vaccine (n = 6)	Influenza vaccine (n = 55)	Non-influenza vaccine (n = 39)	
อายุ (ปี) : median (IQR)	67.0 (60.0, 74.0)	77.5 (64.0, 82.0)	70.0 (63.0, 76.0)	70.0 (62.0, 77.0)	<0.001†
น้ำหนัก (kg) : median (IQR)	62.7 (52.0, 74.0)	62.0 (54.0, 65.0)	56.3 (49.0, 70.0)	61.0 (51.0, 75.0)	<0.001†
ส่วนสูง (cm) : median (IQR)	163 (160, 168)	164 (159, 175)	161 (155, 167)	162 (159, 168)	<0.001†
ดัชนีมวลกาย (kg/ m^2) :					
Underweight: n (%)	15 (16.4)	2 (33.3)	10 (18.2)	7 (17.9)	
Normal: n (%)	32 (35.2)	1 (16.7)	23 (41.8)	12 (30.8)	
Overweight: n (%)	12 (13.2)	1 (16.7)	6 (10.9)	3 (7.7)	
Obesity: n (%)	32 (35.2)	2 (33.3)	16 (29.1)	17 (43.6)	
Median (IQR)	22.9 (19.9, 27.4)	23.8 (17.3, 25.7)	22.2 (18.9, 26.1)	23.5 (20.2, 27.1)	<0.001†
สถานะสูบบุหรี่ล่าสุด: n (%)					
ไม่ได้สูบ-หยุดสูบ	64 (70.3)	3 (50.0)	38 (69.1)	26 (66.7)	0.689*
ไม่หยุดสูบ	24 (26.4)	3 (50.0)	17 (30.9)	12 (30.8)	
Second-hand smoker	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	
บุหรี่(ซองต่อปี): median (IQR)	20.0 (13.0, 40.0)	42.5 (30.0, 60.0)	30.0 (15.0, 60.0)	40.0 (14.0, 50.0)	<0.001†
โรคร่วมอายุรกรรม: n (%)					
Old tuberculosis	16 (17.6)	1 (16.7)	10 (18.2)	6 (15.4)	0.987*
Diabetes mellitus	15 (16.5)	0 (0.0)	12 (21.8)	6 (15.4)	0.670*

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยในการศึกษา (n = 191) (ต่อ)

ปัจจัยพื้นฐาน	วัคซีน Pneumococcal (n =97)		ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)		p-value
	Influenza vaccine (n = 91)	Non-influenza vaccine (n = 6)	Influenza vaccine (n = 55)	Non-influenza vaccine (n = 39)	
Hypertension	34 (37.4)	3 (50.0)	26 (47.3)	16 (41.0)	0.669*
Chronic kidney disease	4 (4.4)	3 (50.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0.001*
Coronary artery disease	3 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (10.3)	0.365*
Cerebrovascular disease	4 (4.4)	1 (16.7)	2 (3.6)	2 (5.1)	0.517*
Controller use: n (%)					
ไม่ได้	17 (18.7)	4 (66.7)	18 (32.7)	21 (53.8)	0.004*
Seretide®	39 (42.8)	2 (33.3)	27 (49.0)	9 (23.1)	
Symbicort®	13 (14.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	4 (10.3)	
Budesonide	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	
Tiotropium bromide	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (7.7)	
Triple therapy	17 (18.7)	0 (0.0)	3 (5.5)	2 (5.1)	

*Exact probability test; IQR: Interquartile range; †Kruskal-Wallis Test

ค่าสมรรถภาพปอดสไปโรมิเตอร์ก่อนและภายหลังพ่นยาขยายหลอดลม (percentage change pre- to post-bronchodilator) (ตารางที่ 2) ของกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่และกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสอย่างเดียวมากกว่าเทียบกับกลุ่มได้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ประจำปีและกลุ่มที่ไม่ได้วัคซีนใดๆ ได้แก่ pre-bronchodilator FEV_1 (median: 1.6 (IQR: 1.1, 1.9); 1.9 (1.2, 1.9) vs 1.3 (1.0, 1.6) และ 1.3 (1.0, 2.0) ตามลำดับ; p = 0.017), post-bronchodilator FEV_1 (median 1.7 (IQR: 1.3, 2.1); 2.0 (1.4, 2.1) vs 1.4 (1.0, 1.7) และ 1.5 (1.2, 2.1) ตามลำดับ; p = 0.017), percentage post-bronchodilator FEV_1 to predicted-FEV_1 (median (IQR): 68.3 (51.0, 81.7); 71.0 (55.6, 81.0) vs 58.4 (42.0, 67.8) และ 64.0 (50.7, 79.0) ตามลำดับ; p=0.047)

