

# รูปแบบทดลองและผลการเฝ้าระวังสอบสวนอาการภายหลังการรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่

บทความวิจัย

## ในผู้สูงอายุที่ป่วยเรื้อรัง พ.ศ. 2551

### Experience and Result of Adverse Events Following Influenza Immunization in Elderly, Thailand, 2008

กลุ่มงานเฝ้าระวังสอบสวนทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

Epidemiological Investigation and Surveillance Section, Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

✉ [wanna@health.moph.go.th](mailto:wanna@health.moph.go.th)

เรียบเรียงโดย วรรณมา หาญเขาวัวรกุล *Wanna Hanshaoworakul*

ประเทศไทยเริ่มมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (AEFI) ราวปี 2540 ปัจจุบันเนื่องจากประเทศไทยมีนโยบายการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อใช้และจำหน่าย ทำให้หน่วยงานสาธารณสุขจะต้องทำการเฝ้าระวัง AEFI เพราะเป็นเงื่อนไขข้อหนึ่งของทุกประเทศที่ต้องการจำหน่ายวัคซีน จากยุทธศาสตร์ควบคุมป้องกันไข้หวัดนกและเตรียมความพร้อมรับการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ประเทศไทยเริ่มมีการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ให้บุคลากรกลุ่มเสี่ยงในปี 2549 จากนั้นมีการเพิ่มกลุ่มเป้าหมายการรับวัคซีน โดยในปี 2551 กลุ่มเป้าหมายของการให้วัคซีนประกอบด้วย 2 กลุ่มหลักคือ 1) บุคลากรกลุ่มเสี่ยงตามยุทธศาสตร์ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก และ 2) ผู้สูงอายุ 65 ปี ขึ้นไปที่เป็นโรคเรื้อรัง

ผู้แทนองค์การอนามัยโลกได้ประเมินระบบ AEFI ของไทยในปี 2550 และให้ความเห็นว่า การสอบสวนผู้ป่วย AEFI อาการรุนแรงหรือเสียชีวิตสามารถดำเนินการได้อย่างมีคุณภาพและทันเวลาแต่จำนวนผู้ป่วย AEFI นั้นน้อยกว่าความเป็นจริงชัดเจน

ระบบการเฝ้าระวัง AEFI ที่ผ่านมาเป็นระบบการรับรายงานจากสถานบริการทางสาธารณสุขเป็นหลัก การได้รับรายงาน AEFI น้อยกว่าความเป็นจริงน่าจะเกิดจากเจ้าหน้าที่ไม่เห็นความสำคัญของการรายงาน อาการผู้ป่วยไม่รุนแรง เมื่อเทียบกับภาระงานอื่นๆ เพื่อให้มีนโยบายการผลิตวัคซีนบรรลุผลสำเร็จและเพื่อเป็นการสร้างหลักประกันความปลอดภัยของผู้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาระบบการเฝ้าระวัง AEFI ของวัคซีนไข้หวัดใหญ่

ที่สามารถดำเนินการได้จริงและมีประสิทธิภาพบรรลุดัชนีประสิทธิผลการเฝ้าระวัง AEFI หลังรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป และเป็นโรคเรื้อรังปี 2551

โครงการให้บริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ได้กำหนดกลุ่มเป้าหมาย เป็น บุคคลสัญชาติไทยที่มีเลขบัตรประชาชน 13 หลัก และมีอายุ 65 ปีขึ้นไป และป่วยเป็นโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หอบหืด หัวใจ หลอดเลือดสมอง ไตวาย ผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ระหว่างการได้รับเคมีบำบัด หรือ เบาหวาน มีการกำหนดให้สถานบริการลงข้อมูลผู้ได้รับวัคซีนตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน - 31 กรกฎาคม 2551 ต่อมาได้ขยายเวลาการลงข้อมูลไปจนถึงวันที่ 15 สิงหาคม 2551 จากรายงานสรุปการบริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในปี 2551 โดย กลุ่มงานโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป ณ วันที่ 23 กันยายน 2551 พบว่า มีผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีนทั้งสิ้น 135,056 ราย ร้อยละ 17.46 เป็นเบาหวาน ร้อยละ 14.5 เป็นผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังหรือหอบหืด ร้อยละ 7.6 เป็นโรคหัวใจ

กลุ่มเฝ้าระวังและสอบสวนทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา ได้ศึกษาความเป็นไปได้และความเหมาะสมของรูปแบบและทบทวนข้อมูล AEFI หลังรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกลุ่มผู้สูงอายุ ดังนี้

