

ประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ในช่วงการระบาดของโอไมครอนของ
โรงพยาบาลนครพนม, ประเทศไทย: การศึกษาแบบ Test-negative design

สุริยา เนาศรี¹, เกรียงไกร ประเสริฐ^{1,2}, ปราปดา ประภาศิริ¹, รัชฎาภรณ์ อึ้งเจริญ^{1*}

¹คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดสกลนคร

²โรงพยาบาลนครพนม

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: นับตั้งแต่มีการระบาดใหญ่ของโควิด-19 การศึกษาแบบ Test-negative design (TND) ได้มีการนำมาใช้ประเมินประสิทธิผลของวัคซีนอย่างแพร่หลาย เพื่อหาข้อมูลนำไปใช้ในการตัดสินใจในทางสาธารณสุขในสถานการณ์ปัจจุบัน

วิธีการศึกษา: การวิเคราะห์ประสิทธิผลของวัคซีนจากฐานข้อมูลของผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพนมที่มีอาการและได้รับการตรวจหาเชื้อก่อโรคโควิด-19 ด้วยวิธีการ RT-PCR (Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) ด้วยรูปแบบ Test-negative design เพื่อเปรียบเทียบโอกาสของการทดสอบพบเชื้อก่อโรคโควิด-19 ในผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนและไม่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 หาค่าประสิทธิผลของวัคซีนจากสูตร VE (vaccine effectiveness) = $(1 - \text{adjusted odds ratio}) \times 100$ โดยมีการควบคุมตัวแปรกวนด้วยใช้ ค่าคะแนนความโน้มเอียงแบบถ่วงน้ำหนักวัคซีน (weighting propensity score) หาค่า VE ตามจำนวนการได้รับวัคซีน และชนิดวัคซีนที่ได้รับ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา: ช่วงการระบาดของเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์โอไมครอน (มกราคม 2565 - กันยายน 2566) มีจำนวนผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนมและได้รับการตรวจ RT-PCR จำนวน 44,714 ราย ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด จำนวน 18,261 ราย (41%) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (60%) มีอายุเฉลี่ย 43 ปี มีโรคประจำตัว 12% ผล RT-PCR พบเชื้อ SARS-CoV-2 จำนวน 10,166 ราย (23%) ในกลุ่มนี้ได้รับวัคซีน 71% และไม่พบเชื้อ 34,548 คน ในกลุ่มนี้ได้รับวัคซีน 81% ผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 4 เข็ม พบค่าประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคได้มากกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนตั้งแต่ 3 เข็มลงมา มีค่า VE = 72% (95% confidential interval, CI; 70%, 73%) และพบค่ามากกว่าในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุ 18-59 ปี ค่า VE = 83% (95% CI; 77%, 87%) และ 70% (95% CI; 68%, 82%) ตามลำดับ ผู้ที่ได้รับวัคซีน 2 เข็ม ไม่ว่าจะเป็ชนิดเดียวกัน และต่างชนิด มีประสิทธิผลการป้องกันการติดเชื้อน้อยกว่า 50% ขณะที่วัคซีนเข็มกระตุ้นที่เป็นเชื้อตายมีประสิทธิผลของวัคซีนที่สูงอยู่ 62%

สรุป: การรับวัคซีนในจำนวนที่เพิ่มขึ้น จะเพิ่มประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ได้สูงขึ้น โดยเฉพาะการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น แต่อย่างไรก็ตาม ในอนาคตควรมีการศึกษาเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เพื่อให้เห็นประสิทธิผลของวัคซีนหลายรูปแบบ

คำหลัก ประสิทธิภาพ, วัคซีน, โควิด-19, Test-negative design

Effectiveness of Covid-19 Vaccine against Covid-19 Infection in Omicron Pandemic
Period of Nakhon Phanom Provincial Hospital, Thailand: A Test-negative design Study

Suriya Naosri¹, Kriengkrai Prasert², Prabda Praphasiri², Ratchadaporn Ungchareon^{1*}

¹Faculty of Public Health, Kasetsart University, Chalermphrakiat Sakon Nakhon Province
Campus ²Nakhon Phanom Hospital

Abstract

Background: Since the rollout of COVID-19 vaccines, the test-negative design has become a common method to estimate the real-world vaccine effectiveness (VE) of COVID-19 vaccines, to find information to use in making decisions in public health in the real world situation.

Methods: Analysis of vaccine effectiveness from database of patients receiving treatment at Nakhon Phanom Hospital who had symptoms and were tested for COVID-19 by RT-PCR (Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) with a test-negative design to compare the chances of testing finding the cause of COVID-19 in people who have been vaccinated and who have not been vaccinated against COVID-19. To find the effectiveness of the vaccine using the formula $VE \text{ (vaccine effectiveness)} = (1 - \text{adjusted Odds ratio}) \times 100$ with control of confounding variables by weighted propensity score for vaccination. We estimate VE value based on numbers of doses and type of vaccine. Statistical significance level set at $p\text{-value} < 0.05$

Results: During the COVID-19 outbreak of Omicron-predominant periods (January 2022 - September 2023), there were 44,714 patients receiving treatment at Nakhon Phanom Hospital and received RT-PCR tests. Of those, 18,261 patients (41%) received the COVID-19 vaccine. Most patients were female (60%), had an average age of 43 years, and 12% had underlying health conditions. RT-PCR results found 10,166 SAR-CoV-2 infections (23%). Patients in RT-PCR tests positive group, 71% received the vaccine, and RT-PCR tests negative was found in 34,548 patients. In this group, 81% received the vaccine. Those patients who received 4 doses of vaccine found the effectiveness of the vaccine to against disease to be greater than those

Corresponding : e-mail : ratchadaporn.un@ku.th e270985

Received : January 2024 ; April 2024

Accepted : April 2024

วารสารโรงพยาบาลนครพนม

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1

3

who received 3 doses or less, VE = 72% (95% confidential interval, CI; 70%, 73%). VE get higher in people aged 60 years and over compared to those aged 18-59 years, VE = 83% (95% CI; 77%, 87%) and 70% (95% CI; 68%, 82%), respectively. Those who received two doses of the vaccine, either the same type or a different type, VE were less than 50% effectiveness at against infection, while the inactivated booster vaccine had a high effectiveness in 62%

Conclusions: Our result showed receiving vaccine more doses will increase VE against covid-19 infection, especially booster dose received. However, In the future, more specific studies should be conducted, to see the effectiveness of various types of vaccines.