ตารางที่ 2 ค่า pulmonary function test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับวัคซีน pneumococcal

ปัจจัยพื้นฐาน	วัคซีน Pneumococcal (n = 97)		ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)		p-value
	Influenza vaccine (n = 91)	Non-influenza vaccine (n = 6)	Influenza vaccine (n = 55)	Non-influenza vaccine (n = 39)	
Spirometry parameter:					
Pre-bronchodilator (Pre-BD)					
FEV_1(L) : Median (IQR)	1.6 (1.1, 1.9)	1.9 (1.2, 1.9)	1.3 (1.0, 1.6)	1.3 (1.0, 2.0)	0.017*
% FEV_1 to predicted-FEV_1: Median (IQR)	56.3 (47.8, 74.3)	52.5 (40.5, 63.6)	67.0 (50.0, 75.9)	62.1 (44.7, 75.8)	0.075*

ตารางที่ 2 ค่า pulmonary function test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับวัคซีน pneumococcal (ต่อ)

ปัจจัยพื้นฐาน	วัคซีน Pneumococcal (n = 97)		ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)		p-value
	Influenza vaccine (n = 91)	Non-influenza vaccine (n = 6)	Influenza vaccine (n = 55)	Non-influenza vaccine (n = 39)	
FVC (L) : Median (IQR)	2.5 (2.2, 3.0)	2.8 (2.0, 3.4)	2.2 (2.0, 2.7)	2.5 (1.9, 3.2)	0.083*
% FVC to predicted-FVC: Median (IQR)	70.6 (60.9, 80.8)	72.9 (55.8, 99.7)	63.0 (55.4, 76.6)	69.1 (58.9, 83.0)	0.248*
FEV_1/FVC ratio (%): Median (IQR)	58.3 (53.3, 69.4)	60.5 (49.7, 70.8)	56.4 (48.8, 62.7)	58.0 (50.0, 64.3)	0.143*
Post-bronchodilator (Post BD)					
FEV_1(L): Median (IQR)	1.7 (1.3, 2.1)	2.0 (1.4, 2.1)	1.4 (1.0, 1.7)	1.5 (1.2, 2.1)	0.017*
% FEV_1 to predicted-FEV_1: Median (IQR)	68.3 (51.0, 81.7)	71.0 (55.6, 81.0)	58.4 (42.0, 67.8)	64.0 (50.7, 79.0)	0.047*
FVC (L): Median (IQR)	2.7 (2.3, 3.1)	3.0 (2.0, 3.5)	2.4 (2.0, 2.8)	2.7 (2.1, 3.2)	0.090*
% FVC to predicted-FVC: Median (IQR)	72.9 (59.7, 85.5)	78.7 (55.5, 101.6)	66.6 (57.8, 81.2)	74.0 (63.6, 89.7)	0.229*
FEV_1 / FVC ratio (%) : Median (IQR)	63.0 (55.5, 72.0)	62.3 (51.7, 69.8)	60.0 (48.9, 64.9)	60.2 (53.3, 65.6)	0.053*
% change pre-post BD of FEV_1: Median (IQR)	7.0 (2.0, 14.8)	6.8 (2.7, 9.8)	8.2 (4.2, 13.9)	9.4 (3.8, 16.2)	0.691*
% change pre-post BD of FVC: Median (IQR)	2.6 (-0.9, 6.7)	2.9 (0.5, 5.3)	4.1 (1.3, 9.0)	5.2 (-0.5, 8.6)	0.260*
% change pre-post BD of FEV_1/FVC: Median (IQR)	4.2 (-0.3, 8.5)	3.1 (-1.4, 6.4)	4.6 (-0.2, 7.1)	4.1 (-0.3, 8.7)	0.938*
% change pre-post BD of FEF_{25-75}: Median (IQR)	17.4 (1.1, 35.4)	7.1 (2.9, 19.2)	13.3 (5.6, 26.1)	14.3 (3.2, 31.6)	0.562*

