

ผลจากการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยติด
เชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2554 - 2559:

การวิเคราะห์ด้วยรูปแบบ Test negative design

The Result of Seasonal influenza vaccine against all-cause mortality following
laboratory-confirmed influenza in patient with chronic obstructive pulmonary
disease in Thailand 2011-2016: A Test negative design analysis

เกรียงไกร ประเสริฐ¹, สุทธิพันธ์ ชาวลชิติพรม², ณัฐฎาพร ศรีประดิษฐ์³, สุรียา เนาศรี¹, นิชารีย์ บำเพ็ญศิลป์¹,
กัลยา ศรวงศ์¹, รัชฎาภรณ์ อึ้งเจริญ¹, ปราบดา ประภาศิริ^{1*}

Kriengkrai Prasert¹, Sutthinan Chawalchitiporn², Nuddaporn Sripradit³, Suriya Naosri¹, Nichari Bamphensin¹,
Kanlaya Sornwong¹, Ratchadaporn Ungcharoen¹, Prabda Praphasiri^{1*}

¹คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดสกลนคร,

²ภาควิชาระบาดวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

³ศูนย์ศึกษาไข้หวัดใหญ่และวัคซีน โรงพยาบาลนครพนม

¹Faculty of Public Health, Kasetsart University Chalermphrakiat Sakon Nakhon Province Campus

²Epidemiology Department, Faculty of Medicine, Thammasart University

³Nakhon Phanom Provincial Hospital, Nakhon Phanom

*Correspondence to: prabda.p@ku.th

Received: Oct 26, 2023 | Revised: Nov 21, 2023 | Accepted: Dec 1, 2023

บทคัดย่อ

กระทรวงสาธารณสุข ให้ความสำคัญและแนะนำการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับผู้ป่วยโรคปอด
อุดกั้นเรื้อรัง (COPD) แต่ยังไม่มียข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (VE) ในการ
ป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผล
ของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีโรคปอดอุด
กั้นเรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2554-2559 เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ test-negative design study
(TND) ใช้ฐานข้อมูลการเข้ารับการรักษา (43 แพ้ม) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากสำนักงาน
ประกันสุขภาพแห่งชาติ ประเมิน VE ต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายหลังไข้หวัดใหญ่ที่มีผลการตรวจ
ยืนยันทางห้องปฏิบัติการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ชาวไทย อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
ในช่วงฤดูไข้หวัดใหญ่ปี 2554-2555 ถึง 2558-2559 ใช้สมการถดถอยโลจิสติกส์แบบหลายตัวแปร
(multivariable logistic regression) เพื่อหาอัตราส่วนระหว่างความเป็นไปได้ของการฉีดวัคซีนในกลุ่ม
ศึกษา เปรียบเทียบกับความเป็นไปได้การฉีดวัคซีนในกลุ่มควบคุม และคำนวณประสิทธิผลของวัคซีน ด้วย
วิธีการ VE (Vaccine effectiveness) = (1- อัตราส่วนอัตราต่อรองที่ปรับแล้ว) X100 โดยการควบคุม
ตัวแปรร่วม (covariates) ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว จำนวนครั้งที่มาโรงพยาบาลในปีที่ผ่านมา จำนวน
การเกิด exacerbation ในปีที่ผ่านมา ระดับการเกิดการไข้หวัดใหญ่ในแต่ละสัปดาห์ การสูบบุหรี่ และ

ระดับความรุนแรงของ COPD ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วย COPD ทั้งหมดจำนวน 49,584 คน ได้รับการตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่ตลอด 5 ฤดูกาลและเสียชีวิตภายใน 30 วันนับจากวันการเก็บตัวอย่างจำนวน 16,489 คน (33%) ผลการตรวจพบเชื้อไข้หวัดใหญ่ 2,768 คน (17%) ผู้ป่วยได้รับการฉีดวัคซีน 5,738 (35%) โดยภาพรวมใน 5 ฤดูกาล ค่า VE ในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เท่ากับ 31% (ช่วงความเชื่อมั่น 95% [CI], 24-37%) และเมื่อควบคุมตัวแปรร่วม VE มีค่าเท่ากับ 32% (95%CI, 26-38%) เมื่อพิจารณาค่า VE ตามสายพันธุ์ของไข้หวัดใหญ่ เมื่อมีการควบคุมตัวแปรร่วม สายพันธุ์ A/H3N2 ได้ค่า VE 38% [95%CI 30-45%] ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ B ได้ค่า VE 30% [95%CI 19-40%] และค่า VE ของ A/H1N1 เท่ากับ 8% [95%CI-17-27%] แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ พบค่า VE ในช่วงปี 2554-2559 เท่ากับ 40%, 29%, 35%, 30% ตามลำดับโดยรวมแล้ว การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระดับปานกลาง ผลการศึกษานี้สนับสนุนความสำคัญของการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพวัคซีนไข้หวัดใหญ่, ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, การเสียชีวิต, TND

Abstract

Thailand Ministry of Public Health (MOPH) prioritizes and recommends influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). But little is known about the influenza vaccine effectiveness (VE) against mortality among this population in Thailand. This study aimed to estimate influenza VE against mortality following laboratory-confirmed influenza in COPD patient in Thailand during the 2011-2016 influenza seasons. Using Thailand National Health Security Office's services database (43 folders), by a test-negative design study we estimated VE against all-cause mortality following laboratory-confirmed influenza in Thai adults aged ≥ 18 years patient with chronic obstructive pulmonary disease during the 2011–2012 to 2015–2016 influenza seasons. Using multivariable logistic regression to determine the ratio between the odds of vaccination in cases to the odds of vaccination in control, and calculated VE as $(1 - \text{adjusted odds ratio}) \times 100$. Adjusted VE for age, sex, co-morbidity, number of hospital visits in previous years, number of exacerbations in previous years, influenza activity, influenza season smoking, and COPD severity. Of those 49,584 COPD patients, 16,489 (33%) patients tested for influenza across the 5 seasons and died within 30 days of specimen collection. 17% (2,768 individuals) tested positive for influenza, and 5,738 (35%) were considered vaccinated for that season. Before and after multivariable adjustment, in 5 season we estimated VE against all-cause mortality following laboratory-confirmed influenza to be 31% (95% confidence interval [CI], 24-37%) and 32% (95%CI, 26-38%), respectively.

