รายงานฉบับสมบูรณ์

การศึกษาประสิทธิผลและความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้าในจังหวัดนำร่อง (เพชรบูรณ์และสุโขทัย)

Effectiveness and Cost-effectiveness of Rotavirus Vaccine in Pilot Provinces (Petchaboon and Sukhothai)

รายชื่อผู้วิจัยหลักและที่ปรึกษา

ผู้วิจัยหลัก

แพทย์หญิงปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ	สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค
แพทย์หญิงสุชาดา เจียมศิริ	สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค
นางสุมนา ตันติไวทยพันธุ์	สาธารณสุขจังหวัดสุโขทัย
ดร.วิระวรรณ ถิ่นยืนยง	สาธารณสุขจังหวัดเพชรบูรณ์
นางสาวสมจิตรบุญชัยยะ	สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่9พิษณุโลก
เภสัชกรหญิงอรวิภา โรจนาธิโมกข์	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ที่ปรึกษา

นายแพทย์ศุภชัย ฤกษ์งาม	กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
รศ.ดร.อาทร ริ้วไพบูลย์	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
นายแพทย์ศักดิ์ชัย ไชยมหาพฤกษ์	สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก
นายแพทย์ชิโนรส ลี้สวัสดิ์	สาธารณสุขจังหวัดสุโขทัย
นายแพทย์พิเชฐ บัญญัติ	สาธารณสุขจังหวัดเพชรบูรณ์
นายรติกร กัณฑะพงศ์	สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ความเป็นมา

เชื้อไวรัสโรต้าเป็นสาเหตุสำคัญของการป่วยด้วยอาการท้องเสียรุนแรงในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีในประเทศไทย คาดประมาณว่าในแต่ละปีเป็นสาเหตุให้เด็กต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มากถึง 56,000 ครั้ง การให้วัคซีนเพื่อสร้างเสริมภูมิคุ้มกันต่อโรคเป็นวิธีการป้องกันโรคที่มีประสิทธิผลสูงสุด อย่างไรก็ตาม การศึกษาในต่างประเทศพบว่าประสิทธิผลของวัคซีนมีความแตกต่างระหว่างประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศกาลังพัฒนา การศึกษาในเวียดนามและบังคลาเทศ พบวัคซีนมีประสิทธิผลเพียงร้อยละ 64 และ 43 เมื่อคณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคได้พิจารณาข้อมูลสาหรับประเทศไทยเมื่อเดือนมิถุนายน 2553 ได้มีมติว่าวัคซีนไวรัสโรต้ามีแนวโน้มเป็นวัคซีนที่มีประโยชน์แก่เด็กไทย กรมควบคุมโรคด้วยได้ควรนาร่องการใช้เพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความคุ้มค่าของวัคซีนเมื่อใช้จริงในพื้นที่

วิธีการศึกษา

วิธีการศึกษาหลักเป็นแบบ observational cohort study เพื่อหาประสิทธิผลวัคซีนไวรัสโรต้า โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเด็กที่ได้รับวัคซีนในจังหวัดสุโขทัย และกลุ่มเด็กที่ไม่ได้รับวัคซีนในจังหวัดเพชรบูรณ์ และมีการเก็บข้อมูลด้านต้นทุนค่าใช้จ่ายต่างๆ ประกอบ เพื่อประเมินความคุ้มค่าของวัคซีน ในรูปแบบการประเมินต้นทุนประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis) ทั้งนี้มีอาสาสมัครสองลักษณะในการศึกษานี้ คือ 1) อาสาสมัครที่คลินิกบริการวัคซีน ซึ่งจะเข้าสู่โครงการเมื่อมารับวัคซีนรอบอายุ 2 เดือน และได้รับติดตามจนอายุครบ 18 เดือน ได้รับการสัมภาษณ์ที่อายุ 2, 4, 6, 13 และ 18 เดือน เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลการเจ็บป่วยด้วยอาการท้องเสียทุกกรณี อาการข้างเคียงหลังได้รับวัคซีน และค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้อง และ 2)อาสาสมัครที่หอผู้ป่วยใน ซึ่งจะเข้าสู่โครงการเมื่อป่วยด้วยอาการท้องเสียในช่วงอายุ 2-60 เดือน อาสาสมัครจะได้รับการตรวจหาเชื้อไวรัสโรต้า สัมภาษณ์อาการเจ็บป่วย และค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้อาสาสมัครในกลุ่มที่สองบางรายจะเป็นกลุ่มอาสาสมัครกลุ่มที่หนึ่งด้วย การวิเคราะห์ประสิทธิผลหลัก คือ การเปรียบเทียบอัตราการป่วยด้วยโรคไวรัสโรต้าที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลระหว่างเด็กในสองจังหวัด ส่วนการประเมินต้นทุนประสิทธิผลจะใช้ค่าประสิทธิผลและค่าใช้จ่ายที่ได้จากการศึกษา ร่วมกับค่าคาดประมาณอัตราการป่วยในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี โดยประเมินทั้งในมุมมองของผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคม และคำนวณเป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost effectiveness ratio; ICER)