*Kruskal-Wallis Test; IQR: Interquartile range

ลักษณะความผิดปกติค่าสมรรถภาพปอดสไปโรมิเตอร์ (obstruction-restriction category) (ตารางที่ 3) พบว่ากลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่ส่วนใหญ่มีลักษณะ mixed obstruction-restriction (ร้อยละ 38.4) รองลงมาคือ obstruction (ร้อยละ 35.2) ในขณะที่กลุ่มอื่นมีลักษณะ obstruction (ร้อยละ 50, 52.7 และ 59.0 ตามลำดับ) มากกว่า mixed obstruction-restriction (ร้อยละ 33.3, 47.3 และ 41.0 ตามลำดับ, $p < 0.001$) ส่วนลักษณะ restriction พบเฉพาะกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้วัคซีนนิวโมคอคคัสอย่างเดียว (ร้อยละ 1.4 และ 16.7 ตามลำดับ, $p < 0.001$) ลักษณะ normal และกรณีที่ไม่ได้ทำสไปโรมิเตอร์อันเนื่องจากมีข้อห้ามหรือข้อจำกัดมีเฉพาะในกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่ (ร้อยละ 8.1 และ 18.7 ตามลำดับ, $p < 0.001$) เมื่อจำแนกตามระดับความรุนแรงของความผิดปกติพบว่ากลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ moderate (ร้อยละ 36.2) รองลงมาคือ severe (ร้อยละ 20.9), กลุ่มที่ได้วัคซีนนิวโมคอคคัสอย่างเดียวมีระดับ mild, moderate และ severe เท่ากัน กลุ่มที่ได้วัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างเดียวส่วนใหญ่พบระดับ severe (ร้อยละ 41.8) รองลงมาคือ moderate (ร้อยละ 32.7) และกลุ่มที่ไม่ได้วัคซีนใดๆ ส่วนใหญ่อยู่ในระดับ mild และ severe เท่ากันคือ ร้อยละ 35.9, ($p < 0.001$) การวินิจฉัยพบโรค COPD มากที่สุดในทุกกลุ่ม รองลงมาคือ asthma- COPD overlap syndrome (ACOS) ในขณะที่โรคอื่น (asthma, asthma-fixed airflow obstruction, restrictive lung, small airway disease) พบเฉพาะในกลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่ ($p = 0.019$) ดังแสดงในตารางที่ 3 เมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วย COPD พบว่ากลุ่มได้รับวัคซีนนิวโมคอคคัสร่วมกับไข้หวัดใหญ่ส่วนใหญ่เป็น group D (ร้อยละ 29.7) รองลงมาคือ group A (ร้อยละ 27.5) ในขณะที่กลุ่มที่ได้วัคซีนนิวโมคอคคัสอย่างเดียว กลุ่มที่ได้วัคซีนไข้หวัดใหญ่อย่างเดียวและกลุ่มที่ไม่ได้วัคซีนใดๆ ส่วนใหญ่เป็น group A (ร้อยละ 33.3, 58.2 และ 51.3 ตามลำดับ) รองลงมาคือ group D (ร้อยละ 16.67, 21.8 และ 30.8 ตามลำดับ) ($p = 0.006$)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของพยาธิสภาวะของโรคปอดเรื้อรัง

ปัจจัยพื้นฐาน	วัคซีน Pneumococcal (n = 97)		ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)		p-value
	Influenza vaccine (n = 91)	Non-influenza vaccine (n = 6)	Influenza vaccine (n = 55)	Non-influenza vaccine (n = 39)	
Obstruction-restriction category: n (%)					
Obstruction	32 (35.2)	3 (50.0)	29 (52.7)	23 (59.0)	<0.001*
Mixed obstruction-restriction	35 (38.4)	2 (33.3)	26 (47.3)	16 (41.0)	
Restriction	1 (1.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Normal	6 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Not perform	17 (18.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Severity category: n (%)					
Mild	10 (11.0)	2 (33.4)	10 (18.2)	14 (35.9)	<0.001*
Moderate	33 (36.2)	2 (33.3)	18 (32.7)	10 (25.6)	
Severe	19 (20.9)	2 (33.3)	23 (41.8)	14 (35.9)	
Very severe	6 (6.6)	0 (0.0)	4 (7.3)	1 (2.6)	
Not available	23 (25.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Diagnosis by spirometry, otherwise by treatment practice: n (%)					
COPD	54 (59.3)	4 (66.6)	42 (76.4)	27 (69.2)	<0.001*
ACOS	14 (15.4)	1 (16.7)	13 (23.6)	12 (30.8)	
Others: asthma, asthma-fixed airflow obstruction, small airway disease, restrictive lung disease	23 (25.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Category COPD: n (%)					
A	25 (27.5)	2 (33.2)	32 (58.2)	20 (51.3)	0.006*
B	17 (18.7)	1 (16.7)	7 (12.7)	3 (7.7)	
C	3 (3.3)	1 (16.7)	2 (3.6)	1 (2.5)	
D	27 (29.6)	1 (16.7)	12 (21.8)	12 (30.8)	
Not available	19 (20.9)	1 (16.7)	2 (3.7)	3 (7.7)	