By strain, adjusted VE of influenza A/H3N2 was 38% [95%CI, 30-45%] and Influenza B was 30% [95%CI, 19-40%], but not found significant VE of A/H1N1 [VE=8; 95%CI, -17-27%]. We observed significant VE against deaths following influenza confirmation during 2012-2016 (adjusted VE= 40%, 29%, 35%, 30% respectively). Overall, influenza vaccination was associated with a modest protection among people with COPD against mortality following laboratory-confirmed influenza. These results support the importance of influenza vaccination in COPD patients.

Keywords: seasonal influenza, vaccine effectiveness, mortality, COPD, TND

บทนำ

ในแต่ละปีทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากไข้หวัดใหญ่ประมาณ 290,000–650,000 ราย⁽¹⁾ อัตราการเสียชีวิตจากไข้หวัดใหญ่จะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ก่อโรคและประสิทธิผลของวัคซีน^(2,3) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) เป็นโรคทางเดินหายใจที่ทำให้การไหลเวียนของอากาศในปอดผิดปกติ ทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากกว่า 64 ล้านคน และเกือบ 90% ของผู้ป่วยเกิดขึ้นในประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลาง⁽⁴⁾ ในประเทศไทย COPD เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 6 การกำเริบของโรค COPD (COPD exacerbation) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงเฉียบพลันของผู้ป่วยหายใจลำบากเกินกว่าปกติ พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COPD โดยที่ประมาณร้อยละ 30 มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัส⁽⁵⁾ ผู้ที่เป็นโรค COPD มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเจ็บป่วยคล้ายไข้หวัดใหญ่ในระหว่างการระบาดของไข้หวัดใหญ่ และการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สัมพันธ์กับการกำเริบของโรค COPD 5-22%⁽⁶⁻⁹⁾ ประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (VE) ในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุประมาณ 41-70%⁽¹⁰⁾ ประเทศไทยเริ่มให้บริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่แก่ผู้ป่วยโรคเรื้อรังรวมทั้งผู้ป่วย COPD

ในปี พ.ศ. 2555⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตามประเทศไทยไม่ค่อยมีรายงานเกี่ยวกับประสิทธิผลของไข้หวัดใหญ่กับการป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วย COPD รูปแบบการศึกษาเพื่อหาประสิทธิผลของวัคซีนมีหลายวิธีการ การศึกษาวิจัยแบบทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมเป็นสิ่งที่ทำหาย เพราะต้องมีกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากมาประเมินผลลัพธ์ของการเสียชีวิตและรูปแบบการศึกษานี้มีจริยธรรมการวิจัยในคน เพราะถือว่ากลุ่มผู้ป่วย COPD เป็นกลุ่มที่ควรได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่^(12,13)

การประเมินประสิทธิผลของวัคซีนโดยใช้รูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต มีวิธีการหนึ่งที่นิยมใช้ในการประเมินคือ Test Negative Design (TND) วิธีการนี้ให้ข้อมูลที่สอดคล้องกับสถานการณ์จริง และเป็นหลักฐานที่มีความน่าเชื่อถือ⁽¹²⁾ เพราะใช้ผลลัพธ์ที่เฉพาะเจาะจงมาก เช่น การติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการ และการควบคุมความแตกต่างในพฤติกรรมและการรักษาพยาบาลระหว่างบุคคลที่ฉีดวัคซีนและไม่ได้รับการฉีดวัคซีน โดยศึกษาเฉพาะบุคคลที่ตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่เท่านั้น ประสิทธิภาพของวัคซีนที่ศึกษาด้วยรูปแบบ TND ได้ค่าประมาณ VE ที่มีแนวโน้มใกล้เคียงความเป็นจริง ลดอคติ (unbias)⁽¹³⁾ ซึ่งการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของ

การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในประเทศไทย โดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลแบบ TND ในผู้ป่วย COPD ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลการเข้ารับการรักษา (43 แพ้ม) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติ ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2559 ผลการวิเคราะห์ที่ได้จากการศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่สำหรับผู้ป่วย COPD

วิธีการศึกษา

พื้นที่และรูปแบบการศึกษา สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ก่อตั้งขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2545 เพื่อดำเนินการระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าของไทย ให้บริการแก่ประชากรไทยประมาณ 50 ล้านคนจากทั้งหมด 67 ล้านคน โดยไม่คิดค่าใช้จ่าย ประชาชนส่วนที่เหลือจะอยู่ภายใต้ระบบประกันสังคมหรือใช้สิทธิข้าราชการ ประชากรที่อยู่ภายใต้ระบบประกันสุขภาพนี้ลงทะเบียนด้วยหมายเลขประจำตัวประชาชน 13 หลัก สปสช. ใช้เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ เป็นฐานข้อมูลที่แสดงถึงการให้บริการต่างๆ ในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง รวมทั้งใช้เพื่อการเรียกเก็บเงินในการให้บริการจาก สปสช. ระบบบันทึกการจัดเก็บการวินิจฉัยโรคด้วยรหัส ICD-10 ทางด้านข้อมูลการเสียชีวิต เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 กระทรวงมหาดไทยได้ใช้ระบบคอมพิวเตอร์บันทึกข้อมูลการเสียชีวิตทั้งหมด ประมาณการว่า ระบบดังกล่าวครอบคลุมบันทึกสาเหตุการเสียชีวิตจากสำนักงานทะเบียนในแต่ละเขต ได้เกือบ 90% ในประเทศไทย ฐานข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นข้อมูลการให้บริการในโรงพยาบาลของรัฐจากสำนักงานประกันสุขภาพ

แห่งชาติและข้อมูลการเสียชีวิตจากกระทรวงมหาดไทย การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังวิเคราะห์ข้อมูลแบบ case control study TND (ภาพที่ 1)

ประชากรที่ศึกษา เป็นผู้ป่วย COPD อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ด้วยรหัส ICD-10 ได้แก่ J40 J44.0 J44.1 เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของรัฐ ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2559 มีผลการตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่จากตัวอย่างจากระบบทางเดินหายใจ ด้วยวิธีการทางโมเลกุลปฏิกิริยาลูกโซ่ Real-time PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) และมีหลักฐานการเสียชีวิตและสาเหตุการเสียชีวิต ทั้งนี้การเสียชีวิตนั้นจะต้องเกิดขึ้นภายใน 30 วันหลังจากวันที่เก็บตัวอย่าง⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Case หรือกลุ่มศึกษา คือผู้ป่วย COPD ที่เสียชีวิตที่มีผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ด้วยวิธีการ PCR ได้ผลเป็นบวก

