

ประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ในผู้สูงอายุ ตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ในจังหวัดนครพนม: การติดตามเชิงสังเกตการณ์ 2 ปี

Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine among older adults in Nakhon Phanom province: a two-year prospective cohort study

เกรียงไกร ประเสริฐ*

กัลยา ศรวงศ์*

สุทธินันท์ ชวาลชิตทิพร**

ยุทธชัย ตริสกุล*

*โรงพยาบาลนครพนม

**มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Kreingrai Prasert*

Kanlaya Sornwong*

Suttinan Chawatitiporn**

Youttachai Trisakul*

*Nakhon Phanom hospital

**Thammasart university

บทคัดย่อ

การศึกษาเชิงสังเกตนี้เป็นการติดตามไปข้างหน้าในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อเฉียบพลันในระบบทางเดินหายใจรวมทั้งผู้ที่มีอาการรุนแรง ที่มีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ที่ได้และไม่ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เชื้อตายสามสายพันธุ์ ในฤดูกาลปี 2558-2560 ในปี 2558 อาสาสมัครสาธารณสุขได้ติดตามอาการไอหรือไอที่แย่งจากอาสาสมัคร 3,220 คน หากอาสาสมัครมีอาการให้เก็บตัวอย่างด้วยตนเองจากโพรงจมูกในแต่ละรายสัปดาห์ คำนวณประสิทธิผลของวัคซีน ด้วยสูตร $100\% \times (1 - \text{อัตราการป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ที่มีผลการตรวจ rRT-PCR ระหว่างผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน})$ ใช้คะแนน Propensity score stratification เพื่อลดความแตกต่างของการได้รับวัคซีน พบว่าในช่วงฤดูกาลไข้หวัดใหญ่ ปี 2559-2558 มีผู้ได้รับ

วัคซีน 1,666 คน (52%) ฤดูกาล 2560-2559 มี 1,498 คน (48%) เกิดการเจ็บป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ 14.3/1000 ประชากรต่อปี ในกลุ่มผู้ที่ได้รับวัคซีนและ 20.2/1000 ประชากรต่อปี ในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ป้องกันโรคได้ -4% (95% confidence interval [CI], -83%-40%) ในช่วงฤดูกาลไข้หวัดใหญ่ปี 2559-2558 และ 50% (95% CI, 12%-71%) ในฤดูกาลปี 2559-2560 ค่าประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่แต่ละสายพันธุ์ทั้งสองฤดูกาลพบว่ามีความสำคัญเฉพาะ A/H3N2 ในฤดูกาลปี 2559-2560 (VE, 49%; 95% CI, 3%-73%) โดยสรุป วัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถป้องกันโรคได้ครึ่งหนึ่งของผู้ที่ได้รับวัคซีน

คำสำคัญ ประสิทธิผลของวัคซีน ไข้หวัดใหญ่ ผู้สูงอายุ

Abstract

This two-year prospective cohort study to measure the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) to prevent laboratory-confirmed influenza among adults aged ≥ 65 years during 2015-16 and 2016-17 influenza seasons. In 2015, we enrolled a cohort of 3,220 participants. Trained health volunteers collected baseline data and followed participants for two years with weekly surveillance for new or worsened cough with self-collection of nasal swabs. Vaccine effectiveness (VE) was estimated as $100\% \times (1 - \text{rate ratio of rRT-PCR -confirmed influenza})$ among vaccinated versus unvaccinated participants. Propensity score stratification was used to reduce differences between vaccinated and unvaccinated participants associated with access to and receipt of IIV3. During 2015-16 and 2016-17, 1,666 (52%) and 1,498 (48%) participants received IIV3, respectively. The overall incidence of influenza during the two seasons was 14.3/1000 person-years among vaccinated participants and 20.2/1000 person-years among unvaccinated participants. VE was -4% (95% confidence interval [CI], -83%–40%) during 2015-16, and 50% (95% CI, 12%–71%) during 2016-17. Of all three influenza subtypes in both years, significant protection was observed only against Influenza A/H3N2 during 2016-

17 (VE, 49%; 95% CI, 3%–73%). In Summary IIV3 was moderately effective against laboratory-confirmed influenza among older adults in Nakhon Phanom.

บทนำ

ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงสูงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดอาการแทรกซ้อนรุนแรงและการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่แก่ผู้สูงอายุ^(1, 2) อย่างไรก็ตามหลักฐานการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปมีอยู่น้อยโดยเฉพาะประเทศในเขตร้อน^(3, 4) ในประเทศที่วัคซีนได้ผ่านการรับรองให้ใช้ได้แล้ว การวิจัยทางการแพทย์แบบมีการสุ่มเลือกตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุมเป็นการผิดหลักจริยธรรม การศึกษาแบบไปข้างหน้าเชิงสังเกตมักเป็นการศึกษาขนาดใหญ่⁽⁵⁾ การสังเคราะห์งานวิจัยด้วยวิธีวิเคราะห์ห่อถักพบว่ามีประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุมีผลป้องกันในระดับปานกลาง การศึกษาที่ดีควรมีการควบคุมตัวแปรกวนต่างๆ รวมทั้งอคติจากการเลือกตัวอย่างในการศึกษา^(4, 6, 7)

ประเทศไทยได้กำหนดกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงให้เป็นกลุ่มเป้าหมายสำหรับการฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ประจำปี ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ (Trivalent inactivated influenza vaccine: IIV3) เป้าหมายดังกล่าวครอบคลุมถึงกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไปด้วย⁽⁸⁾ ในประเทศไทยข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ มีอยู่น้อย มีรายงานการศึกษาวัคซีนสามารถป้องกันโรคได้ 47-56%⁽⁹⁻¹¹⁾ แต่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁽⁹⁾ และไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยัน^(10, 11)