* Exact probability test; IQR: Interquartile range

เปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์ของโรคและการเสียชีวิตจากการวิเคราะห์ univariable analysis (ตารางที่ 4) พบว่าช่วงระยะเวลา 5 ปี ก่อนการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัส อัตราอุบัติการณ์เกิดภาวะหลอดลมอักเสบ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากปอดอักเสบติดเชื้อของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่ได้วัคซีนนิวโมคอคคัสมีอัตราอุบัติการณ์เกิด exacerbation มากกว่า (10.08 เทียบกับ 5.16 รายต่อ 10,000 ประชากรต่อวัน, $p < 0.001$) และมีอัตราอุบัติการณ์เกิดปอดอักเสบติดเชื้อน้อยกว่ากลุ่มไม่ได้ฉีดวัคซีน (8.87 เทียบกับ 21.59 รายต่อแสนประชากรต่อวัน, $p = 0.020$) ในช่วงระยะเวลาภายหลังการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสพบว่าอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มมีอัตราเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา ยกเว้นอัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อในกลุ่มที่ได้วัคซีนนิวโมคอคคัสมีอัตราลดลงจาก 8.87 รายต่อแสนประชากรต่อวันเหลือเป็นศูนย์แต่ไม่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติ (p = 0.669) เมื่อวิเคราะห์ถดถอยตัวแปรพหุ (ตารางที่ 5) โดยปรับความแตกต่างของปัจจัยรบกวน ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย สถานะการสูบ-ไม่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน ปริมาณบุหรี่ (ซองต่อปี) โรคร่วม ห้วงเวลาการสังเกตและเก็บข้อมูล การวินิจฉัยโรคปอดเรื้อรัง กลุ่มผู้ป่วยโรคถุงลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD group A-D) ความรุนแรงของสมรรถภาพปอด ชนิดยาพ่นกลุ่มควบคุมที่ใช้ เพื่อพิจารณาผลของวัคซีนนิวโมคอคคัส พบว่ากลุ่มที่ได้วัคซีนมีอัตราการเกิดปอดอักเสบน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ (IRR 0.119; 95% CI = 0.018, 0.768) ที่ระดับนัยสำคัญ p = 0.025 แต่ไม่มีผลในการลดภาวะหลอดลมอักเสบ (IRR 0.902; 95% CI 0.503, 1.619, p = 0.731) และภาวะปอดกำเริบ (IRR 1.335; 95% CI = 0.683, 2.611, p = 0.398) ในบริบททางคลินิกของผู้วิจัยทำการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่แก่ผู้ป่วยบางรายร่วมด้วย ตามโอกาสที่จะมีวัคซีนใดในคลังยาที่พร้อมจะสั่งให้ผู้ป่วย ณ เวลานั้น ผู้วิจัยจำเป็นต้องทดสอบ effect modification/ interaction ของวัคซีนดังกล่าวที่ส่งผลต่อประสิทธิผลของวัคซีนนิวโมคอคคัส ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกด้วย พบว่าวัคซีนนิวโมคอคคัสและไข้หวัดใหญ่โดยลำพังลดอัตราการเกิดปอดอักเสบได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การได้วัคซีนทั้งสองร่วมกันจะช่วยลดอัตราการเกิดปอดอักเสบได้ (IRR 0.017, 95% CI = 0.001, 0.298) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนใด ๆ อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.005)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดโรคจากการวิเคราะห์ univariable analysis