Keywords: Effectiveness, Vaccine, COVID-19, Test-negative design

ความสำคัญ

ประเทศไทยเป็นประเทศแรกที่ตรวจพบ SARS-CoV-2 นอกจากจีนในเดือนมกราคม พ.ศ. 2564¹ ต่อมาในปี 2566 ได้มีการยืนยันทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 จำนวน 4,728,035 ราย และในประเทศไทย พบมีการเสียชีวิตจาก COVID-19 จำนวน 33,911 ราย² แม้ว่าจะมีการฉีดวัคซีนเพื่อช่วยลดการติดเชื้อและการเจ็บป่วยที่รุนแรง แต่ประสิทธิผลของวัคซีนยังขึ้นกับสายพันธุ์ที่ก่อโรคในแต่ละช่วงเวลา รวมทั้งประเภทของวัคซีน และระยะเวลาหลังจากที่ได้รับวัคซีนไปแล้ว^{3, 4} ประเทศไทยเริ่มฉีดวัคซีนป้องกัน COVID-19 ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ในประชากรกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ บุคลากรทางการแพทย์ ผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ประชาชนที่อยู่ในพื้นที่ที่มีการระบาด COVID-19 สูง หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่มีโรคประจำตัว ต่อมาในเดือนสิงหาคม ในปีเดียวกันได้ครอบคลุมการให้วัคซีนไปยังเด็กอายุ 12-18 ปี⁵ นับถึงช่วงสิ้นปี พ.ศ. 2564 ประเทศไทยได้มีการอนุญาตให้ใช้วัคซีนโควิด-19 ไปแล้วทั้งหมด 6 ชนิด โดยวัคซีนที่ได้รับการอนุญาตให้ใช้เป็นวัคซีนแรกคือ CoronaVac (Sinovac) เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ตามด้วย ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca) และ mRNA-1273 (Moderna) ต่อมาในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564 ชนิดของวัคซีน ได้แก่ BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) และ BBIBP-CorV (Sinopharm) และในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 เป็นวัคซีนชนิด Ad26.COVS.2 (Janssen) เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564⁶ วัคซีนที่ให้มากที่สุดในประเทศไทย สองเข็มครบโดสเป็นชนิดเดียวกัน คือ CoronaVac และ ChAdOx1 nCoV-19 และมีการให้แบบต่างชนิดกัน ทั้งสองเข็มครบโดสและเข็มกระตุ้นในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564⁴ อย่างไรก็ตาม วัคซีนที่ได้รับการอนุญาตให้นำมาใช้ได้แสดงถึงประสิทธิผลจากการทดลองทางคลินิก⁷ แต่ข้อมูลในระดับโลกที่รายงานประสิทธิผลของวัคซีนในกรณีที่เป็นวัคซีนต่างชนิดกันที่มีการใช้กันอย่างมากในประเทศไทยยังมีอยู่น้อย จากสรุปรายงานในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2565 พบว่าประชากรไทยประมาณ 72% ได้รับการฉีดวัคซีนโควิด-19 อย่างน้อย 2 โดส⁸

ภายหลังที่มีการใช้วัคซีนป้องกันโควิด-19 ได้มีการหาค่าประสิทธิผลของวัคซีน (vaccine effectiveness; VE) โดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบ Test-negative design (TND) ที่มีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม⁹ ที่ผ่านมา Test-negative design เป็นวิธีการที่นำมาใช้ในการศึกษาในการประเมินประสิทธิผลของวัคซีนให้วัดใหญ่^{10,11} ข้อดีของ Test-negative design คือ ช่วยลดอคติ (bias) ที่เกิดขึ้นจากความแตกต่างของพฤติกรรมแสวงหาสุขภาพ (health-care seeking behavior) ระหว่างผู้ที่ได้รับวัคซีนและผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน¹² ในช่วงการระบาดใหญ่ของโควิด-19 วิธีการศึกษาแบบ Test-negative design (TND) ได้มีการนำมาใช้ประเมินประสิทธิผลของวัคซีนอย่างรวดเร็ว ตามพื้นที่ทางภูมิศาสตร์และกลุ่มประชากรที่มีความจำเพาะเจาะจง อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบ Test-negative design ยังข้อจำกัดในการศึกษาที่อาจพบได้ คือ โอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาเชื้อโควิด-19 ความผิดพลาดผู้ป่วยเป็นกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุมเนื่องจากการติดเชื้อที่ไม่มีอาการ โอกาสในการตรวจพบเชื้อ (Virus shedding) รวมทั้งมาตรการในการป้องกันตนเองระหว่างคนที่ได้รับวัคซีนและคนที่ไม่ได้รับวัคซีน¹³ ความเข้มงวดในการใช้นิยามการคัดเลือก รวมกับควบคุมอิทธิพลของปัจจัยรบกวน

(confounders) โดยใช้การปรับน้ำหนักของคะแนนความโน้มเอียง (weighting propensity score)^{14, 15} อาจช่วยลดความลำเอียงในการประมาณประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 ได้

เนื่องจาก SARS-CoV-2 ยังคงมีการระบาดอย่างต่อเนื่องและมีหลายสายพันธุ์ ควรมีการติดตาม ประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ตามจำนวนเข็มและชนิดของวัคซีนที่ได้รับ แม้ว่าการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ วัคซีนโควิด-19 ด้วยรูปแบบ Test-negative design ในประเทศไทยมาแล้วก็ตาม^{16, 17} แต่การศึกษาเฉพาะ ในช่วงของการระบาดเชื้อโอไมครอนยังมีไม่มากนัก การศึกษาในครั้งนี้ ใช้รูปแบบการศึกษาแบบ Test-negative design¹⁸ และเพิ่มการวิเคราะห์ด้วยการใช้ค่าคะแนนความโน้มเอียงแบบถ่วงน้ำหนัก (weighting propensity score) โดยถ่วงน้ำหนักตามคะแนนให้เหมาะสมกับตัวแปรร่วม (covariate variables) และเพิ่มความ เฉพาะเจาะจงในการประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ที่โรงพยาบาลนครพนม ให้เห็นประสิทธิภาพของ วัคซีนเฉพาะพื้นที่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ช่วงการระบาดของ โอไมครอน ในปี 2565-2566 ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม

วัสดุและวิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาและเกณฑ์การคัดเข้า

เป็นการศึกษาแบบ Test-negative design โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลนครพนม ตั้งแต่ เดือนมกราคม 2565-กันยายน 2566 เป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนมทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้รับการตรวจหาเชื้อโควิด-19 ด้วยวิธี RT-PCR จากทางห้องปฏิบัติการโรงพยาบาล นครพนม และมีประวัติการได้รับวัคซีนในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนอย่างน้อย 2 เข็ม

กลุ่มทดลอง (Case) ผู้ป่วยที่มีอาการและได้รับการตรวจ RT-PCR มีผลเป็นบวก (Positive)

กลุ่มควบคุม (Control) ผู้ป่วยที่มีอาการและได้รับการตรวจ RT-PCR มีผลเป็นลบ (Negative)

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

1. เป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพนม ช่วงระหว่างเดือนมกราคม 2565 - กันยายน 2566
2. มีผลการตรวจ RT-PCR ที่ยืนยันจากทางห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลนครพนม
3. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
4. ผู้ป่วยที่มารับการรักษาในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนโควิด ต้องได้รับวัคซีนอย่างน้อย 2 เข็ม

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. ข้อมูล และประวัติการมารับการรักษา ไม่ครบถ้วน สมบูรณ์

แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลการบริการ 43 แฟ้ม จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลนครพนมในช่วง เดือนมกราคม 2565-กันยายน 2566 ข้อมูลประกอบด้วย การตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี RT-PCR การได้รับวัคซีนป้องกันโควิด 19 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มารับการรักษา ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ข้อมูลที่จะใช้วิเคราะห์ ได้แก่ สถานะการรับวัคซีน แบ่งเป็น ได้รับกับไม่ได้รับวัคซีน สถานะของการได้รับวัคซีน จำแนกเป็น ได้รับครบ 2 เข็ม ได้รับเข็มกระตุ้น 1 เข็ม ได้รับเข็มกระตุ้น 2 เข็มประเภทของวัคซีนที่ได้รับ จำแนกเป็น วัคซีนเชื้อตาย (Sinovac, Sinopharm) วัคซีนที่มีไวรัสพาหะ (Oxford/AstraZeneca) และวัคซีน mRNA (Pfizer/BioNTech, Moderna) ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการวิเคราะห์ หากได้รับวัคซีนไม่ครบ 2 เข็มหลัก ได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายน้อยกว่า 14 วันก่อนมาโรงพยาบาลและมีอาการและอาการแสดงมากกว่า 14 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มีการตรวจ RT-PCR หลายครั้งในการเจ็บป่วยครั้งเดียวกันจะเลือกการตรวจครั้งแรก หากผลการตรวจเป็นลบไม่พบเชื้อ หากมีผลเป็นบวกพบเชื้อจะเลือกข้อมูลในครั้งนั้น อย่างไรก็ตามการเลือกต้องเข้ากับนิยามด้วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลลักษณะส่วนบุคคล โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ เปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน รวมถึงจำนวนเข็ม และชนิดที่ได้รับวัคซีนโควิด-19 ด้วยค่าความแตกต่างมาตรฐาน (SMD; standardized mean difference) หาค่าประสิทธิผลของวัคซีน (vaccine effectiveness: VE) โดยใช้สูตร:

$$VE = (1 - \text{adjusted odds ratio}) \times 100$$
 เมื่อ adjusted odds ratio คือ อัตราต่อรองที่ปรับแล้ว เป็นอัตราการพบเชื้อก่อโรคในคนที่ได้รับวัคซีนต่ออัตราการพบเชื้อก่อโรคในคนที่ไม่ได้รับวัคซีน

การวิเคราะห์ประสิทธิผลวัคซีน วิเคราะห์จำนวนเข็มของการได้รับวัคซีนโควิด-19 ตั้งแต่ 2 เข็มขึ้นไป และชนิดวัคซีนโควิดที่ได้รับ แบ่งเป็น วัคซีนเชื้อตาย วัคซีนที่มีไวรัสพาหะ และวัคซีน mRNA ในรูปแบบการได้รับวัคซีน 2 เข็มขึ้นไป ทั้งที่เป็นชนิดเดียวกัน ชนิดต่างกัน และรูปแบบเข็มกระตุ้นที่ได้รับล่าสุด ใช้สมการถดถอยโลจิสติกหลายตัวแปร ประมาณการค่าคะแนนความโน้มเอียงแบบถ่วงน้ำหนัก (weighting propensity score) ตั้งแต่ 0-1

เพื่อเป็นการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวน ผู้วิจัยใช้ weighting propensity score โดยการนำตัวแปร เพศ อายุ โรคประจำตัว รวมถึงช่วงเวลาของการได้รับวัคซีน (เป็นตัวแปรที่สร้างขึ้นมาเพิ่มในระหว่าง