วัตถุประสงค์

เพื่อหาประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ต่อโรคติดเชื้อเฉียบพลันในระบบทางเดินหายใจ ที่มีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการ ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ในจังหวัดนครพนม

วิธีการศึกษา

พื้นที่ดำเนินการ การวิจัยนี้ดำเนินการในจังหวัดนครพนม ในปีก่อน 2557 ความครอบคลุมของการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีรายงานร้อยละ 30 จังหวัดนครพนมมี 12 อำเภอ ในจำนวนนี้มี 10 อำเภอที่เหมาะสมกับการวิจัย ส่วนอีก 2 อำเภอ มักจะเกิดน้ำท่วมในฤดูฝน ซึ่งทำให้ดำเนินการวิจัยมีความยากลำบาก ในปี 2557 ได้มีการคัดเลือกอำเภอ 4 อำเภอจาก 10 อำเภออย่างเป็นระบบ เพื่อให้เข้าร่วมในโครงการรณรงค์การมารับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่ดำเนินการโดยกระทรวงสาธารณสุข มีการกระตุ้นสมาชิกของชุมชนที่มีความเสี่ยงสูงในพื้นที่ดังกล่าวให้มารับวัคซีน รวมทั้งจะมีการรณรงค์ในลักษณะเดียวกันในปี 2558 การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยเลือกตัวอย่างจาก 2 อำเภอ ในจำนวน 4 อำเภอ ที่มีการรณรงค์ดังกล่าว ทั้งนี้ เพื่อให้แน่ใจว่ามีผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีนในจำนวนที่เพียงพอในอำเภอนั้นๆ ในการวัดประสิทธิภาพของวัคซีน ได้แก่ อำเภอธาตุพนมและอำเภอปลาปาก การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาการศึกษาวิจัยในมนุษย์จากกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

รูปแบบการศึกษาและการเก็บข้อมูล

เป็นการศึกษาเชิงสังเกตนี้เป็นการติดตามไปข้างหน้า 2 ปี ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2555-2560 ในเดือนพฤษภาคม ผู้วิจัยเรียงรายชื่อผู้สูงอายุในอำเภอธาตุพนมและอำเภอปลาปาก ตามอำเภอ

ตำบล หมู่บ้าน และอายุช่วงละ 5 ปี จากนั้นก็จะมี การสุ่มตัวอย่างอย่างเป็นระบบตามสัดส่วนโดยใช้ ช่วงกว้างของการสุ่มตัวอย่าง ที่คำนวณจากจำนวน ทั้งหมดของผู้อยู่อาศัยและจากขนาดของกลุ่ม ตัวอย่างที่ต้องการ เกล็ดการคัดอาสาสมัครออกจาก การวิจัย คือ ผู้สูงอายุที่มีความทุพพลภาพทางร่างกาย ที่อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการเก็บส่งตรวจ จากจุดด้วยตนเองหรือความสามารถในการตอบ การสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ อาสาสมัครสาธารณสุข และผู้ช่วยวิจัยที่ผ่านการอบรมชี้แจงโครงการและ เชิญอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการที่บ้านของผู้สูงอายุ มีการลงนามในคำยินยอม ใช้แบบสอบถามอิเล็กทรอนิกส์ เก็บข้อมูลพื้นฐานจากอาสาสมัคร รวมทั้งตัวชี้วัด ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน ตัวชี้วัดความเปราะบางด้านสุขภาพ (the 13-item Vulnerable Elders Survey; VES-13) ⁽¹²⁾ โรคเรื้อรังต่างๆ ประวัติการสูบบุหรี่ สถานะทาง สังคมและเศรษฐกิจ ระยะทางจากบ้านอาสาสมัคร ไปยังสถานบริการสุขภาพ พักตแค้นและเส้น แวงของที่ตั้งครัวเรือนเพื่อคำนวณหาระยะทาง ระหว่างบ้านและสถานบริการด้านการแพทย์ อาสาสมัครทุกคนจะได้รับ “ชุดอุปกรณ์สำหรับป้าย ตัวอย่างส่งตรวจด้วยตนเอง” พร้อมกับเอกสารคำแนะนำ การเก็บรักษาตามที่แสดงในวิดีโอ (<https://www.youtube.com/watch?v=yFnfH-xvOXw>) ซึ่งกระบวนการและขั้นตอนต่างๆ ได้ผ่านการ ทดสอบแล้ว ⁽¹³⁾ เมื่อใดที่อาสาสมัครมีการติดเชื้อ เฉียบพลันในระบบทางเดินหายใจ ที่มีอาการเข้า ได้กับ อาการไอหรืออาการไอเดิมที่มีอาการแสบ อาสาสมัครจะเก็บตัวอย่างจากการป้ายจมูกด้วย ตนเองให้เร็วที่สุด จากนั้นโทรศัพท์หา อสม. ที่ได้รับ มอบหมายเพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับอาการเจ็บป่วย และนัดหมายให้ อสม. มารับส่งตรวจภายใน 24 ชั่วโมง

อสม. จะไปที่ รพ.สต. หรือโรงพยาบาล เพื่อนำชุดเก็บตัวอย่างใหม่พร้อมใส่กระติกและกล่องน้ำแข็งไปเปลี่ยนให้อาสาสมัครและนำสิ่งส่งตรวจกลับมาไว้ที่ รพ.สต.หรือโรงพยาบาล ได้ อสม.จะได้รับการอบรมในการติดตามอาสาสมัครรายสัปดาห์เพื่อติดตามการป่วยด้วย ARI ที่ยังไม่ได้แจ้งเข้ามา พร้อมเก็บรวบรวมข้อมูลตอบแบบสอบถามประจำสัปดาห์ หากอาสาสมัครไม่มีโทรศัพท์หรือมีแต่สัญญาณโทรศัพท์ไม่ติด อสม.สามารถใช้การติดตามรายสัปดาห์ด้วยการไปเยี่ยมบ้านได้และสามารถเก็บข้อมูลประจำสัปดาห์ได้ตามปกติ