Outcome	5 ปี ก่อนฉีดวัคซีน		p-value	หลังฉีดวัคซีน		p-value
	วัคซีน Pneumococcal (n = 97)	ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)		วัคซีน Pneumococcal (n = 97)	ไม่ได้วัคซีน Pneumococcal (n = 94)	
Bronchitis: (cases)	73	46		3	6	
Follow-up time (days)	124,030	83,380		1,542	6,930	
Incidence rate	0.0005886	0.0005517		0.0019455	0.0008658	
IR difference (95% CI)	0.0000369 (-0.000172, 0.0002458)		0.736	0.0010797 (-0.0012282, 0.0033877)		0.279
Exacerbation: (cases)	125	43		9	20	
Follow-up time (days)	124,030	83,380		1,542	6,930	
Incidence rate	0.0010078	0.0005157		0.0058366	0.002886	
IR difference (95% CI)	0.0004921 (0.0002576, 0.0007266)		<0.001	0.0029506 (-0.0010669, 0.006968)		0.094
Pneumonia: (cases)	11	18		0	2	
Follow-up time (days)	124,030	83,380		1,542	6,930	
Incidence rate	0.0000887	0.0002159		0	0.0002886	
IR difference (95% CI)	-0.0001272 (-0.0002399, 0.0000145)		0.020	-0.0002886 (-0.0006886, 0.0001114)		0.669
All causes of death: (cases)	0	1		2	8	
Follow-up time (days)	124,030	83,380		1,542	6,930	
Incidence rate	0	0.000012		0.001297	0.0011544	
IR difference (95% CI)	-0.000012 (-0.0000355, 0.0000115)		0.402	0.0001426 (-0.0018249, 0.0021101)		0.836
Pneumonia related death: (cases)	0	1		1	2	
Follow-up time (days)	123,740	82,074		1,542	6,930	
Incidence rate	0	0.0000122		0.0006485	0.0002886	
IR difference (95% CI)	-0.0000122 (-0.0000361, 0.0000117)		0.399	0.0003599 (-0.0009726, 0.0016924)		0.540

ตารางที่ 5 อัตราอุบัติการณ์สัมพัทธ์ (incident rate ratio; IRR) จากการวิเคราะห์ถดถอยพหุตัวแปรพหุระดับ (multivariable multilevel regression analysis)

Outcomes	IRR	95% CI	p-value
Bronchitis:			
Influenza nonvaccinated	Reference		
Influenza vaccinated	1.589	0.576, 4.385	0.371
Pneumococcal nonvaccinated	Reference		
Pneumococcal vaccinated	0.902	0.503, 1.619	0.731
Acute exacerbation:			
Influenza nonvaccinated	Reference		
Influenza vaccinated	1.078	0.368, 3.162	0.891
Pneumococcal nonvaccinated	Reference		
Pneumococcal vaccinated	1.335	0.683, 2.611	0.398
Pneumonia:			
Influenza nonvaccinated	Reference		
Influenza vaccinated	0.119	0.017, 0.839	0.033
Pneumococcal nonvaccinated	Reference		
Pneumococcal vaccinated	0.119	0.018, 0.768	0.025
Interaction estimation: Influenza vaccine vs pneumococcal vaccine on incidence rate of pneumonia			
Pneumonia:			
Nil	Reference		
Influenza vaccinated	0.160	0.017, 1.501	0.108
Pneumococcal vaccinated	0.559	0.003, 95.540	0.825
Influenza and pneumococcal vaccinated	0.017	0.001, 0.298	0.005

วิจารณ์

ผลการศึกษานี้พบว่าวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบคอนจูเกต 13 สายพันธุ์สามารถลดอัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อจากชุมชนได้ 0.119 เท่า และเมื่อทดสอบ effect modification/ interaction ของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ส่งผลต่อประสิทธิผลของวัคซีนนิวโมคอคคัส พบว่าการให้วัคซีนทั้งสองร่วมกันสามารถลดอัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อจากชุมชนได้ 0.017 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนใด ๆ อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ หรือวัคซีนนิวโมคอคคัสโดยลำพังไม่สามารถลดอัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ร่วมกับวัคซีนนิวโมคอคคัสช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อและเพิ่มประสิทธิภาพลดการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคปอดอักเสบ[14, 15, 17]

จากการศึกษานี้พบว่าวัคซีนสามารถอัตราอุบัติการณ์เกิดปอดอักเสบจากชุมชนโดยไม่จำแนกเชื้อจุลชีพก่อโรค ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น ที่พบว่าวัคซีนไม่สามารถป้องกันภาวะปอดอักเสบจากชุมชนไม่ระบุเชื้อจุลชีพในผู้สูงอายุรวมทุกโรคประจำตัว (≥ 65 ปี) แต่สามารถป้องกันภาวะปอดอักเสบนิวโมคอคคัสสายพันธุ์ของ