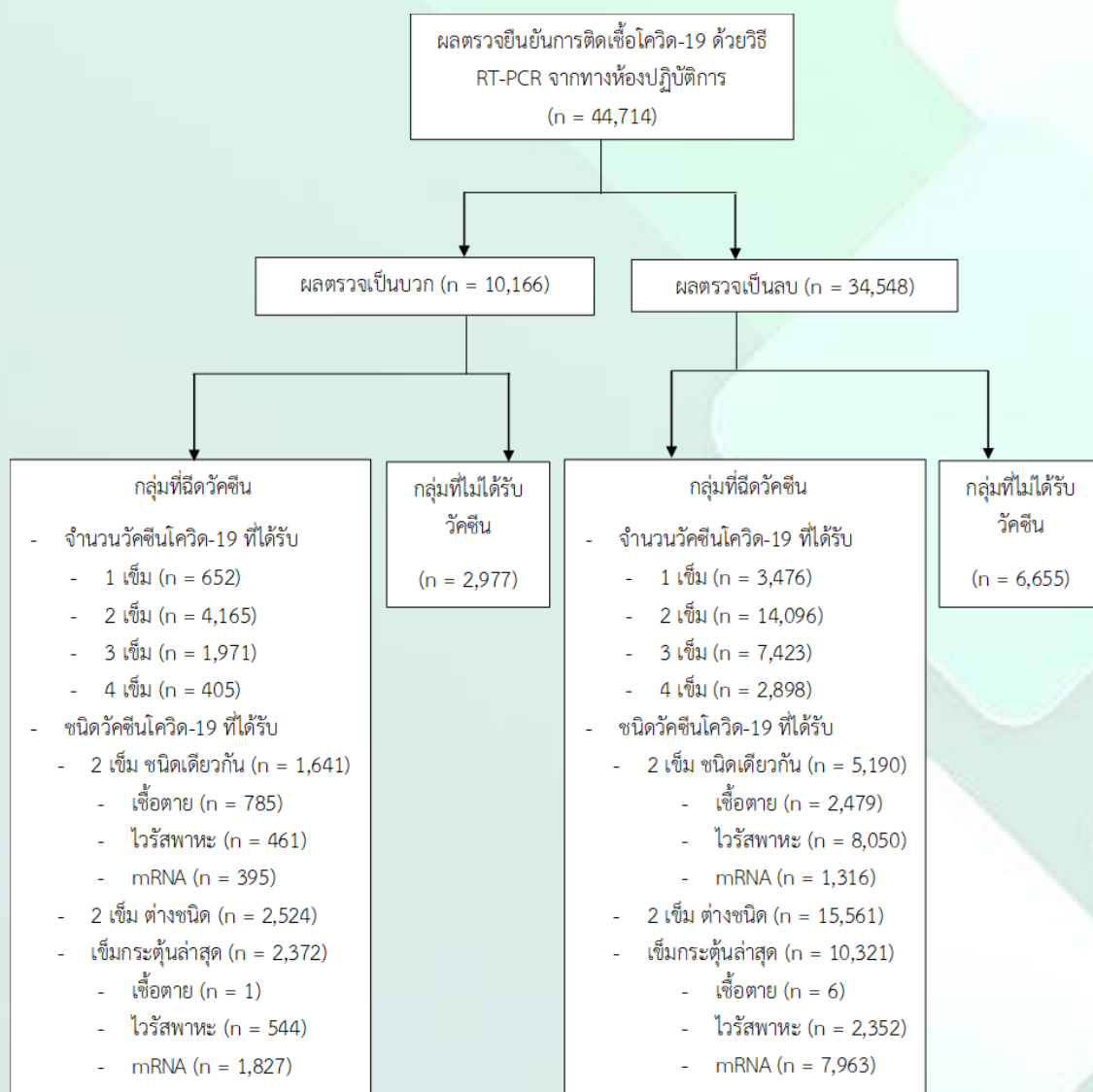
การวิเคราะห์) ตัวแปร เพศ อายุ ที่นำเข้ามาในสมการถดถอยโลจิสติก ถือว่าเป็น ตัวแปรทั่วไป (universal variables) ที่พบได้ในการวิเคราะห์ในงานวิจัย ส่วนตัวแปรโรคประจำตัว พิจารณาถือว่าเป็นตัวแปรที่มีผลต่อการรับวัคซีนโควิด-19 เนื่องด้วยนโยบายหรือการณรงค์ และตัวแปรช่วงเวลาของการได้รับวัคซีน พิจารณาถือว่าเป็นตัวแปรที่มีผลต่อการมารับวัคซีนโควิด-19 เช่นเดียวกัน ช่วงการระบาดของโรคโควิด-19 ผู้คนสนใจมารับวัคซีนมากขึ้น ช่วงที่ไม่ได้มีการระบาด ผู้คนสนใจที่จะมารับวัคซีนน้อยลง ค่าคะแนนความโน้มเอียง (Propensity score) เป็นค่าที่ได้จากสมการถดถอยมีค่า 0-1 หลังจากนั้น ทำการแบ่งค่าคะแนนความโน้มเอียง (propensity score) ต่อด้วยกำหนดค่าถ่วงน้ำหนัก โดยกลุ่มที่ได้รับวัคซีน กำหนดค่าคะแนน เท่ากับ 1/ค่าคะแนนความโน้มเอียง ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน กำหนดค่าคะแนน เท่ากับ $1/(1-\text{ค่าคะแนนความโน้มเอียง})$ หลังจากนั้น นำค่าคะแนนถ่วงน้ำหนักที่ได้ มาเข้าการวิเคราะห์แบบโลจิสติกหลายตัวแปรอีกครั้ง ร่วมกับตัวแปรที่สนใจ ได้แก่ จำนวนเข็มของวัคซีนที่ได้รับ และชนิดของวัคซีนที่ได้รับ กับผลตรวจ RT-PCR ที่ยืนยันจากทางห้องปฏิบัติการว่าพบเชื้อก่อโรคโควิด-19 และนำค่าอัตราส่วนความน่าจะเป็นที่ได้จากการวิเคราะห์แบบโลจิสติกหลายตัวแปร เข้าคำนวณในสูตร VE ดังข้างบน เพื่อคำนวณหาประสิทธิภาพของวัคซีนในรูปแบบ % กับค่า 95% CI ผู้วิจัยได้วิเคราะห์หาค่า VE ตามกลุ่มอายุด้วย แบ่งเป็น 18-59 ปี และตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป การวิเคราะห์ข้อมูลทำในโปรแกรม Stata เวอร์ชัน 18 (Serial Number: 401806203031)

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์โรงพยาบาลนครพนม เลขที่ NP-EC11 - No. 20/2566 ณ วันที่ 10 สิงหาคม 2566

ผลการศึกษา

ในช่วงเดือน มกราคม 2565 ถึง กันยายน 2566 เป็นช่วงการระบาดของเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์โอไมครอน มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนมทั้งหมด 716,586 คน ในจำนวนนี้เป็นผู้ที่ได้รับการตรวจ RT-PCR จำนวน 44,714 ราย (6.2%) ผล RT-PCR พบเชื้อ SARS-CoV-2 จำนวน 10,166 ราย (23%) ในกลุ่มนี้ได้รับวัคซีน 7,189 คน (70.7%) และไม่พบเชื้อ 34,548 คน ในกลุ่มนี้ได้รับวัคซีน 27,893 คน (80.7%) รายละเอียดแผนภูมิ 1