Control หรือกลุ่มเปรียบเทียบ คือ ผู้ป่วย COPD ที่เสียชีวิตที่มีผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ด้วยวิธีการ PCR ได้ผลเป็นลบ

Exposure หรือ การได้รับวัคซีน เป็นการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลในระหว่างปี พ.ศ. 2554-2559 แบ่งออกเป็น 5 ฤดูกาล โดยแบ่งช่วงเวลาครั้งนี้ คือ เริ่มตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน ของแต่ละปีไปจนถึง วันที่ 31 พฤษภาคม ในปีต่อไป

Covariates หรือตัวแปรร่วม ได้แก่ ระดับความรุนแรงของโรค COPD แบ่งตาม ยาขยายหลอดลมที่แพทย์สั่ง มาตราวัดของการหายใจลำบาก จำนวนการเกิดอาการกำเริบที่แย่ง (exacerbation) การประเมินผลกระทบจากโรค COPD⁽¹⁷⁾ ตัวแปรเพศ อายุ จำนวนครั้งที่มาโรงพยาบาลในปีที่ผ่านมา จำนวนการเกิด exacerbation ในปีที่ผ่านมา ระดับการเกิดการไข้หวัดใหญ่ในแต่ละสัปดาห์

ใช้ข้อมูลการเฝ้าระวังจากศูนย์ใช้หวัดใหญ่แห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยการเกิดใช้หวัดใหญ่เป็น 2 ระดับ คือ ระดับสูง เมื่อพบเชื้อใช้หวัดใหญ่ตั้งแต่ 15% ขึ้นไปของตัวอย่างที่ตรวจทั้งหมดในสัปดาห์นั้น กับระดับต่ำ คือ พบเชื้อใช้หวัดใหญ่น้อยกว่า 15% การสุบบุหรี่ แบ่งออกเป็น 3 ระดับ คือ ไม่เคยสูบ เคยสูบแต่เลิกแล้ว ปัจจุบันยังสูบบุหรี่ โรคประจำตัว แบ่งเป็น มี ไม่มี

การวิเคราะห์ข้อมูล การเปรียบเทียบลักษณะต่างๆ สาเหตุการเสียชีวิต และระดับความรุนแรงของ COPD ของผู้ที่เสียชีวิตภายใน 30 วันนับจากวันที่เก็บตัวอย่าง ระหว่างผู้ป่วยที่มีผลการตรวจพบเชื้อใช้หวัดใหญ่กับผู้ที่ไม่พบ และระหว่างผู้ป่วยที่ฉีดวัคซีนและผู้ที่ไม่ฉีดวัคซีนใช้หวัดใหญ่ ตัวแปรต่อเนื่อง ใช้การทดสอบ t-test ส่วนตัวแปรที่เป็นนามบัญญัติหรือแบ่งเป็นระดับ ใช้การทดสอบ Fisher's exact test

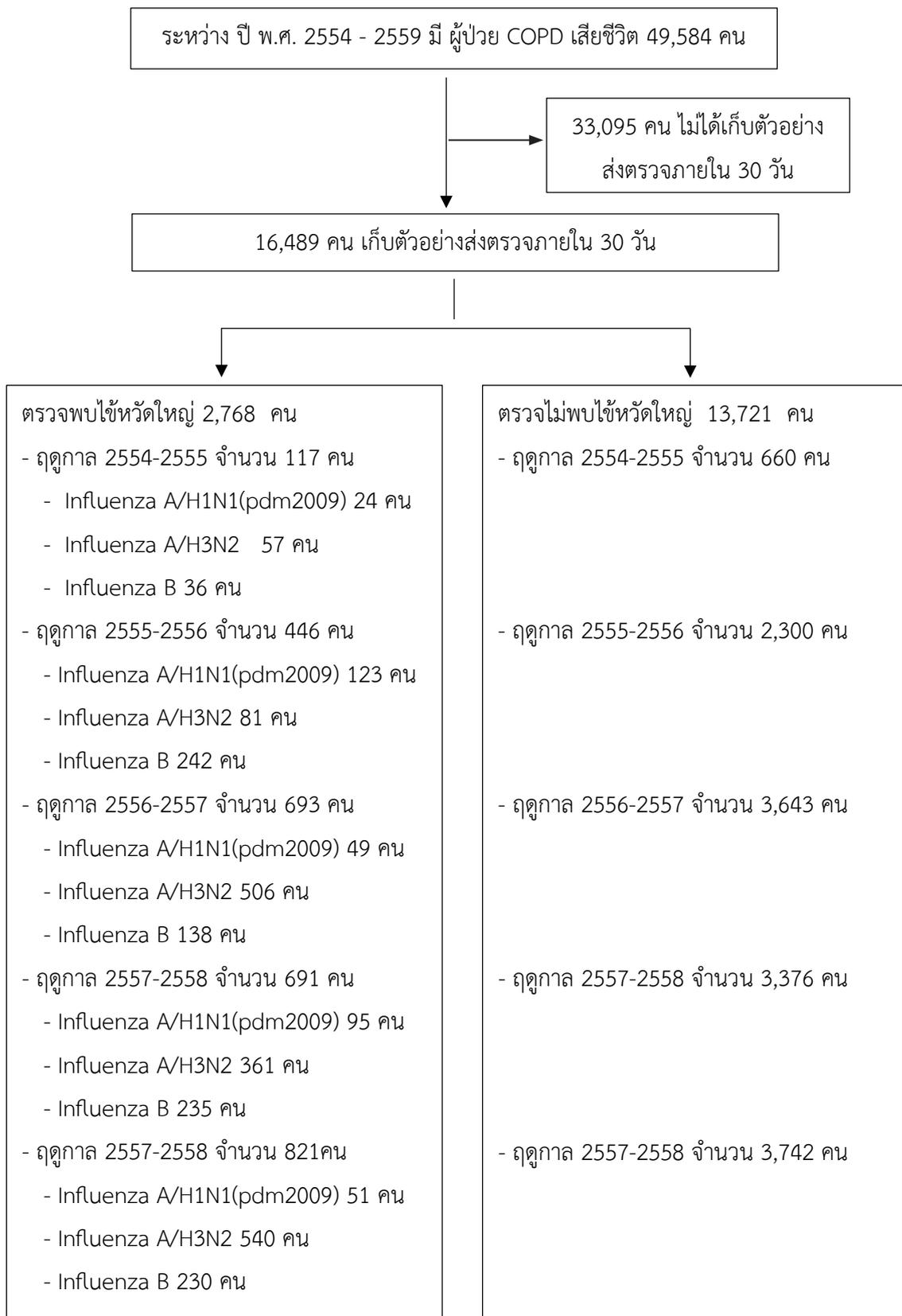
ใช้สมการถดถอยโลจิสติกส์แบบหลายตัวแปร (multivariable logistic regression) เพื่อหาอัตราส่วนระหว่างความเป็นไปได้ของการฉีดวัคซีนในกลุ่มศึกษา เปรียบเทียบกับความเป็นไปได้การฉีดวัคซีนในกลุ่มควบคุม และคำนวณ $VE=(1-อัตราส่วนอัตราต่อรองที่ปรับแล้ว) \times 100$ โดยการควบคุม (adjusted) ตัวแปรร่วมต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว เป็นการคำนวณรวมทั้ง 5 ฤดูกาล และได้จำแนกตามฤดูกาลอีกด้วย มีการคำนวณค่า VE เมื่อจำแนกตามสายพันธุ์ของเชื้อใช้หวัดใหญ่ ได้แก่ ใช้หวัดสายพันธุ์ AH1N1, AH3N2 และ B มีการคำนวณ VE กลุ่มย่อยตามสาเหตุการเสียชีวิต