วัคซีนได้ถึงร้อยละ 45.6[18] ทั้งนี้สาเหตุอาจเนื่องจากการศึกษาของผู้วิจัยเป็นการศึกษาเฉพาะในผู้สูงอายุ (≥ 60 ปี) ที่มีโรคประจำตัวคือโรคปอดเรื้อรัง จึงทำให้แสดงผลที่ชัดเจนมากขึ้น อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสเพียงอย่างเดียวแสดงผลแนวโน้มการลดอัตราการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้สาเหตุเนื่องจากมีจำนวนประชากรไม่เพียงพอ (6 ราย) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มในผู้สูงอายุโรคปอดเรื้อรัง จึงยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีจำนวนประชากรมากขึ้นในผู้ป่วยเฉพาะโรค เพื่อแสดงประสิทธิภาพและประสิทธิผลของวัคซีนที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุไม่ลดลงภายหลังการฉีดวัคซีนซึ่งสอดคล้องกับ CAPITA study[18]

ล่าสุดมีผลการศึกษาเรื่องความคุ้มทุนของวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบคอนจูเกต 10 และ 13 สายพันธุ์ในผู้ป่วยเด็กของประเทศไทย[19] พิจารณาค่า incremental cost-effectiveness ratio (ICER) พบว่า PCV-13 มีความคุ้มทุนร้อยละ 93 (73,674 THB/QALY) ในขณะที่ PCV10 ไม่คุ้มทุนร้อยละ 4.7 (170,437 THB/QALY) โดยเมื่อคำนวณถึงเรื่อง Herd effect ร่วมด้วยพบว่าทั้ง PCV-13 และ PCV-10 มีความคุ้มทุน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุเฉพาะกลุ่มโรคเพื่อเป็นข้อมูลในการกำหนดนโยบายวัคซีนพื้นฐานของประเทศต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการที่ทำให้ผลการศึกษาไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรโรคปอดเรื้อรังทั้งหมดได้เนื่องจากเป็นการศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเพศชาย จำนวนประชากรน้อยเนื่องจากข้อจำกัดของทรัพยากรและรวมถึงลักษณะการดำรงสมณเพศวิถีชีวิตการปฏิบัติกิจสงฆ์ เช่น การธุดงค์จาริกแสวงบุญ มีผลให้เกิดความไม่ต่อเนื่องในการติดตามการรักษา เป็นต้น นอกจากนี้ไม่สามารถวิเคราะห์พหุตัวแปรพหุระดับเรื่องอัตราการเสียชีวิตได้เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตน้อย ระยะเวลาการติดตามสั้นและมีความไม่สมมาตรของตัวแปรมาก

สรุป

การฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสแบบคอนจูเกต ชนิด 13 สายพันธุ์สามารถลดอัตราการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังได้อย่างมีประสิทธิผล และจะได้ผลดียิ่งขึ้นเมื่อฉีดร่วมกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่

References

1. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. Eur Respir J 2010;35:1209-15.
2. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:2355-65.
3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZqA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388(10053):1459-544.
4. World Health Organization. The top 10 causes of death 2016[Internet]. [cited 2020 Aug 15]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
5. European Respiratory Society. The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe: European Respiratory Society.[Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://www.erswhitebook.org/chapters/the-burden-of-lung-disease/.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
7. Mullerova H, Chigbo C, Hagan GW, Woodhead MA, Miravitlles M, Davis KJ, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. Respir Med 2012;106:1124-33.
8. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
9. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J Suppl 2002;36: s20-7.
10. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis 2014;1:ofu024.
11. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team AAPBS, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS One 2013;8:e60273.
12. Wedzicha JA, Mackay AJ, Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. Breathe 2013;9:434-40.

13. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:Cd001390.
14. Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity. Virol J 2008;5:52.
15. Gilchrist SA, Nanni A, Levine O. Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. Am J Public Health 2012;102:596-605.
16. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J 2019;5:53.
17. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine 1999;17 Suppl 1:S91-3.
18. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372:1114-25.
19. Dilokthornsakul P, Kengkla K, Saokaew S, Permsuwan U, Techasaensiri C, Chotpitayasunondh T, et al. An updated cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine among children in Thailand. Vaccine 2019;37:4551-60.