ในกรณีที่อาสาสมัครในโครงการวิจัยมีอาการเจ็บป่วยรุนแรงมากและเดินทางไปที่โรงพยาบาลหรือ รพ.สต. เพื่อรับการรักษา ARI / SARI พยาบาลวิจัยที่ประจำอยู่ ณ รพ.สต./โรงพยาบาลจะเก็บตัวอย่างสิ่งที่ส่งตรวจโดยป้ายจากหลังโพรงจมูกจากอาสาสมัคร และเก็บรักษาสิ่งที่ส่งตรวจนั้นในตู้เย็น พยาบาลจะสอบถามเกี่ยวกับ ARI/SARI และโทรศัพท์ตามเจ้าหน้าที่โครงการวิจัยว่ามีอาสาสมัครมาที่โรงพยาบาล หลังจากนั้นเจ้าหน้าที่จะแจ้ง อสม.ผู้รับผิดชอบเพื่อการติดตามเก็บข้อมูลความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน ค่าใช้จ่ายในการรักษาและผลลัพธ์จากการป่วย พยาบาลจะเก็บสิ่งส่งตรวจจากหลังโพรงจมูกและเก็บไว้ในถังไนโตรเจนเหลวที่ รพ.สต./รพช. วันละครั้ง

การให้วัคซีน อาสาสมัครที่อยู่ในโครงการจะได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามการณรงค์ของกระทรวงสาธารณสุข โดยส่วนประกอบของวัคซีนมีดังนี้ ปี 2558 เป็น Southern Hemisphere vaccine A/California/7/2009

(H1N1), A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2), and B/Phuket/3073/2013 ส่วนปี 2559 เป็น A/California/7/2009 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014(H3N2), and B/Brisbane/60/2008

นิยาม

โรคติดเชื้อเฉียบพลันในระบบทางเดินหายใจ Acute respiratory infection (ARI) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการไอ หรืออาการไอเรื้อรังที่แย่งทั้งนี้โดยไม่คำนึงว่ามีไข้หรือไม่

โรคติดเชื้อเฉียบพลันรุนแรงในระบบทางเดินหายใจ Severe acute respiratory infection (SARI) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการการไอ หรืออาการไอเรื้อรังที่แย่ง หรือมีอาการหายใจลำบาก ร่วมกับมีไข้ ≥ 38.0 เซลเซียส ซึ่งจำเป็นต้องเข้านอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

โรคร่วมหรือโรคประจำตัว ได้แก่ โรคปอดเรื้อรัง โรคเรื้อรังเกี่ยวกับหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต โรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น

ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน (Functional Status) หมายถึงความสามารถของบุคคลในการประกอบกิจกรรมต่างๆ ที่เป็นปกติในชีวิตประจำวัน การศึกษานี้ผู้วิจัยใช้ดัชนี (index) จากแบบสำรวจผู้สูงอายุที่เปราะบาง (Vulnerable Elders Survey VES-31) มีคะแนนตั้งแต่ 0-10 ⁽¹²⁾ ผู้ที่มี VES scores ≥ 3 ถือเป็นคนมีความเปราะบาง

ดัชนีเศรษฐกิจ เพื่อประเมินรายได้ของครอบครัว ใช้การวิเคราะห์องค์ประกอบหลัก (principal components analysis) ⁽¹⁴⁾ แบ่งออกเป็น 4 ระดับ

ระยะทางจากบ้านอาสาสมัครไปยังสถานบริการสุขภาพ พิกัดเส้นรุ้งและเส้นแวงของที่ตั้งครัวเรือนเพื่อคำนวณหาระยะทางระหว่างบ้านและสถานบริการด้านการแพทย์ที่ใกล้ที่สุด แบ่งออกเป็น 4 ระดับ

การได้รับวัคซีน ใช้เลขที่ 13 หลักของอาสาสมัครเชื่อมโยงกับบันทึกการได้รับวัคซีนจากสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติ สำหรับผู้ที่มีอาการ ARI หลังรับวัคซีนภายใน 14 วันตัดออกจากการวิเคราะห์

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการสำหรับ Nasal swabs และ Nasopharyngeal swabs และผลลัพธ์

ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่อาสาสมัครเก็บด้วยตนเองจะเก็บรักษาในอาหารเลี้ยงเชื้อสำหรับการขนส่ง อสม. จะเป็นผู้นำส่งทันที โดยจะเก็บตัวอย่างไว้ในกระติกที่มีก้อนน้ำแข็ง (ice pack) เพื่อรักษาความเย็น 4-8 °C ซึ่งจะเก็บรักษาตัวอย่างไว้ในตู้เย็นและนำส่งโรงพยาบาลไม่เกิน 24 ชั่วโมง ตัวอย่างหลังโพรงจมูกที่เก็บโดยพยาบาลเก็บไว้ที่โรงพยาบาลเช่นเดียวกัน นำไปใส่ในถังไนโตรเจนเหลวไม่เกินภายใน 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำส่งไปยังสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข ห้องปฏิบัติการดังกล่าวจะทดสอบตัวอย่างสิ่งส่งตรวจเหล่านี้ด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (real-time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction; rRT-PCR) เพื่อหาเชื้อไข้หวัดใหญ่ A(H1N1), influenza A(H3N2), and influenza B ตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่มี cycle thresholds <37 สำหรับ RNase P ว่าอยู่ในระดับที่เพียงพอจะระบุเชื้อได้⁽¹³⁾