ด้วยโรคหัวใจและปอด การศึกษาของปราบดาและคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่า โรคหัวใจและปอดและโรคร่วมหรือโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดที่สุดในผู้ป่วยที่พบเชื้อใช้หวัดใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามยังไม่พบหลักฐานที่มากพอที่จะสรุปว่าโรคหัวใจและปอดเสี่ยงต่อการติดเชื้อใช้หวัดใหญ่ รวมทั้งมีการศึกษาอยู่น้อยในประเทศที่มีรายได้ต่ำหรือปานกลาง การวิเคราะห์ข้อมูลครั้งนี้ใช้โปรแกรม STATA software version 18 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติแบบสองทางกำหนดค่า p-value < 0.5

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ การวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตามหนังสือรับรองเลขที่ 174/2565

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย COPD ทั้งหมดจำนวน 49,584 คน ได้รับการตรวจหาเชื้อใช้หวัดใหญ่ด้วยวิธีการ PCR ตลอด 5 ฤดูกาลและเสียชีวิตภายใน 30 วันนับจากวันการเก็บตัวอย่าง จำนวน 16,489 คน (33%) ผลการตรวจพบเชื้อใช้หวัดใหญ่ 2,768 คน (17%) โดยพบในฤดูกาล ปี พ.ศ. 2554-2555 15% (117/777), ฤดูกาล 2555-2556 16% (446/2,746), ฤดูกาล 2556-2557 15.9% (693/4,336), ฤดูกาล 2557-2558 16.9% (691/4,076) และฤดูกาล 2558-2559 17.9% (821/4,563) รายละเอียดในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แนวทางการศึกษาวิจัย (Study flow)

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย COPD ที่มีผลตรวจพบเชื้อไข้หวัดใหญ่และไม่พบเชื้อ พบว่า มีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน คือ 73 ปี และ 74 ปี ทั้งสองกลุ่มประมาณ 80% มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ประมาณ 2% มีโรคประจำตัว 5% ของทั้งสองกลุ่มยังสูบบุหรี่อยู่ในปัจจุบัน เมื่อเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของโรคพบว่า ผู้ป่วย COPD ที่มีผลตรวจพบเชื้อไข้หวัดใหญ่ มีระดับความรุนแรงมากที่สุด 41% ส่วนผู้ป่วยไม่พบเชื้อ พบ 39% สาเหตุการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและปอด พบไม่ต่างกัน คือประมาณ

40% ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับวัคซีน 35% (5,738 / 16,489) เมื่อพิจารณาตามลักษณะของการได้รับวัคซีน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและไม่ได้รับวัคซีนมีลักษณะต่างกัน เช่น อายุเฉลี่ย เพศ การมีโรคประจำตัว จำนวนครั้งไปโรงพยาบาลในช่วงปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยอายุระหว่าง 18-64 ปี รับวัคซีนเพียง 20% ขณะที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปรับวัคซีนถึง 80% ลักษณะที่ผู้ป่วย COPD ไม่มี ความแตกต่างกัน คือ ประวัติการสูบบุหรี่ และระดับความรุนแรงของโรค และการตรวจสายพันธุ์ Flu A (H1pdm2009) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วย COPD ที่เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังเก็บตัวอย่างตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่ ระหว่างปี 2554-2559 (n=16,489)

| ลักษณะ | พบ | ไม่พบ | P-value | ฉีดวัคซีน | ไม่ฉีด | P-value |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|------------|-------------|---------|
| | Influenza (n= 2,768) | Influenza (n= 13,721) | | (n=5,738) | (n=10,751) | |
| อายุ (ปี), mean (SD) | 73 (10) | 74 (10) | | 72 (9) | 74 (10) | 0.000 |
| กลุ่มอายุ | | | | | | |
| 18 – 64 ปี | 503 (18) | 2,305 (17) | 0.046 | 1,143 (20) | 9,086 (85) | 0.000 |
| ตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป | 2,265 (82) | 11,416 (83) | | 4,595 (80) | 1,665 (15) | |
| เพศ | | | | | | |
| ชาย | 2,237 (81) | 11,134 (81) | 0.687 | 4,578 (80) | 8,793 (82) | 0.002 |
| หญิง | 531 (19) | 2,587 (19) | | 1,160 (20) | 1,958 (18) | |
| โรคประจำตัว | | | | | | |
| มี | 65 (2) | 359 (3) | 0.416 | 123 (2) | 301 (3) | 0.011 |
| ไม่มี | 2,703 (98) | 13,362 (97) | | 5,615 (98) | 10,450 (97) | |
| การสูบบุหรี่ | | | | | | |
| ไม่เคย | 467 (17) | 2,463 (18) | 0.224 | 1,086 (19) | 1,844 (17) | 0.071 |
| เคยสูบบุหรี่แล้ว | 2,164 (78) | 10,590 (77) | | 4,356 (76) | 8,398 (78) | |
| ยังสูบบุหรี่อยู่ | 137 (5) | 668 (5) | | 296 (5) | 509 (5) | |
| จำนวนครั้งไปโรงพยาบาลในปีที่ผ่านมา | 6 (6) | 6 (6) | 0.309 | 6 (6) | 5 (6) | <0.001 |
| จำนวนครั้งอาการกำเริบในปีที่ผ่านมา | 5 (8) | 5 (8) | 0.094 | 5 (8) | 5 (8) | |