แผนภูมิ 1 แผนภูมิการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (60%) มีอายุเฉลี่ย 43 ปี มีโรคประจำตัว 12% ในกลุ่มที่พบเชื้อ ได้รับวัคซีน เป็นวัคซีน 2 เข็ม (primary series) เป็นวัคซีนชนิดเดียวกัน (homologous) 41% เป็นวัคซีนชนิดต่างกัน (heterologous vaccine) 54% ส่วนลักษณะอื่นของกลุ่มพบเชื้อและไม่พบเชื้อ SARS-CoV-2 แสดงในตาราง 1

ตาราง 1: ลักษณะทั่วไป สถานะการฉีดวัคซีน Covid-19 ของผู้ป่วยที่ตรวจพบและไม่พบเชื้อ SARS-CoV-2 ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม (มกราคม 2565-กันยายน 2566)

	Total	Covid-19 status		SMD ^a	Covid-19 vaccination status				SMD ^a
		Cases*	Controls		Unvaccinated	2 doses	3 doses	4 doses	
		Positive SARS-CoV-2 result	Negative SARS-CoV-2 result						
	n (column %)	n (row %) ^b	n (row %) ^b		n (row %) ^b	n (row %) ^b	n (row %) ^b	n (row %) ^b	
All	44,714 (100)	10,166 (23)	34,548 (77)		9,632 (22)	18,261 (41)	9,394 (21)	3,299 (7)	
Gender									
-Male	17,846 (40)	3,311 (19)	14,535 (81)	0.197	4,101 (23)	7,438 (42)	3,653 (21)	828 (5)	0.163
-Female	26,868 (60)	6,855 (25)	20,013 (75)		5,531 (21)	10,823 (40)	5,741 (21)	2,471 (9)	
Age (years)									
-Mean (SD)	43 (16)	44 (16)	42 (16)	-0.151	47 (17)	42 (16)	42 (15)	38 (11)	0.420
-Median (IQR)	42 (29, 54)	45 (31, 56)	41 (28, 54)		47 (33, 59)	40 (27, 54)	41 (29, 53)	37 (28, 46)	
Age group									
-18 – 59 years	37,158 (83)	8,203 (22)	28,955 (78)	-0.082	7,272 (20)	15,306 (41)	8,019 (22)	3,247 (9)	0.394
-60 years and older	7,556 (11)	1,963 (25)	5,593 (75)		2,360 (31)	2,955 (39)	1,375 (18)	52 (1)	
Comorbidity									
-Yes	5,383 (12)	556 (10)	4,827 (90)	0.290	948 (18)	2,286 (43)	1,399 (26)	344 (6)	-0.086
-No	39,331 (88)	9,610 (24)	29,721 (76)		8,684 (22)	15,975 (41)	7,995 (20)	2,955 (8)	
Vaccine product received for primary series									
Homologous	6,831 (42)	1,641 (24)	5,190 (76)	0.170	-	6,831 (100)	-	-	-

Corresponding : e-mail : ratchadaporn.un@ku.th

e270985

วารสารโรงพยาบาลนครพนม

Received : January 2024 ; April 2024

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1

Accepted : April 2024

	Total	Covid-19 status		SMD ^a	Covid-19 vaccination status				SMD ^a
		Cases*	Controls		Unvaccinated	2 doses	3 doses	4 doses	
		Positive	Negative						
		SARS-CoV-2 result	SARS-CoV-2 result						
		n	n						
	(column %)	(row %) ^b	(row %) ^b		(row %) ^b	(row %) ^b	(row %) ^b	(row %) ^b	
-Inactivated	3,264 (25)	785 (24)	2,479 (76)	0.147	-	3,264 (100)	-	-	-
-Viral Vector	1,856 (16)	461 (25)	1,395 (75)	0.109	-	1,856 (100)	-	-	-
-mRNA	1,711 (15)	395 (23)	1,316 (77)	0.138	-	1,711 (100)	-	-	-
Heterologous	11,430 (54)	2,524 (22)	8,906 (78)	0.229	-	11,430 (100)	-	-	-
Vaccine product received for last booster dose									
-Inactivated	7 (0.07)	1 (14)	6 (86)	0.023	-	-	7 (100)	-	-
-Viral Vector	2,896 (23)	544 (19)	2,352 (81)	0.265	-	-	2,848 (98)	48 (2)	-
-mRNA	9,790 (50)	1,827 (19)	7,963 (81)	0.334	-	-	6,539 (67)	3,251 (33)	-

^aSMD = standardized mean difference^brow percent.

*Positive for RT-PCR confirmed SARS-CoV-2 infection between omicron period started from January 2022 until September 2023.

ประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ช่วงการระบาดของสายพันธุ์โอไมครอน สามารถป้องกันการติดเชื้อได้สูงสุด 72% (95% CI: 70%, 73%) ในผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 จำนวน 4 เข็ม รองลงมาเป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 จำนวน 3 เข็ม สามารถป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ได้ถึง 41% (95% CI: 38%, 44%) และ 36% (95% CI: 34%, 39%) ในผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโควิดจำนวน 2 เข็ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกกลุ่ม

เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโควิด-19 เปรียบเทียบอายุในกลุ่มอายุ 18-59 ปี และกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป พบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ที่สามารถป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สูงสุดในผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 4 เข็ม ทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป พบประสิทธิภาพวัคซีนสูงกว่า คือ 83% (95% CI: 77%, 87%) ในขณะที่กลุ่มอายุ 18-59 ปี พบประสิทธิภาพวัคซีน 70% (95% CI: 68%, 72%) (ตาราง 2)

ตาราง 2 ประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ที่ยืนยันผลด้วย RT-PCR จำแนกตามจำนวนเข็มของวัคซีนที่ได้รับ และแบ่งตามกลุ่มอายุ (มกราคม 2565-กันยายน 2566)