**วัตถุประสงค์ของการเฝ้าระวัง AEFI หลังรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุ**

1. ตรวจจับ (Detect) ผู้มีอาการรุนแรง เช่น ต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล หรือ เสียชีวิต



2. ประมาณการสัดส่วนผู้มีอาการไม่รุนแรงภายหลังการรับวัคซีนไข้วัดใหญ่

การเฝ้าระวัง AEFI หลังรับวัคซีนไข้วัดใหญ่ในผู้สูงอายุ สามารถแบ่งเป็น 2 ส่วนหลัก คือ

1. ระบบการรายงานและเฝ้าระวัง AEFI พื้นฐาน ซึ่งประกอบด้วย
  - 1.1. การรายงานผู้ป่วย AEFI รุนแรงทันที
  - 1.2. การรายงาน AEFI อาการไม่รุนแรงผ่านระบบรายงาน 506
2. การพัฒนารูปแบบการเฝ้าระวังเพื่อทราบสัดส่วนผู้มีอาการไม่รุนแรง ประกอบด้วย
  - 2.1. การให้ผู้รับวัคซีนไข้วัดใหญ่รายงาน AEFI ผ่านไปรษณียบัตร (Self report)
  - 2.2. การสุ่มสำรวจ AEFI ในผู้สูงอายุ 12 จังหวัด จำนวน 470 คน

#### ผลการดำเนินงาน

##### 1. ผลการเฝ้าระวังในระบบปกติ

สำนักโรคบาดวิทยาได้รับรายงานผู้ป่วย AEFI รุนแรงหลังการรับวัคซีนไข้วัดใหญ่ผ่านระบบการรายงานปกติ จำนวน 2 ราย รายแรกเป็นผู้สูงอายุ 79 ปี จังหวัดพะเยา มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ลิ้นหัวใจรั่ว และหัวใจเต้นผิดปกติ (Atrial fibrillations) ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังรับวัคซีน 3 วัน รายที่สองเป็นบุคลากรทางแพทย์จังหวัดพิษณุโลก มีอาการแพ้วัคซีนรุนแรง (Anaphylaxis) แต่ไม่เสียชีวิต

##### 2. ผลการรายงาน AEFI โดยผู้รับวัคซีนผ่านไปรษณียบัตร (Self report)

สำนักโรคบาดวิทยาได้พิมพ์ไปรษณียบัตร จำนวน 70,000 ฉบับ และส่งตรงไปยังโรงพยาบาลจำนวน 930 แห่ง ตามรายชื่อที่ได้รับจากกลุ่มงานโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป จนถึงวันที่ 30 มกราคม 2552 มีไปรษณียบัตรตอบกลับ 9,812 ฉบับ (14%) จาก 75 จังหวัด ในจำนวนนี้มีอาการหลังรับวัคซีน 3,612 ฉบับ (37%) อาการที่พบมากที่สุดคือปวดเมื่อย (64%) ไข้ต่ำ (37%) บวมแดง (25%) โดยพบว่ากลุ่มอาการ Oculo-respiratory syndromes (ORS) มีรายงานร้อยละ 0.67% อาการอื่นๆ ดังแสดงแผนภูมิที่ 1

##### 3. ผลการสุ่มสำรวจ AEFI ใน 12 จังหวัด

สำนักโรคบาดวิทยาได้คำนวณจำนวนผู้สูงอายุที่ควรติดตาม AEFI โดยใช้สูตร  $n = (Z^2 P(1-P) \times df) / d^2$  และกำหนดค่าตัวแปรต่างๆ ดังนี้  $Z = 1.96$  ค่า  $P$  หรือ ความชุก (prevalence) ของ AEFI หลังรับวัคซีนไข้วัดใหญ่เท่ากับ 37% ค่า  $d$  หรือ accepted error กำหนดให้เท่ากับ 0.15 และ  $df$  หรือ design effect กำหนดให้เท่ากับ 1.5 จะได้ จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 434 คน จากนั้นสุ่มโดยใช้ cluster sampling โดยกำหนดว่าจะเลือก 1 จังหวัดในแต่ละเขตรับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรค (สคร.) ทั้ง 12 เขต เพื่อให้มีการกระจายของผู้สูงอายุมากขึ้นจึงกำหนดให้มีจำนวน cluster มากขึ้น