| ลักษณะ | พบ Influenza (n= 2,768) | ไม่พบ Influenza (n= 13,721) | P-value | ฉีดวัคซีน (n=5,738) | ไม่ฉีด (n=10,751) | P-value |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|------------------------|----------------------|---------|
| ระดับความรุนแรงของ COPD | | | | | | |
| class A | 288 (10) | 1,758 (13) | <0.001 | 707 (12) | 1,339 (12) | 0.121 |
| class B | 456 (16) | 2,324 (17) | | 904 (16) | 1,876 (17) | |
| class C | 885 (32) | 4,338 (32) | | 1,862 (32) | 3,361 (31) | |
| class D | 1,139 (41) | 5,301 (39) | | 2,265 (40) | 4,175 (39) | |
| ฤดูกาลที่เก็บตัวอย่าง | | | | | | |
| 2554-2555 | 117 (4) | 660 (5) | 0.0051 | 310 (5) | 467 (4) | 0.002 |
| 2555-2556 | 446 (16) | 2,300 (17) | | 970 (17) | 1,776 (17) | |
| 2556-2257 | 693 (25) | 3,643 (27) | | 1,549 (27) | 2,787 (26) | |
| 2557-2558 | 691 (25) | 3,376 (25) | | 1,361(24) | 2,706 (25) | |
| 2558-2559 | 821 (30) | 3,742 (27) | | 1,548 (27) | 3,015 (28) | |
| เชื้อไข้หวัดใหญ่ | | | | | | |
| Flu A (H3N2) | 1,545 (56) | - | | 413 (8) | 1,132 (11) | < 0.001 |
| Flu A (H1pdm2009) | 342 (12) | - | | 114 (2) | 228 (3) | 0.305 |
| Flu B | 881 (32) | - | | 252 (5) | 629 (7) | < 0.001 |
| สาเหตุการเสียชีวิต | | | | | | |
| ภาวะทางโรคหัวใจและปอด | 2014 (40) | 5,488 (40) | 0.649 | 2,193 (38) | 4,415 (41) | < 0.001 |
| ไม่ใช่ภาวะทางโรคหัวใจและปอด | 1,648 (60) | 8,233 (60) | | 3,545 (62) | 6,336 (59) | |

โรคประจำตัว ได้แก่ cardiovascular diseases, osteoporosis, depression and anxiety, skeletal muscle dysfunction, metabolic syndrome, and lung cancer.

ตารางที่ 2 นำเสนอประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ พบว่า ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2559 วัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถป้องกันการเสียชีวิตได้ 31% (95%CI= 24, 37) เมื่อควบคุมตัวแปรร่วมอื่นๆ ประสิทธิภาพของวัคซีนมีค่า 32% (95%CI= 26, 38) และเมื่อจำแนกตามสายพันธุ์ของไข้หวัดใหญ่ พบว่า วัคซีนไข้หวัด

ใหญ่มีประสิทธิภาพในการป้องกันไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A/H3N2 และสายพันธุ์ B ได้เท่าๆ กับ ผลรวมของทุกสายพันธุ์ ยกเว้นไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A/H1N1(pdm2009) ที่มีแนวโน้มว่ามีประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิต (VE= 8, 95%CI= -17,27) เมื่อพิจารณาตามฤดูกาล พบว่า ทุกฤดูกาล วัคซีนไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเสียชีวิตได้ถึงหนึ่งในสาม (adjusted VE= 40, 29, 35, 30 ในฤดูกาล 2555-2559 ตามลำดับ) ยกเว้นฤดูกาล

ปี พ.ศ. 2554-2555 ที่พบว่าวัคซีนมีแนวโน้มว่ามีประสิทธิผล (VE= 30, 95%CI= -8, 55) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อจำแนกตามสาเหตุการเสียชีวิต พบประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิตใน

กลุ่มโรคหัวใจและโรคทางปอด 31% (95%CI= 20, 40) ส่วนกลุ่มที่ไม่ใช่โรคหัวใจและโรคทางปอด พบ 23% (95%CI= 25, 41)

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในการป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ในประเทศไทย ระหว่างปี 2554-2559