ขนาดตัวอย่าง

ผู้วิจัยผู้คำนวณขนาดของตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม OpenEpi (www.OpenEpi.com)⁽¹⁵⁾ โดยการใช้ วิธีการของเฟลลิส (Fleiss Method) บนสมมติฐานที่ว่า มีอัตราการมารับวัคซีน ร้อยละ 50 ระดับความมั่นใจในจำนวนตัวอย่างที่เลือก (Power) ร้อยละ 80 ความน่าจะเป็นของการเกิดความผิดพลาดแบบที่ 1 ร้อยละ 5 และอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อเฉียบพลันในระบบทางเดินหายใจที่เกิดจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ร้อยละ 6 หากประมาณการว่าประสิทธิผลของวัคซีน มีค่าร้อยละ 40 โดยพิจารณาจากกลุ่มที่จะศึกษาและจากการวิจัยที่ผ่านมา⁽⁹⁻¹¹⁾ ขนาดของตัวอย่างที่ต้องการก็คือ 2,724 หากประมาณการเกิดการขาดการติดตามร้อยละ 15 (lost to follow up) จะมีจำนวนอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย 3,133 คน และหากสันนิษฐานว่าอัตราการปฏิเสธที่จะเข้าร่วมโครงการอยู่ที่ร้อยละ 10 ต้องเชิญอาสาสมัครให้ได้ 3,446 คน หรือคิดเป็นจำนวนเต็มคือ 3,500 คน

การวิเคราะห์ข้อมูล

แบ่งฤดูกาลของไข้หวัดใหญ่ เริ่มมิถุนายนถึงพฤษภาคม เช่น ฤดูกาล 2558-2559 คือ มิถุนายน 2558 ถึงพฤษภาคม 2559 อุตบัติการณ์ต่อพันประชากรต่อปีของการเป็นไข้หวัดใหญ่ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยัน คำนวณจากจำนวนการป่วยด้วย ARI/SARI ในแต่ละฤดูกาลจำแนกตามการได้รับวัคซีน หาดด้วยจำนวนเวลาที่อาสาสมัครยังคงอยู่ในการศึกษา หากมีการติดต่อไม่ได้ (loss to follow up) จะหักเวลาในสัปดาห์นั้นๆ ออกจากตัวหาร ฤดูกาล 2559-2558 การติดต่อไม่ได้ 135

ประชากรต่อสัปดาห์ (89 [0.11%] ของสัปดาห์ทั้งหมดในกลุ่มไม่ได้รับวัคซีน และ 46 [0.05%] ในกลุ่มไม่ได้รับวัคซีน) ฤดูกาล 2559-2560 ติดต่อกันไม่ได้ 6 ประชากรต่อสัปดาห์ (4 ของสัปดาห์ทั้งหมดในกลุ่มไม่ได้รับวัคซีน และ 2 ในกลุ่มไม่ได้รับวัคซีน

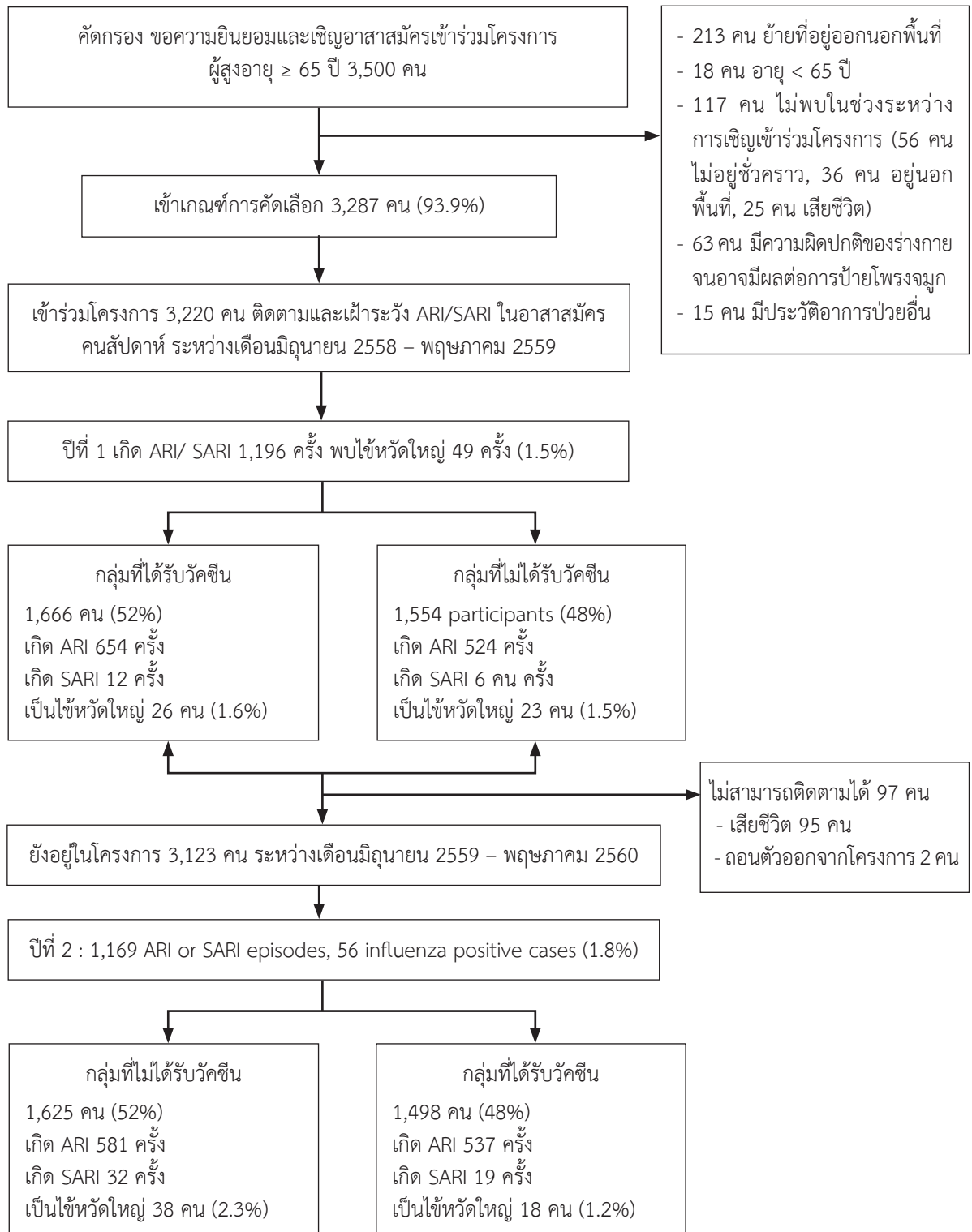
ในการประมาณการประสิทธิผลของวัคซีน ใช้ propensity score เพื่อลดความแตกต่างของการได้รับวัคซีนของทั้งสองกลุ่ม propensity score แบ่งกลุ่มคะแนนอย่างน้อย 5 กลุ่มสามารถ ลดอคติของตัวแปรจนได้ถึง 90% ⁽¹⁶⁾ คำนวณประสิทธิผลของวัคซีน ด้วยสูตร $100\% \times (1 - \text{อัตราการป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ที่มีผลการตรวจ rRT-PCR ระหว่างผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน})$ ตัวแปรที่ใช้ปรับด้วย propensity score ซึ่งคำนวณโดย logistic regression ได้แก่ อายุ เพศ ความเปราะบาง การมีโรคร่วม การสูบบุหรี่ ระดับการศึกษา รายได้ ครอบครัว ดัชนีเศรษฐกิจ ระดับการศึกษา ระยะทางจากบ้านไปยังสถานบริการสุขภาพ ใช้ propensity score แบ่งคะแนนออกเป็น 10 กลุ่ม ใช้การวิเคราะห์สมการถดถอยปัวซอง (Poisson regression) โดยใช้ “ผลรวมของระยะเวลาที่สังเกตหรือสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง” (person time in risk) ใช้ multi-level mixed effect model เพื่อลดอคติที่อาจเกิดขึ้น