	No. of patients	Positive for SAR-CoV2 no. (%)	Crude odd ratio (95% CI) ^a	Adjusted odd ratio (95% CI) ^b	Adjusted VE (95% CI)	p-value ^b
-Unvaccinated	9,632	2,977 (31)	Ref.	Ref.	Ref.	-
-2 doses	18,261	4,165 (23)	0.66 (0.63, 0.70)	0.64 (0.61, 0.66)	36% (34%, 39%)	<0.001
-3 doses	9,394	1,971 (21)	0.59 (0.56, 0.63)	0.59 (0.56, 0.62)	41% (38%, 44%)	<0.001
-4 doses	3,299	401 (12)	0.31 (0.28, 0.35)	0.28 (0.27, 0.30)	72% (70%, 73%)	<0.001
Age group						
18 – 59 years						
-Unvaccinated	7,272	2,177 (30)	Ref.	Ref.	Ref.	-
-2 doses	15,306	3,448 (23)	0.68 (0.64, 0.73)	0.65 (0.62, 0.68)	35% (32%, 38%)	<0.001
-3 doses	8,019	1,672 (21)	0.62 (0.57, 0.66)	0.62 (0.59, 0.65)	38% (35%, 41%)	<0.001
-4 doses	3,247	392 (12)	0.32 (0.29, 0.36)	0.30 (0.28, 0.32)	70% (68%, 72%)	<0.001
60 years and older						
-Unvaccinated	2,360	800 (34)	Ref.	Ref.	Ref.	-
-2 doses	2,955	717 (24)	0.63 (0.55, 0.70)	0.57 (0.52, 0.62)	43% (38%, 48%)	<0.001
-3 doses	1,375	299 (22)	0.54 (0.47, 0.63)	0.48 (0.43, 0.53)	52% (47%, 57%)	<0.001
-4 doses	52	9 (17)	0.41 (0.20, 0.83)	0.17 (0.13, 0.22)	83% (77%, 87%)	<0.001

Corresponding : e-mail : ratchadaporn.un@ku.th

e270985

วารสารโรงพยาบาลนครพนม

Received : January 2024 ; April 2024

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1

Accepted : April 2024

12

No. of patients	Positive for SAR-CoV2 no. (%)	Crude odd ratio (95% CI) ^a	Adjusted odd ratio (95% CI) ^b	Adjusted VE (95% CI)	p-value ^β
		0.84)	0.23)		

^a Univariable logistic regression analysis.

^b Logistic regression with propensity score weight analysis.

^β Statistical significance at p-value < 0.05.

OR = Odd ratio

VE = Vaccine Effectiveness = (1 – Adjusted OR) x 100

95% CI = 95% Confidence Interval.

ช่วงการระบาดของเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์โอไมครอน ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโควิด-19 ต่อการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ในกลุ่มผู้ที่ได้รับวัคซีน จำนวน 2 เข็ม ชนิดต่างกัน สูงกว่ากลุ่มคนที่ได้รับวัคซีนจำนวน 2 เข็ม ชนิดเดียวกัน สูงถึง 44% (95% CI: 42%, 47%) กับ 36% (95% CI: 33%, 39%) นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 เข็มกระตุ้น ไม่ว่าจะรับวัคซีนใดๆ มีประสิทธิภาพของวัคซีนทุกชนิด มากกว่า 50% พบสูงสุดในผู้ที่ได้รับเข็มกระตุ้นเป็นเชื้อตาย (ตาราง 3)

ตาราง 3 ประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ที่ยืนยันผลด้วย RT-PCR จำแนกตามชนิดวัคซีนที่ได้รับ จำนวน 2 เข็ม และวัคซีนเข็มกระตุ้นเข็มสุดท้ายที่ได้รับ (มกราคม 2565-กันยายน 2566)

	No. of patients	Positive for SAR-CoV2 no. (%)	Crude odd ratio (95% CI) ^a	Adjusted odd ratio (95% CI) ^b	Adjusted VE (95% CI)	P-value ^β
-Unvaccinated	9,632	2,977 (31)	Ref.	Ref.	Ref.	-
Vaccine product received for primary series						
-Homologous	6,831	1,641 (24)	0.71 (0.66, 0.76)	0.64 (0.61, 0.67)	36% (33%, 39%)	<0.001
-Inactivated	3,264	785 (24)	0.71 (0.65, 0.78)	0.58 (0.55, 0.62)	42% (38%, 45%)	<0.001
-Viral Vector	1,865	461 (25)	0.74 (0.66, 0.83)	0.66 (0.62, 0.70)	34% (30%, 38%)	<0.001
-mRNA	1,711	395 (23)	0.67 (0.60, 0.76)	0.41 (0.38, 0.43)	59% (57%, 62%)	<0.001
-Heterologous	11,430	2,524 (22)	0.63 (0.60, 0.67)	0.56 (0.53, 0.58)	44% (42%, 47%)	<0.001

Corresponding : e-mail : ratchadaporn.un@ku.th

e270985

วารสารโรงพยาบาลนครพนม

Received : January 2024 ; April 2024

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1

Accepted : April 2024

13

	No. of patients	Positive for SARS-CoV2 no. (%)	Crude odd ratio (95% CI) ^a	Adjusted odd ratio (95% CI) ^b	Adjusted VE (95% CI)	P-value ^β
Vaccine product received for last booster dose						
-Inactivated	7	1 (14)	0.37 (0.05, 3.10)	0.38 (0.35, 0.41)	62% (59%, 65%)	<0.001
-Viral Vector	2,896	544 (19)	0.52 (0.47, 0.57)	0.49 (0.47, 0.52)	51% (48%, 53%)	<0.001
-mRNA	9,790	1,827 (19)	0.51 (0.48, 0.55)	0.50 (0.47, 0.52)	50% (48%, 53%)	<0.001

^a Univariable logistic regression analysis.

^b Logistic regression with propensity score weight analysis.

^β Statistical significance at p-value < 0.05.

OR = Odd ratio

VE = Vaccine Effectiveness = $(1 - \text{Adjusted OR}) \times 100$

95% CI = 95% Confidence Interval.