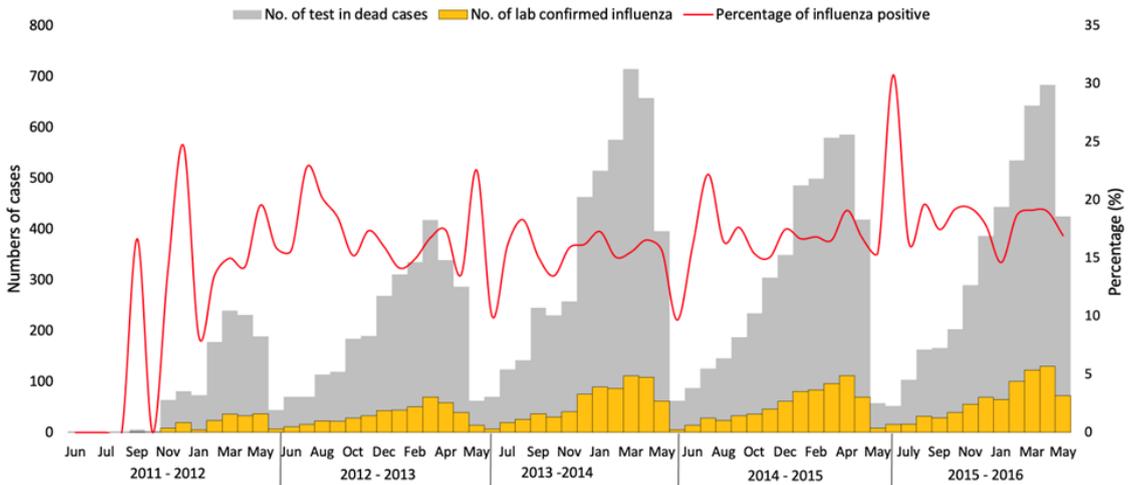
| | จำนวนพบเชื้อ จำนวนฉีดวัคซีน/ ยอดทั้งหมด | จำนวนไม่พบเชื้อ จำนวนฉีดวัคซีน/ยอด ทั้งหมด | Unadjusted VE (%) (95% CI) | Adjusted VE ^a (%) (95% CI) |
|-----------------------------|---|--|----------------------------------|---|
| เชื้อไข้หวัดใหญ่ | 779/2,768 (28%) | 4,959/13,721 (36%) | 31(24, 37) | 32(26,38) |
| Influenza A | 527/1,887 (28%) | 4,959/13,721 (36%) | 32(24, 38) | 32(25,39) |
| A/H1N1(pdm2009) | 114/342 (33%) | 4,959/13,721 (36%) | 12(-11,30) | 8(-17,27) |
| A/H3N2 | 413/1,545 (27%) | 4,959/13,721 (36%) | 35(27,43) | 38(30,45) |
| Influenza B | 252/881 (29%) | 4,959/13,721 (36%) | 29(18,39) | 30(19,40) |
| ฤดูกาลที่เก็บตัวอย่าง | | | | |
| 2554-2555 | 39/ 117 (33%) | 271/ 660 (41%) | 28(-9,53) | 30(-8,55) |
| 2555-2556 | 119/446 (27%) | 851/2,300 (37%) | 38(22,51) | 40(25,53) |
| 2556-2257 | 202/693 (29%) | 1,347/3,643 (37%) | 30(16,41) | 29(15,41) |
| 2557-2558 | 180/691(26%) | 1,181/3,376 (35%) | 34(21,46) | 35(27,46) |
| 2558-2559 | 239/821 (29%) | 1,309/3,742 (35%) | 24(10,35) | 30(17,41) |
| สาเหตุการเสียชีวิต | | | | |
| ภาวะทางโรคหัวใจและปอด | 304/1,120 (27%) | 1,889/5,488 (34%) | 29(18,38) | 31(20,40) |
| ไม่ใช่ภาวะทางโรคหัวใจและปอด | 474/1,647 (29%) | 3,069/8,232 (37%) | 32(24,39) | 23(25,41) |

^a ปรับอัตราของประสิทธิผลของวัคซีน ตัวแปร อายุ เพศ โรคประจำตัว จำนวนครั้งไปโรงพยาบาลในปีที่ผ่านมา จำนวนครั้งที่เกิดอาการกำเริบในปีที่ผ่านมา อัตราการเกิดไข้หวัดใหญ่ในแต่ละฤดูกาล (ยกเว้นตอนคำนวณหาประสิทธิผลของวัคซีนตามฤดูกาล)

VE (Vaccine effectiveness) = (1 – Odd ratio)*100 %, CI = confidence interval.

เมื่อพิจารณาจำแนกการกระจายของการเสียชีวิตของผู้ป่วย COPD ตามรายเดือน (ภาพที่ 2) พบว่า จำนวนการเสียชีวิตพบมากในช่วงปลาย

ฤดูฝนเดือนพฤศจิกายนไปจนถึงหน้าร้อนเดือนพฤษภาคม ซึ่งมีลักษณะคล้ายๆ กันทั้ง 5 ฤดูกาล ในระหว่างปี 2554-2559



ภาพที่ 2 แสดงการเสียชีวิตของผู้ป่วย COPD จากทุกสาเหตุและมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยืนยันติดเชื้อไขหวัดใหญ่ ในประเทศไทย ระหว่างปี 2554-2559 จำแนกตามรายเดือน

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้ เป็นการใช้วิธีการวิเคราะห์ ข้อมูลเพื่อหาประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ ด้วยรูปแบบ TND จากข้อมูลสุขภาพขนาดใหญ่ ของประเทศไทยเป็นครั้งแรก พบว่า ผู้ป่วย COPD ที่ได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ โดยรวมแล้ว 32 % สามารถลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและมี ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันติดเชื้อ ไขหวัดใหญ่ โดยพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติสำหรับสายพันธุ์ A/H3N2 และสายพันธุ์ B อย่างไรก็ตามในฤดูกาล 2554-2555 ประสิทธิภาพ ของการป้องกันไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจ เนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อยเกินไปเมื่อเทียบกับ ปีอื่นๆ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย COPD ที่สาเหตุ การเสียชีวิตจากกลุ่มโรคหัวใจและปอด วัคซีนไขหวัด ใหญ่มีประสิทธิภาพในการป้องกันมากกว่ากลุ่มที่ไม่ ได้เสียชีวิตจากจากกลุ่มโรคหัวใจและปอด

ผลการศึกษาด้วยรูปแบบ TND ต่อการลด ลงของการเสียชีวิตทุกสาเหตุและมีผลการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการยืนยันติดเชื้อไขหวัดใหญ่ยัง ไม่มีรายงาน^(19,20) แต่มีรายงานการศึกษาจาก

ฐานข้อมูลขนาดใหญ่ในประเทศอังกฤษ ปี 2552 ในระหว่างฤดูกาล 2531-2549 พบว่าวัคซีน ไขหวัดใหญ่ป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ 41% และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่เกี่ยวข้อง กับโรคในระบบทางเดินหายใจได้ 37%⁽²¹⁾ การ ศึกษาในประเทศไต้หวันในปี 2544 ด้วยรูปแบบ Retrospective population-based cohort study ในกลุ่มผู้สูงอายุ พบว่าวัคซีนไขหวัดใหญ่ ป้องกันการเสียชีวิตด้วย COPD ในกลุ่มที่มีความ เสี่ยงสูง 55% และกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ 53%⁽²²⁾ ต่อมา มีรายงานในประเทศสเปน ปี 2551 พบว่า ระหว่างฤดูกาล 2545-2548 วัคซีนไขหวัดใหญ่ ป้องกันการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ 24%⁽²³⁾ อย่างไรก็ตามรายงานประสิทธิผลที่กล่าวมาไม่มี การยืนยันว่าสาเหตุการเสียชีวิตนั้นมีการตรวจ หาเชื้อไขหวัดใหญ่ การเปรียบเทียบประสิทธิผล ในการป้องกันการเสียชีวิตกับการศึกษาครั้งนี้ อาจต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวัง นอกจากนี้ ยังต้องระมัดระวังเรื่องนิยามที่ใช้การวินิจฉัย COPD ที่อาจไม่เหมือนกัน รวมทั้งการนิยาม