ผลการศึกษา

ในเดือนพฤษภาคม 2558 จากอาสาสมัครที่สุ่มมา 3,500 คน มีอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติสามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ 3,287 คน หลังการเชิญเข้าร่วมการวิจัยแล้วมีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ 3,220 คน (ร้อยละ 98) เมื่อสิ้นสุดการติดตามสองปีเหลืออาสาสมัครที่อยู๋ในการวิเคราะห์ 3,018 คน (94%) ตามรูปที่ 1 อาสาสมัคร

มีค่ากลางอายุ 71 ปี (interquartile range [IQR] 68-75) 1,324 คน (41%) เป็นชาย 524 คน (16%) มีภาวะเปราะบาง คะแนน VES ≥ 3 1,265 คน (39%) มีโรคประจำตัวอย่างน้อยหนึ่งโรค โดยรวม 3,049 คน (95%) มีรายได้ของครอบครัวน้อยกว่า 10,000 บาท ซึ่งน้อยกว่ารายได้ของค่าเฉลี่ยของประเทศ อาสาสมัคร ร้อยละ 17 (533/3,220) ยังคงสูบบุหรี่อยู่ ความครอบคลุมของการได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ร้อยละ 52 (1,666/3,220) ในปีแรก และ ร้อยละ 48 (1,498/3,123) ในปีที่สอง (ตาราง 1) ภาพรวมทั้งสองปี อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมีความเปราะบางมากกว่า สูบบุหรี่มากกว่า และมีโรคประจำตัวมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน

รูปที่ 1 การเชิญอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการและการติดตามอาสาสมัครในชุมชนระหว่างเดือนพฤษภาคม 2558 – พฤษภาคม 2559



ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป ในชุมชน ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2558 – พฤษภาคม 2560 (N=3,123)

ลักษณะทั่วไป	ปีที่ 1 (มิ.ย. 58 – พ.ค. 59)		ปีที่ 2 (มิ.ย. 59 – พ.ค. 60)	
	ได้รับวัคซีน	ไม่ได้รับวัคซีน	ได้รับวัคซีน	ไม่ได้รับวัคซีน
	n=1,666 n (%)	n=1,554 n (%)	n=1,498 n (%)	n=1,625 n (%)
อายุ (ปี), อายุเฉลี่ย (IQR)	71.4 (68.6-76.4)	71.1 (68.2-75.1)*	72.4 (69.5-77.1)	72.0 (69.4,76.0)*
เพศชาย	614 (37)	710 (46)*	558 (37)	717 (44)*
สถานะความเปราะบางของผู้สูงอายุ ^a				
VES score < 3 (ไม่เปราะบาง)	1,466 (88)	1,230 (79)*	1,255 (84)	1,315 (81)*
VES score ≥ 3 (เปราะบาง)	200 (12)	324 (21)	243 (16)	310 (19)
โรคประจำตัว				
มี	724 (43)	541 (35)*	793 (53)	618 (38)*
สถานะภาพสมรส				
สมรส	909 (55)	823 (53)	804 (54)	880 (54)
หม้าย	677 (41)	653 (42)	627 (42)	656 (40)
หย่าร้าง/ แยกกันอยู่	33 (2)	40 (3)	32 (2)	40 (3)
โสด	47 (3)	38 (2)	35 (2)	49 (3)
การศึกษา				
ไม่ได้เรียน	101 (6)	125 (8)*	84 (6)	135 (8)*
ประถมศึกษา	1,467 (88)	1,311 (84)	1,319 (88)	1,382 (85)
มัธยมศึกษา ขึ้นไป	98 (6)	118 (8)	95 (6)	108 (7)
คนได้เฉลี่ยต่อเดือนของครัวเรือน				
< 5,000 บาท	1,023 (61)	927 (60)	886 (59)	992 (61)
5,000 – 9,999 บาท	570 (34)	529 (34)	532 (36)	544 (34)
10,000 – 19,999 บาท	62 (4)	71 (5)	62 (4)	69 (4)
≥ 20,000	11 (1)	27 (2)	18 (1)	20 (1)
ดัชนีความมั่งคั่งฐานสินทรัพย์ ^c				
1 (ยากจนมากที่สุด)	313 (19)	331 (21)	272 (18)	353 (22)*
2	321 (19)	332 (21)	291 (19)	338 (21)