เป็น 36 cluster ดังนั้นจำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละ cluster เท่ากับ  $434 / 36 = 12.05 = 13$  คน / cluster และกระจายจำนวน cluster ให้กับจังหวัดในเขตสคร.ตามสัดส่วนผู้สูงอายุเป้าหมายในสคร.นั้นๆ ผลการติดตามพบว่าจำนวนผู้สูงอายุที่ติดตามมีทั้งสิ้น 470 คน ในจำนวนนี้ร้อยละ 15.7 ของผู้สูงอายุมีอาการผิดปกติหลังรับวัคซีนไข้วัดใหญ่ โดยร้อยละ 10 มีเพียง 1 อาการ ร้อยละ 1 มีความผิดปกติ 3 อาการ ทั้งนี้ไม่พบความผิดปกติของ ORS รายละเอียดอาการที่พบดังแผนภูมิที่ 2

##### 4. เปรียบเทียบ AEFI ที่ได้จาก Self report และการสุ่มสำรวจ

การเฝ้าระวังด้วย Self report มีสัดส่วนของอาการผิดปกติ และพบรายงานอาการผิดปกติมากกว่าวิธีการสุ่มสำรวจ รายละเอียดเปรียบเทียบความผิดปกติใน 2 วิธีดังแสดงในตาราง

อาการ	จากการสุ่มสำรวจ (%)	จาก Self report (%)
มีอาการผิดปกติ	15.7	36
- ปวดเมื่อย	60.81	63.81
- ไข้ต่ำ	39.19	37.47
- บวมแดง	10.81	24.83
- ผื่น	6.76	6.10
- หายใจลำบาก	6.76	11.16
- ไข้วัดใหญ่	5.41	4.96
- นานสั้น	2.70	7.54
- ไข้	0.00	0.95
- ตาแดง	0.00	3.71

#### วิจารณ์ผล

นโยบายกระทรวงสาธารณสุขและสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจะส่งผลให้จำนวนผู้รับวัคซีนไข้วัดใหญ่มีจำนวนเพิ่มขึ้น การเฝ้าระวัง AEFI หลังรับวัคซีนไข้วัดใหญ่จึงมีความสำคัญใน 2 ลักษณะคือ เพื่อสร้างความมั่นใจให้กับประชาชนว่าวัคซีนที่ได้รับมีความปลอดภัย และหากวัคซีนดังกล่าวสามารถผลิตได้เองภายในประเทศการมีระบบเฝ้าระวัง AEFI ที่เข้มแข็งก็จะสร้างความมั่นใจให้กับต่างประเทศที่จะซื้อวัคซีนของไทย

ผลการดำเนินงานพบว่าสัดส่วน AEFI จาก self report สูงกว่าการสุ่มสำรวจ น่าจะเนื่องจากผู้ที่ไม่มีอาการผิดปกติมีแนวโน้มที่จะไม่ตอบกลับไปรษณียบัตรมากกว่า แต่สัดส่วน AEFI ที่ได้จาก self report ที่สูงถึงร้อยละ 36 นี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่ติดตามบุคลากรการแพทย์ที่รับวัคซีนไข้วัดใหญ่ที่ประเทศญี่ปุ่น ที่รายงานอัตราการเกิดอาการหลังรับวัคซีนร้อยละ 36.5

กลุ่มอาการ ORS มีรายงานว่าเป็น AEFI หลังรับวัคซีนป้องกันไข้วัดใหญ่ นิยาม ORS ของประเทศแคนาดาที่ใช้ในปี 2000-2001 คือ ผู้ป่วยมีอาการตาแดงร่วมกับอาการของระบบทางเดินหายใจ โดยในประเทศแคนาดาได้นิยาม ORS หมายถึง ภาวะตาแดงร่วมกับอาการของระบบทางเดินหายใจ เช่น ไอ หายใจลำบาก แน่น

หน้าอก ร่วมกับอาการบวมของใบหน้า หน้าตาหรือ ริมฝีปากภายใน 2-24 ชั่วโมงหลังรับวัคซีนและอาการหายไปเองใน 48 ชั่วโมง อัตราการเกิด ORS ประมาณ 900 ราย จาก 9.8 ล้านคนหรือเท่ากับ หนึ่งในหมื่นคนที่รับวัคซีนอาจเกิด ORS กลุ่มอายุ 40-59 ปีพบมากที่สุด ร้อยละ 16 จากการสุ่มสำรวจไม่พบผู้ป่วย ORS แม้แต่รายเดียว แต่จากการตอบกลับด้วยไปรษณียบัตรพบว่ามีเพียงร้อยละ 0.67 ซึ่งไม่อาจเปรียบเทียบกับอัตราการเกิด ORS ของนานาชาติเนื่องจากนิยามแตกต่างกันโดย Self report น่าจะมีโอกาสพบผู้ป่วยมากกว่า เนื่องจากไม่มีการกำหนดเงื่อนไขเวลาการเกิดอาการ