อภิปรายผล

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม พบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ในช่วงการระบาดของสายพันธุ์โอไมครอน หลังจากที่มีการใช้ค่าคะแนนความโน้มเอียงแบบถ่วงน้ำหนัก (weighting propensity score) ได้ผลประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อ โดยเปรียบเทียบตามจำนวนเข็มของวัคซีนที่ได้รับ พบว่า การได้รับวัคซีนจำนวน 4 เข็ม มีประสิทธิภาพของวัคซีนสูงสุด สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ 72% มีลักษณะที่คล้ายกันผลที่รายงานในงานวิจัยอื่นที่พบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 เพิ่มขึ้นตามจำนวนการได้รับวัคซีน แต่ประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 อยู่ระดับปานกลาง¹⁹ ซึ่งน้อยกว่าค่าที่ได้ในการศึกษานี้ เช่นเดียวกับรายงานที่วิเคราะห์หาค่า VE ด้วยรูปแบบ Test-negative design แบบถ่วงน้ำหนัก พบว่า การได้รับวัคซีน Primary series ร่วมกับวัคซีนเข็มกระตุ้น 2 เข็ม ที่ได้ค่าประสิทธิภาพของวัคซีนอยู่ที่ 24% ค่อนข้างน้อย²⁰ อาจเนื่องมาจากระยะเวลาการศึกษาที่สั้นกว่าจึงทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนแตกต่างกัน

เมื่อแบ่งตามกลุ่มอายุ จากผลการวิจัย กลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ที่สูงกว่าในกลุ่มอายุ 18–59 ปี มีค่า VE เท่ากับ 83% และ 70% ที่จะช่วยลดการติดเชื้อโควิด-19 ได้มากกว่า สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา ที่พบว่า ในกลุ่มผู้สูงอายุมีประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ในการ

Corresponding : e-mail : ratchadaporn.un@ku.th

e270985

วารสารโรงพยาบาลนครพนม

14

Received : January 2024 ; April 2024

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1

Accepted : April 2024

ลดการป้องกันการติดเชื้อที่สูง¹⁶ แม้ใช้วิธีศึกษาแบบ Test-negative design แบบ Match ก็ตาม และด้วยจำนวนประชากรที่มีจำนวนมากในการวิเคราะห์ ทำให้ได้ประสิทธิผลของวัคซีนที่ชัดเจนขึ้น และพบว่า การได้รับวัคซีนช่วยลดความรุนแรงของโรคปอดอักเสบได้²¹

ด้านการวิเคราะห์ประสิทธิผลตามชนิดของวัคซีนที่ได้รับ จากผลที่ได้ พบว่า ผู้ที่ได้รับวัคซีน 2 เข็ม ชนิดเดียวกัน และต่างชนิด มีประสิทธิผลการป้องกันการติดเชื้อน้อยกว่า 50% สอดคล้องกับงานวิจัยอื่นที่พบว่า วัคซีนชนิดเดียวกัน 2 เข็ม มีประสิทธิผลของวัคซีนที่น้อยกว่า 50%¹⁹ และพบว่า ผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิดเดียวกันต่างชนิดกัน มีประสิทธิผลที่น้อยกว่าต่างชนิดกันอยู่มาก²⁰ แสดงให้เห็นว่า ในบริบทของประเทศไทยการได้รับวัคซีน 2 เข็มมีประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 สามารถป้องกันการติดเชื้อได้น้อยกว่า 50% จึงต้องมีการให้วัคซีนเข็มกระตุ้นตามนโยบายของรัฐ อย่างไรก็ตาม ในบริบทของต่างประเทศ กลับพบว่า การให้วัคซีน 2 เข็ม มีประสิทธิผลของวัคซีน มากกว่า 50% ในช่วง 2 ถึง 4 สัปดาห์ที่ได้รับวัคซีน แต่เมื่อหลายสัปดาห์ผ่านไป พบว่า ประสิทธิผลของวัคซีนลดลงอย่างรวดเร็ว³ อาจจะต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบเป็นช่วงสัปดาห์ในบริบทไทยเพิ่มเติมในอนาคต ส่วนด้านประสิทธิผลของวัคซีนเข็มกระตุ้น ตามชนิดวัคซีนที่ได้รับ จากผลการวิจัย พบว่า วัคซีนเข็มกระตุ้นเชื้อตายมีประสิทธิผลของวัคซีนที่สูงอยู่ 62% สอดคล้องกับงานวิจัยของต่างประเทศ ที่พบว่า การรับวัคซีนเข็มกระตุ้นสามารถป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์โอไมครอนที่ 72%¹⁷ แต่งานวิจัยดังกล่าวศึกษาในผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิด mRNA จำนวน 2 เข็ม และกระตุ้นด้วยวัคซีนเชื้อตาย จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

จุดเด่นของงานวิจัยนี้ คือการใช้ค่าคะแนนความโน้มเอียงถ่วงน้ำหนัก (weighting propensity score) เป็นวิธีที่ใช้กันอย่างหลากหลายในการวิเคราะห์ข้อมูลหาประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ประการแรก ใช้ข้อมูลทุติยภูมิในการวิเคราะห์ มีข้อจำกัดในเรื่องข้อมูลตัวแปรที่ไม่มีความหลากหลาย และไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลความรุนแรงของโรคได้ เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือการเสียชีวิต เป็นต้น ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญในการบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรค ประการที่สอง งานวิจัยนี้ ไม่ได้มีการวิเคราะห์ระยะเวลาที่แตกต่างในการรับวัคซีนโควิด-19 ที่อาจจะทำให้ประสิทธิผลของวัคซีนโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อที่อาจลดลงไปได้ตามกาลเวลา ประการที่สาม ตามบริบทของประเทศไทย ที่มีความหลากหลายของรูปแบบการให้วัคซีนโควิด-19 ด้วยความหลากหลายนี้ วัคซีนแต่ละรูปแบบอาจจะให้ผลที่ต่างกันไป ประการที่สี่ การวิเคราะห์ข้อมูลในงานวิจัยนี้อาจมีตัวแปรกวนที่หลงเหลืออยู่ ถึงแม้ว่ารูปแบบของ model มีการลดผู้ที่มีพฤติกรรมแสวงหาสุขภาพ (health care seeking behaviors) อาจทำให้ไม่ได้วัดความแตกต่างของข้อมูลในกลุ่ม ผู้ที่มีพฤติกรรมแสวงหาสุขภาพ