ลักษณะทั่วไป	ปีที่ 1 (มิ.ย. 58 – พ.ค. 59)		ปีที่ 2 (มิ.ย. 59 – พ.ค. 60)	
	ได้รับวัคซีน	ไม่ได้รับวัคซีน	ได้รับวัคซีน	ไม่ได้รับวัคซีน
	n=1,666	n=1,554	n=1,498	n=1,625
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
3	344 (20)	292 (19)	301 (20)	334 (20)
4	347 (21)	296 (19)	327 (22)	286 (18)
5 (ยากจนน้อยที่สุด)	341 (21)	303 (20)	307 (21)	314 (19)
สถานะการสูบบุหรี่				
ไม่เคยสูบ	1,159 (70)	965 (62)*	1,043 (70)	1,025 (63)*
เคยสูบแต่เลิกสูบแล้ว ≥ 1 เดือน	283 (17)	280 (18)	256 (17)	285 (18)
เคยสูบหรือเลิกสูบ < 1 เดือน	224 (13)	309 (20)	199 (13)	315 (19)
ระยะทางจากบ้านถึงสถานบริการ				
สาธารณสุขที่ใกล้ที่สุด^d				
1 (ใกล้ที่สุด)	433 (26)	372 (24)	376 (25)	405 (25)
2	409 (25)	366 (25)	387 (26)	394 (24)
3	422 (25)	383 (25)	362 (24)	419 (26)
4 (ไกลที่สุด)	402 (24)	403 (26)	373 (25)	407 (25)

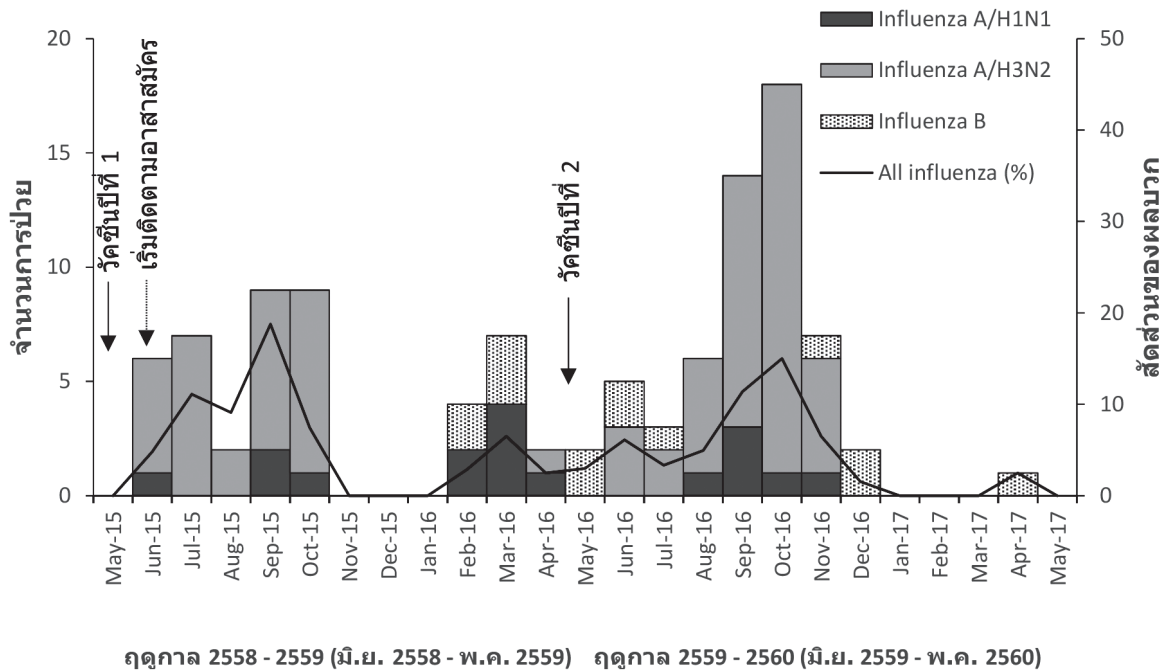
*ระดับนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ฉีดและไม่ฉีดวัคซีน < 0.05 ^(a) VES: Vulnerable Elders Survey; คะแนน VES ≥ 3 บ่งชี้ความอ่อนแอและมีความสัมพันธ์ที่จะเพิ่มการเสียชีวิต ^(b) คนได้ครัวเรือนต่อเดือน อิงจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ ค่ากลางที่ 16,000 บาท

^(c) ดัชนีความมั่งคั่งฐานสินทรัพย์ ^(d) ระยะทางจากบ้านถึงสถานบริการสาธารณสุขที่ใกล้ที่สุด คำนวณจากระบบ GPS

ในปีแรกอาสาสมัครป่วยด้วย ARI และ SARI 1,196 ครั้ง (ARI 1,178 ครั้ง และ SARI 18 ครั้ง) ในจำนวนนี้เก็บตัวอย่างได้ 1,193 ตัวอย่าง (99.7%) ในปีที่สอง พบ 1,169 ครั้ง เป็น ARI 1,118 ครั้ง