ระดับความรุนแรงของโรคด้วย^(17,20) รวมทั้งสายพันธุ์ของไข้หวัดใหญ่ในแต่ละฤดูกาลว่าตรงกับสายพันธุ์ที่อยู่ในวัคซีนหรือไม่ ข้อมูลจากศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ พบว่า ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H3N2) มากที่สุดในปี พ.ศ. 2554 และ 2556 ส่วนสายพันธุ์ไข้หวัดใหญ่ พบมากในปี พ.ศ. 2555 วัคซีนตรงกับสายพันธุ์ไข้หวัดใหญ่ A (H3N2) เท่ากับ 86.36%, 0% และ 100% ในปี พ.ศ. 2554, 2555 และ 2556 ตามลำดับ ทำนองเดียวกันวัคซีนตรงกับไข้หวัดใหญ่ชนิด B ในช่วงเวลาเดียวกันคิดเป็น 83.7%, 26.3% และ 15.4% ตามลำดับ ขณะที่วัคซีนตรงกับไข้หวัดใหญ่ A (H1N1) 100% ทั้งสามปี⁽¹⁷⁾ เมื่อพิจารณาประสิทธิผลของวัคซีนในการศึกษานี้ ภาพรวมไม่พบค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับสายพันธุ์ A (H1N1) แต่พบแนวโน้มที่มีประสิทธิผลในการป้องกันการเสียชีวิต (VE=8; 95%CI -17,27) เมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์ A (H3N2) และ B ที่มีจำนวนมากว่า 2-4 เท่า อาจทำให้ขนาดของตัวอย่างเพียงพอที่จะใช้ในการคำนวณหาประสิทธิผลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการพิจารณาค่าประสิทธิผลของวัคซีนในกลุ่มผู้ป่วย COPD ต้องคำนึงถึงตัวแปรกวนอื่นๆ ให้รอบคอบด้วย

ช่วงที่มีการระบาดของไข้หวัดใหญ่สูง หากมีการควบคุมตัวแปรกวน (Confounder) ค่าประสิทธิผลของวัคซีนควรเป็นบวก และไม่ควรมีผลกระทบต่อประสิทธิผลของวัคซีนในช่วงที่มีการระบาดต่ำ อย่างไรก็ตาม ไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทยมีการแพร่ระบาดตลอดทั้งปี⁽²⁴⁾ ดังนั้นประมาณการได้ว่าประสิทธิผลของวัคซีนมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยจากกรณีพบการระบาดของไข้หวัดใหญ่ต่ำ⁽¹⁷⁾ การศึกษานี้ได้ควบคุมตัวแปรการระบาดของไข้หวัดใหญ่เป็นระดับสูงกับต่ำด้วยการอ้างอิงข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังไข้หวัดใหญ่

แห่งชาติ ทำให้ค่าประสิทธิผลของวัคซีนมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น แต่การศึกษานี้อาจมีความผิดพลาดหลงเหลืออยู่ เนื่องจากไม่มีข้อมูลบางประการที่อาจมีผลต่อประสิทธิผลของวัคซีน เช่น ภาวะเปราะบาง (Fragility) ดัชนีมวลกาย ประวัติหายใจลำบาก การฉีดวัคซีนป้องกันโรคปอดบวม ระดับการศึกษา และอาชีพ เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ยมากกว่า 70 ปี และ 83% ของผู้ป่วย COPD มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป การดูแลสุขภาพและเข้าถึงบริการสุขภาพอาจมีผลกระทบจากภาวะเปราะบางได้ และอาจมีผลต่อการประมาณการค่าประสิทธิผลของวัคซีน⁽²⁵⁾ รูปแบบการคำนวณค่าประสิทธิผลของวัคซีนด้วย TND ที่ใช้ในการศึกษานี้อาจช่วยลดอคติที่อาจหลงเหลืออยู่จากอคติจากการเลือกตัวอย่าง (selection bias) ที่เกิดจากพฤติกรรมเข้าถึงบริการสุขภาพได้⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ยังอาจมีความผิดพลาดในการจัดประเภทความรุนแรงของ COPD ไม่ถูกต้อง เนื่องจากไม่มีการวัดค่า FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second) หรือปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็วในวินาทีที่ 1 ซึ่งค่า FEV1 จะถูกนำมาใช้ในการตรวจสอบสมรรถภาพปอด⁽¹⁷⁾ แม้ว่าการตรวจด้วยสไปโรมิเตอร์เพื่อหาค่า FEV1 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเสี่ยงของการกำเริบ (exacerbation) และการเสียชีวิต FEV1 ยังไม่มีความแม่นยำเพียงพอที่จะทำนายอาการกำเริบหรือการเสียชีวิตในคลินิก⁽²⁶⁾ มีรายงานว่าการมีประวัติเกิดอาการกำเริบอาจเป็นตัวทำนายที่ดีกว่าสำหรับความเสี่ยงของการอาการกำเริบและการเสียชีวิต⁽²⁷⁾ ดังนั้นการใช้การเกิดอาการกำเริบสองครั้งขึ้นไปต่อปี น่าจะสามารถอธิบายประสิทธิผลวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้ดีกว่า

เมื่อพิจารณาจำนวนการเสียชีวิตตามฤดูกาลในการศึกษานี้ พบว่า การเสียชีวิตพบมากช่วง

ปลายฤดูฝนไปจนถึงฤดูร้อน คือ ตั้งแต่ปลายเดือนกันยายนไปจนถึงเดือนพฤษภาคม ซึ่งลักษณะดังกล่าวเป็นไปได้ว่าอาจมีความข้องเกี่ยวกับระดับของภูมิคุ้มกันที่ป้องกันโรคได้ (Seroprotection) หลังได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ ต้องใช้เวลา 2-3 สัปดาห์ ร่างกายถึงจะสร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้⁽²³⁾ ประเทศไทยจะเริ่มให้วัคซีนไขหวัดใหญ่ประมาณเดือนพฤษภาคมไปจนถึงประมาณเดือนธันวาคม ซึ่งนับเป็นเดือนที่หกหลังฉีดวัคซีนไปแล้วอาจเกิดการลดระดับของภูมิคุ้มกันได้