ผู้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ในปี 2551 เป็นผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรังคนกลุ่มนี้น่าจะใส่ใจสุขภาพและคุ้นเคยพร้อมให้ความร่วมมือกับเจ้าหน้าที่ในการรายงานด้วยวิธี Self report แต่ผลตอบรับก็มีเพียง 14 % เท่านั้น โดยกลุ่มที่ไม่ตอบรับน่าจะมีการน้อยกว่ากลุ่มที่ตอบไปรษณียบัตร เนื่องจากในไปรษณียบัตรขาดข้อมูลปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการตอบไปรษณียบัตร เช่น ที่อยู่ของผู้ตอบ Self report ความเป็นเมืองหรือชนบท โรคประจำตัว ลักษณะครอบครัวเดี่ยวหรือขยาย ฯลฯ ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์หาความแตกต่างของปัจจัยเหล่านี้ว่าเกี่ยวข้องกับ Self report เพียงใดในปี 2552 มีการขยายให้ครอบคลุมทุกกลุ่มอายุที่มีโรคเรื้อรังซึ่งอาจทำให้อัตราการตอบ Self report แตกต่างไปจากเดิม จากการดำเนินงานเห็นว่าจุดอ่อนของ Self report ที่สำคัญคือไม่สามารถรายงานผู้ป่วยรุนแรงภายใน 24-48 ชม. การรายงานผู้ป่วยรุนแรงยังต้องใช้กลไกเครือข่ายระบบเฝ้าระวังและการเห็นความสำคัญพร้อมร่วมมือดำเนินงานของบุคลากรทางการแพทย์ในสถานพยาบาลต่างๆ

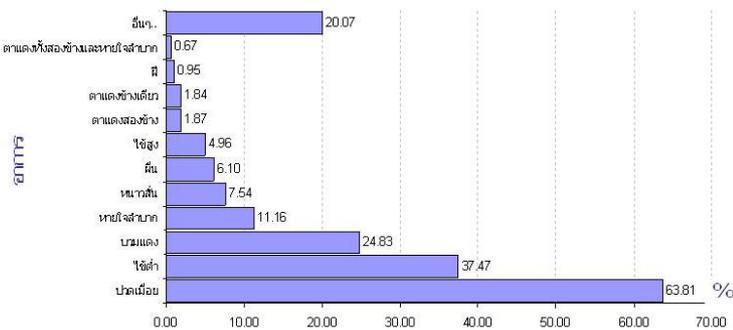
**ข้อเสนอแนะ**

1. การเฝ้าระวัง AEFI วัคซีนไขหวัดใหญ่ควรต้องดำเนินการครอบคลุมของการให้บริการเพราะส่วนประกอบของวัคซีนมีการเปลี่ยนแปลงและน่าจะก่อให้เกิด AEFI ที่แตกต่างกันไป
2. การสร้างความเข้าใจเพื่อให้เกิดความตระหนักและร่วมมือในการดำเนินงาน AEFI ในเครือข่ายการรายงานและบุคลากรทางการแพทย์มีความจำเป็นอย่างยิ่ง
3. หากต้องการทราบอุบัติการณ์ของ AEFI ที่ไม่รุนแรง ระบบการเฝ้าระวังโดยการให้ตอบไปรษณียบัตรน่าจะเป็นประโยชน์ เพราะใช้บุคลากรในการดำเนินงานน้อยกว่าการสำรวจ แต่การเปรียบเทียบต้นทุนในการดำเนินงานอย่างเป็นระบบจะช่วยในการตัดสินใจกำหนดรูปแบบที่เหมาะสมในอนาคต

**เอกสารอ้างอิง**

- <sup>1</sup> WHO Assessment of the national regulatory authority review of vaccines regulation Thailand 27 Nov - 01 Dec 2006 [unpublished confidential final report]
- <sup>2</sup> Kara A Devrim I Celik T et al. Influenza vaccine adverse event and effect on acceptability in pediatric residents. Jpn J Infect Dis. 2007 Nov;60(6):387-8
- <sup>3</sup> Danuta M. Skowronski, Gaston De Serres, David Scheifele et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Rate of Recurrence of Oculorespiratory Syndrome Following Influenza Vaccination among Persons Previously Affected. CID 2003;37 (15 October) 1059-1066

**แผนภูมิที่ 1 :** สัดส่วน AEFI หลังรับวัคซีนไขหวัดใหญ่จากการตอบกลับไปรษณียบัตร (Self report)



**แผนภูมิที่ 2 :** สัดส่วน AEFI หลังรับวัคซีนไขหวัดใหญ่จากการสุ่มสำรวจ 12 จังหวัด