SARI 51 ครั้ง เก็บตัวอย่างได้ 1,160 ตัวอย่าง ระยะเวลาที่เก็บตัวอย่างได้นับจากเริ่มมีอาการ คือ 1 วัน (IQR 1-2) สำหรับ nasal swab และ 2 วัน (IQR 1-3) สำหรับ nasopharyngeal swab จำนวนการป่วยพบมากในฤดูฝนทั้งสองปี (รูปที่ 2) ในปีแรก พบอาสาสมัครป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยัน 49 คน (4%) ปีที่สอง 56 คน (5%) พบเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A(H3N2) มากที่สุดทั้งสองปี (ปีแรก 63.3% ปีที่สอง 76.8%) รองลงมาเป็น H1N1 (ปีแรก 22.4% ปีที่สอง 10.7%) และสายพันธุ์ B (ปีแรก 14.3% ปีที่สอง 12.5%)

รูปที่ 2 การพบเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามรายเดือน ในจังหวัดนครพนม ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2558–พฤษภาคม 2560



อุบัติการณ์ของไข้หวัดใหญ่ ปีแรกพบ 1.5% (49/3,220) ปีที่สอง พบ 1.8% (56/ 3,123) เมื่อจำแนกตามการได้รับวัคซีน พบว่า กลุ่มที่ได้รับวัคซีน มีอุบัติการณ์ของไข้หวัดใหญ่ 15.2/1,000 ประชากร-ปี (95% confidence interval [CI] 0.9-22.3) ในปีแรก และ 12.7/1,000 ประชากร-ปี (95% CI 7.6-20.0) ในปีที่สอง ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน พบ 14.4/1,000 ประชากร-ปี (95% CI 0.9-21.2) ในปีแรก และ 25.3/1,000 ประชากร-ปี (95% CI 18.0-34.7) ในปีที่สอง ประสิทธิภาพของวัคซีน พบอัตราการป้องกันอย่างหยาบ-4% (95% CI, -91%-43%) ในปีแรก และ 50% (95%

CI, 10%-73%) ในปีที่สอง (ตาราง 2) ภายหลังการปรับการรับวัคซีนด้วยคะแนน propensity ค่าประมาณของประสิทธิผลของวัคซีนในปีแรกเท่ากับ -4% (95% CI, -83%–40%) และ 50% (95% CI, 12%–71%) ในปีที่สอง เมื่อพิจารณาแยกตามสายพันธุ์ พบว่า การป้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อ สายพันธุ์ A(H3N2) ในปีที่สอง คือ 49% (95% CI, 3%–73%)

ตารางที่ 2 : ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป ในชุมชน
ในจังหวัดนครพนม ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2558-พฤษภาคม 2560

	Crude			Adjusted		
	Rate ratio (95% CI)	VE (%) (95% CI)	P-value	Rate ratio* (95% CI)	VE (%) (95% CI)	P-value
ฤดูกาล						
ปี 2558-2559						
พบผลบวกทั้งหมด	1.04 (0.57 – 1.91)	-4 (-91,43)	0.885	1.04 (0.60 – 1.83)	-4 (-83,40)	0.883
- Influenza A, H1N1	1.61 (0.41 – 7.52)	-61 (-652,59)	0.463	1.61 (0.47 – 5.51)	-61 (-451,53)	0.445
- Influenza A, H3N2	0.98 (0.46 – 2.14)	2 (-114,54)	0.963	0.98 (0.49 – 1.99)	2 (-99,51)	0.965
- Influenza B	0.69 (0.10 – 4.09)	31 (-309,90)	0.651	0.69 (0.15 – 3.09)	31 (-209,85)	0.630
ฤดูกาล						
ปี 2559-2560						
พบผลบวกทั้งหมด	0.50 (0.27 – 0.90)	50 (10,73)	0.014	0.50 (0.29 – 0.88)	50 (12,71)	0.016
- Influenza A, H1N1	1.06 (0.14 – 7.09)	-6 (-609,86)	0.947	1.06 (0.21 – 5.25)	-6 (-425,79)	0.944
- Influenza A, H3N2	0.51 (0.25 – 0.99)	49 (1,75)	0.036	0.51 (0.27 – 0.97)	49 (3,73)	0.039
- Influenza B	0.18 (0.04 – 1.45)	82 (-45,99.96)	0.082	0.18 (0.02 – 1.46)	82 (-46,98)	0.108

*Propensity score stratified Poisson regression analysis.

การอภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้ พบประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันในระดับปานกลาง (50%, 95% CI 12-71) ในปี 2559-2560 เมื่อพบว่าเชื้อก่อโรคที่กระจายอยู่ตรงกับสายพันธุ์ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน เช่น influenza A (H3N2) (ผลจากการศึกษาเดียวกันที่กำลังตีพิมพ์) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่จะน้อย คือปีแรก 1.5% และปีที่สอง 1.8% การศึกษานี้ใช้นิยามใหม่ของ ARI คือ มีการไอหรือไอที่แย่ง เพื่อเพิ่มความไว ซึ่งเป็นนิยามที่ใช้ในการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในสหรัฐอเมริกา⁽¹⁷⁾ รวมทั้งได้มีการศึกษานำร่องในโครงการนี้มาก่อน⁽¹⁸⁾ การไม่รวมเอา “ไข้” มาเป็นนิยาม ทำให้โอกาสในการพบโรคมากขึ้นจากการเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูกด้วยตนเอง โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีการเกิดโรคต่ำ อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดหากจะนำไปเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผลลัพธ์อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ เพราะนิยามของผลลัพธ์นี้รวมเอาไข้ไว้ด้วย ผลการศึกษาในฤดูกาล 2559-2560 คล้ายกับการศึกษาใน สหรัฐอเมริกา เมื่อสายพันธุ์ในวัคซีนตรงกับเชื้อก่อโรค (Adjusted VE 46%, 95% CI 4%-70%)⁽¹⁷⁾ การศึกษานี้ไม่ได้คำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาประสิทธิผลของวัคซีนตามสายพันธุ์ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิผลของวัคซีนของ ต่อ A(H3N2) สูงกว่าการศึกษาในสหรัฐอเมริกา (49%, 95% CI 3-73 กับ 44%, 95% CI -3 to 69)⁽¹⁷⁾