การค้นพบจากการศึกษานี้ จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย TND แสดงให้เห็นว่าการฉีดวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่มีผลในการลดลงของการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันว่าติดเชื้อไขหวัดใหญ่ในระดับปานกลาง

ข้อจำกัด

1. การศึกษานี้ไม่ได้คุมตัวแปร ภาวะเปราะบาง (Fragility) ดัชนีมวลกาย ประวัติหายใจลำบาก การฉีดวัคซีนป้องกันโรคปอดบวม ระดับการศึกษา และอาชีพ

2. อาสาสมัครส่วนใหญ่ 80% เป็นผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ประสิทธิภาพของวัคซีนที่ประมาณการได้อาจเป็นภาพนำเสนอของผู้ป่วย COPD กลุ่มอายุนี้นั้น

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำให้เห็นประโยชน์ของการวิเคราะห์ประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ด้วยวิธี TND ดังนั้นควรมีการคำนวณหาค่าประสิทธิผลของวัคซีนเป็นประจำทุกปี เพื่อติดตามผลของวัคซีน และนำผลไปใช้วางแผนการให้วัคซีน โดยเฉพาะในช่วงที่วัคซีนไม่เพียงพอ อาจจำเป็น

ต้องให้วัคซีนในผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงของโรคในระดับมากหรือผู้ป่วย COPD ที่มีโรคร่วมอื่นๆ นอกจากนั้นแล้วควรมีการดำเนินการเพิ่มความครอบคลุมการให้วัคซีนไขหวัดใหญ่ในผู้ป่วย COPD ด้วย ข้อมูลจากการศึกษานี้ พบความครอบคลุมเพียง 35% เท่านั้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสำนักงานประกันสุขภาพแห่งชาติที่จัดให้มีฐานข้อมูลสำหรับการวิเคราะห์ในครั้งนี้ และขอขอบคุณ ดร.นพ. ไสภณ เอี่ยมศิริถาวร รองอธิบดีกรมควบคุมโรคที่สนับสนุนให้เกิดการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Luliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391:1285-300.
2. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of hospitalization attributable to influenza and RSV in the US during 1997–2009, by age and risk status. *BMC Public Health* 2017; 17:271.
3. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:942-51.

4. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Key Facts [Internet]. [cited 2019 June 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd))
5. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 6:1-59.
6. Darvishian M, van den Heuvel ER, Bissielo A, Castilla J, Cohen C, Englund H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in community-dwelling elderly people: an individual participant data meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Respir Med* 2017; 5:200-11.
7. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: a systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect* 2017; 75:381-94.
8. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:658-66.
9. Verhees RAF, Dondorp W, Thijs C, Dinant GJ, Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: is a trial on mortality ethically acceptable. *Vaccine* 2018; 36:2991-7.
10. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2:CD004876.
11. Owusu JT, Prapasiri P, Ditsungnoen D, Leetongin G, Yoocharoen P, Rattanayot J, et al. Seasonal influenza vaccine coverage among high-risk populations in Thailand, 2010-2012. *Vaccine* 2015; 33(5):742-47.
12. Sullivan SG, Feng S, Cowling BJ. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13:1571-91.
13. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013; 31:2165-8.
14. Casado I, Domínguez Á, Toledo D, Chamorro J, Astray J, Egurrola M, et al. Project PI12/02079 Working Group. Repeated influenza vaccination for preventing severe and fatal influenza infection in older adults: a multicentre case-control study. *CMAJ* 2018; 190: E3-E12.

15. Nichols MK, Andrew MK, Hatchette TF, Ambrose A, Boivin G, Bowie W, et al. Influenza vaccine effectiveness to prevent influenza-related hospitalizations and serious outcomes in Canadian adults over the 2011/12 through 2013/14 influenza seasons: a pooled analysis from the Canadian Immunization Research Network (CIRN) Serious Outcomes Surveillance (SOS Network). *Vaccine* 2018; 36:2166-75.
16. Chung H, Buchan SA, Campigotto A, Campitelli MA, Crowcroft NS, Dubey V, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Against All-Cause Mortality Following Laboratory-Confirmed Influenza in Older Adults, 2010-2011 to 2015-2016 Seasons in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(5):e1191-e1199.
17. Prasert K, Patumanond J, Rattanayot J, Thungthong J, Shrestha M, Chawalchitipom S, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among individuals with COPD in Thailand: a retrospective national cohort study of 2011-2013 influenza seasons. *Journal of Public Health and Development* 2021; 19(2):180-200.
18. Praphasiri P, Shrestha M, Patumanond J, Nakphook S, Chawalchitiporn S, Ditsungnoen D, et al. Underlying cardiopulmonary conditions as a risk factor for influenza and respiratory syncytial virus infection among community-dwelling adults aged ≥ 65 years in Thailand: Findings from a two-year perspective cohort study. *Influenza Other Respir Viruses* 2021; 15(5):634-40.
19. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1):79.
20. Bao W, Li Y, Wang T, Li X, He J, Wang Y, et al. Effects of influenza vaccination on clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2021; 68:101337.
21. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64:567-72.
22. Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Chou P. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* 2007; 25:1196-203.
23. Vila-Córcoles A, Ochoa O, de Diego C, Valdivieso A, Herreros I, Bobé F, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2008; 62:10-7.

24. Chittaganpitch M, Supawat K, Olsen SJ, Waicharoen S, Patthamadilok S, Yingyong T, et al. Influenza viruses in Thailand: 7 years of sentinel surveillance data, 2004–2010. *Influenza Other Respir Viruses* 2012; 6:276-83.
25. Prasert K, Patumanond J, Praphasiri P, Siriluk S, Ditsungnoen D, Chittaganpitch M, et al. Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine among community-dwelling older adults in Thailand: A two-year prospective cohort study. *Vaccine* 2019; 37: 783-91.
26. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6):443-50.
27. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.