ข้อสรุป

งานวิจัยนี้ เป็นการศึกษาในรูปแบบ Test-Negative เป็นหนึ่งในวิธีที่การศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนที่ใช้กันแพร่หลาย และยังวิเคราะห์ด้วยการใช้ค่าคะแนนความโน้มเอียงแบบถ่วงน้ำหนัก (weighting propensity score) ช่วยกำจัดตัวแปรกวน และอคติที่จะเกิดขึ้น เพื่อให้ได้ค่าประสิทธิผลของวัคซีนที่แท้จริง ตามผลการวิเคราะห์ที่ได้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของวัคซีนว่าการรับวัคซีนในจำนวนที่เพิ่มขึ้น จะเพิ่มประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ได้สูงขึ้น โดยเฉพาะการได้รับเข็มกระตุ้นจะช่วยให้ประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เช่น การศึกษาในเรื่องรูปแบบการให้วัคซีน เนื่องจากประเทศไทยมีความหลากหลายของการให้วัคซีน หรือช่วงระยะเวลาของการรับวัคซีนที่จำเพาะมากขึ้น เพื่อให้เห็นความหลากหลายของประสิทธิผลของวัคซีนหลายรูปแบบในแต่ละช่วงเวลา

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. How a Strong Health System Fights a Pandemic. COVID-19: WHO's Action in Countries 2020 [cited 2024 4 March]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/thailand-how-a-strong-health-system-fights-a-pandemic>.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. World Health Organization 2023 [cited 2024 4 March]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
3. Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Lopez Bernal, J. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. N Engl J Med, 386(16), 1532-1546. doi:10.1056/NEJMoa2119451
4. Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., Lopez Bernal, J. (2022). Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. N Engl J Med, 386(4), 340-350. doi:10.1056/NEJMoa2115481
5. Namwat, C., Praphasiri, P., Pittayawonganon, C., Prasert, K., Nakphook, S., Thantithaveewat, T., Iamsirithaworn, S. (2023). Results and Policy Implications of a COVID-19 Vaccine Post-introduction Evaluation in Thailand, May 2022. Outbreak, Surveillance, Investigation & Response (OSIR) Journal, 16(3), 170-173. doi:10.59096/osir.v16i3.264236
6. World Health Organization. COVID-19 Vaccine Tracker: Thailand. World Health Organization; 2022 [cited 2024 4 March]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>.
7. Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cardenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Group, E. S. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med, 384(23), 2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544

8. Mathieu, E., Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., Hasell, J., Appel, C., Rodes-Guirao, L. (2021). A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav*, 5(7), 947-953. doi:10.1038/s41562-021-01122-8
9. Natalie E., J. W., Mireille E. Schnitzer. (2021). Covid-19 Vaccine Effectiveness and the Test-Negative Design. *N Engl J Med*, 385(15), 1429-1430. doi:10.1056/NEJMe2114651
10. Sullivan, S. G., Feng, S., & Cowling, B. J. (2014). Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Review of Vaccines*, 13(12), 1571–1591. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.966695>
11. Sullivan, S. G., Tchetgen Tchetgen, E. J., & Cowling, B. J. (2016). Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol*, 184(5), 345-353. doi:10.1093/aje/kww064
12. Evans, S. J. W., & Jewell, N. P. (2021). Vaccine Effectiveness Studies in the Field. *N Engl J Med*, 385(7), 650-651. doi:10.1056/NEJMe2110605
13. Lewnard, J. A., Patel, M. M., Jewell, N. P., Verani, J. R., Kobayashi, M., Tenforde, M. W., Lopman, B. A. (2021). Theoretical Framework for Retrospective Studies of the Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccines. *Epidemiology*, 32(4), 508-517. doi:10.1097/ede.0000000000001366
14. Thompson, M. G., Stenehjem, E., Grannis, S., Ball, S. W., Naleway, A. L., Ong, T. C., Klein, N. P. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*, 385(15), 1355-1371. doi:10.1056/NEJMoa2110362
15. Lewnard, J. A., Tedijanto, C., Cowling, B. J., & Lipsitch, M. (2018). Measurement of Vaccine Direct Effects Under the Test-Negative Design. *Am J Epidemiol*, 187(12), 2686-2697. doi:10.1093/aje/kwy163

16. Nittayasoot, N., Suphanchaimat, R., Thammawijaya, P., Jiraphongsa, C., Siraprapasiri, T., Ploddi, K., Tharmaphornpilas, P. (2022). Real-World Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Severe Outcomes during the Period of Omicron Predominance in Thailand: A Test-Negative Nationwide Case-Control Study. *Vaccines (Basel)*, 10(12). doi:10.3390/vaccines10122123
17. Zeng, T., Lu, Y., Zhao, Y., Guo, Z., Sun, S., Teng, Z., Zhao, S. (2023). Effectiveness of the booster dose of inactivated COVID-19 vaccine against Omicron BA.5 infection: a matched cohort study of adult close contacts. *Respir Res*, 24(1), 246. doi:10.1186/s12931-023-02542-y
18. Schnitzer, M. E. (2022). Estimands and Estimation of COVID-19 Vaccine Effectiveness Under the Test-Negative Design: Connections to Causal Inference. *Epidemiology*, 33(3), 325-333. doi:10.1097/EDE.0000000000001470
19. Sritipsukho, P., Khawcharoenporn, T., Siribumrungwong, B., Damronglerd, P., Suwantararat, N., Satdhabudha, A., Tantiyavarong, P. (2023). Real-life effectiveness of COVID-19 vaccine during the Omicron variant-dominant pandemic: how many booster doses do we need? *Emerg Microbes Infect*, 12(1), 2174779. doi:10.1080/22221751.2023.2174779
20. เกรียงไกร ประเสริฐ, สุทธิชัย นักผูก, สุริยา เนาศรี, ณิชารีย์ บำเพ็ญศิลป์, กัลยา ศรวงศ์, ญัษฎ์ภาพร ศรีประดิษฐ์. (2565). ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโควิด-19 ในช่วงการระบาดของเดลต้าและโอไมครอนในประเทศไทย: การวิเคราะห์ด้วย Test-negative design แบบถ่วงน้ำหนักคะแนนแนวโน้ม (propensity-score weighting) วารสารโรงพยาบาลนครพนม. 10(3): 1-21.
21. สุมลรัตน์ และ ผจญภัย. (2566). ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ในการป้องกันการติดเชื้อ และภาวะปอดอักเสบ จากการติดเชื้อของอำเภอพราหมณี นครศรีธรรมราช. วารสารศาสตร์สุขภาพและการศึกษา 3(1): 45-67.