การศึกษานี้ได้ออกแบบการศึกษาภายหลังที่มีการศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในจังหวัดนครพนม เพื่อนำผลที่ได้มาควบคุมตัวแปรกวน⁽¹⁸⁾ พบว่าความเปราะบางเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการไปรับวัคซีนและต่อประสิทธิผลของวัคซีน เช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ^(19, 20) การศึกษานี้ได้เก็บภาวะความเปราะบางด้วยแบบวัดที่มีมาตรฐานพบว่า ผู้สูงอายุที่มีความเปราะบางมีโอกาสไปรับวัคซีนน้อยกว่า ในประเทศไทยมีนโยบายให้วัคซีนแก่ผู้ที่มีโรคเรื้อรัง การศึกษานี้พบว่า อาสาสมัครที่มีโรคเรื้อรังได้รับวัคซีนมากกว่า กล่าวได้ว่าปัจจัยดังกล่าวเป็นตัวแปรกวนที่เกิดจากข้อบ่งชี้⁽²¹⁾ เมื่อพิจารณาร่วมกับตัวแปรอื่นแล้วให้ propensity scores เพื่อลดความต่างระหว่างกลุ่มได้รับและไม่ได้รับวัคซีน พบว่า ค่าประสิทธิผลของวัคซีนก่อนและหลังการปรับไม่ต่างกันมากนักชี้ให้เห็นว่าการปรับด้วย propensity score ไม่ได้เป็นตัวแปรกวนระหว่างการได้รับวัคซีนและการป้องกันการป่วยด้วย ARI/SARI ในการศึกษา

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ ผลที่ได้ไม่สามารถเป็นภาพตัวแทนของผู้สูงอายุทั้งหมดของประเทศไทย การติดตามอาสาสมัครอย่างใกล้ชิดด้วยอาสาสมัครสาธารณสุขอาจทำให้เกิดการเอาใจใส่ต่อสุขภาพมากขึ้นของอาสาสมัคร โดยสรุปประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันในระดับปานกลาง การศึกษาในระยะยาวมีความจำเป็นเพื่อประเมินความสำเร็จของโครงการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่

เอกสารอ้างอิง

1. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. 2017. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* **66**: 1-20.
2. World Health Organization. 2012. Vaccines against influenza WHO position paper— November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* **87**: 461-76.
3. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. 2018. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother* **14**: 724-35.
4. Hirve S, Lambach P, Paget J, Vandemaele K, Fitzner J, Zhang W. 2016. Seasonal influenza vaccine policy, use and effectiveness in the tropics and subtropics – a systematic literature review. *Influenza Other Respir Viruses* **10**: 254-67.
5. Lipsitch M, Jha A, Simonsen L. 2016. Observational studies and the difficult quest for causality: lessons from vaccine effectiveness and impact studies. *Int J Epidemiol* **45**: 2060-74.
6. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. 2010. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* Cd004876.
7. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. 2012. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **12**: 36-44.
8. Owusu JT, Prapasiri P, Ditsungnoen D, Leetongin G, Yoocharoen P, Rattanayot J, et al. 2015. Seasonal influenza vaccine coverage among high-risk populations in Thailand, 2010–2012. *Vaccine* **33**: 742-7.
9. Dawood FS, Prapasiri P, Areerat P, Ruayajin A, Chittaganpitch M, Muangchana C, et al. 2014. Effectiveness of the 2010 and 2011 Southern Hemisphere trivalent inactivated influenza vaccines against hospitalization

- with influenza-associated acute respiratory infection among Thai adults aged ≥ 50 years. *Influenza Other Respir Viruses* **8**: 463-8.
10. Plasai V, Lertmaharit S, Viputsiri OA, Pongpanich S, Panichpathompong U, Tarnmaneewongse V, et al. 2006. Influenza vaccination among the elderly in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **37**: 140-4.
11. Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C, Puthavatana P, Kositanont U. 2005. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. *J Med Assoc Thai* **88**: 256-64.
12. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. 2001. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* **49**: 1691-9.
13. Goyal S, Prasert K, Praphasiri P, Chittaganpitch M, Waicharoen S, Ditsungnoen D, et al. 2017. The acceptability and validity of self-collected nasal swabs for detection of influenza virus infection among older adults in Thailand. *Influenza Other Respir Viruses* **11**: 412-7.
14. Prakongsai P. 2006. An Application of the Asset Index for Measuring Household Living Standards in Thailand.
15. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. 2004. Determining sample sizes needed to detect a difference between two proportions: Wiley Online Library.
16. Rosenbaum PR, Rubin DB. 1984. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *J Am Stat Assoc* **79**: 516-24.
17. Flannery B, Chung JR, Thaker SN, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, et al. 2017. Interim Estimates of 2016-17 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness-United States, February 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **66**: 167-71.
18. Praphasiri P, Ditsungnoen D, Sirilak S, Rattanayot J, Areerat P, Dawood FS, et al. 2017. Predictors of seasonal influenza vaccination among older adults in Thailand. *PLoS One* **12**: e0188422.

19. Andrew MK, Shinde V, Ye L, Hatchette T, Haguinet F, Dos Santos G, et al. 2017. The Importance of Frailty in the Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Hospitalization in Elderly People. *J Infect Dis* **216**: 405-14.
20. Baxter R, Lee J, Fireman B. 2010. Evidence of Bias in Studies of Influenza Vaccine Effectiveness in Elderly Patients. *J Infect Dis* **201**: 186-9.
21. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. 2015. Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *BMC Infect Dis* **15**: 429.