ผลการศึกษา

ในการศึกษานี้มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการและได้รับการติดตามในระหว่างอายุ 2-18 เดือนจานวน 2,893 คนในสุโขทัย และ 1,937 คนในเพชรบูรณ์ อัตรา loss follow up ก่อนสิ้นสุดการติดตามต่ากว่าร้อยละ 10 ในทั้งสองจังหวัด อาสาสมัครในสุโขทัยได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่ 1 ร้อยละ 100 และครั้งที่สองร้อยละ 96.5 พบอุบัติการณ์โรคท้องเสียโดยรวม (total diarrhea) เท่ากับ 34.9 ต่อ 100 person-year (หรือเท่ากับ 0.35 ครั้งต่อคนต่อปี) โดยเพชรบูรณ์มีอุบัติการณ์ของโรคสูงกว่าเล็กน้อย (38.6 และ 32.4) แต่อุบัติการณ์การป่วยด้วยเชื้อไวรัสโรต้าที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD rota) ในสุโขทัยเท่ากับ 0.3 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์เท่ากับ 2.2 ต่อ 100 person-year คานวณประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการป่วยด้วยเชื้อไวรัสโรต้าที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD rota) เท่ากับ ร้อยละ 88 (95%CI 76 – 94) และวัคซีนมีประสิทธิผลต่อเชื้อไวรัสโรต้า genotype ต่างๆ ใกล้เคียงกัน ดังนี้ genotype 1 เท่ากับ ร้อยละ 86 (95%CI 68-94), genotype 2 เท่ากับร้อยละ 94 (95%CI 53-99) และgenotype 8 เท่ากับร้อยละ 89 (95%CI 53-98) การเฝ้าระวังการป่วยที่หอผู้ป่วยในพบว่าอัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าจนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอยู่ในเกณฑ์ต่ำ คือต่ำกว่าร้อยละ 2 ต่อปี โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้ร้อยละ 45.6 อายุต่ำกว่า 2 ปี การศึกษาความคุ้มค่าพบว่าด้วยราคาวัคซีนในปัจจุบัน (399 บาท) ในมุมมองของสังคม การมีปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นหนึ่งปีต้องแลกกับต้นทุน 45,798 บาท และในมุมมองของผู้ให้บริการ การมีปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นหนึ่งปีต้องแลกกับต้นทุน 129,622 บาท โดยอุบัติการณ์ของการนอนโรงพยาบาลมีผลต่ออัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากที่สุด

ข้อเสนอแนะ

วัคซีนไวรัสโรต้ามีประสิทธิผลสูง และมีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จึงควรนามาใช้ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ แต่วัคซีนยังคงมีราคาแพงจึงอาจก่อให้เกิดภาระทางงบประมาณสูง ควรให้ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องได้พิจารณาต่อรองราคา เพื่อใช้ได้ราคาที่คุ้มค่าที่สุด

สารบัญ

	หน้า
• ความเป็นมา	8
• วัตถุประสงค์	10
• วิธีการศึกษา	11
- การศึกษาส่วนที่หนึ่งประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้า-	12
o สถานที่และระยะเวลาศึกษาวิจัย	12
o ประชากรศึกษาและอาสาสมัคร	12
o การเก็บข้อมูล	15
o การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	20
o การวิเคราะห์ข้อมูล	21
- การศึกษาส่วนที่สอง–ความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้า	22
o ประชากรและสถานที่ศึกษา	22
o ทางเลือกที่เปรียบเทียบ	23
o มุมมองการศึกษา	23
o กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง	23
o อัตราการปรับลด	23
o รูปแบบจำลอง	24
o ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	25
o การวิเคราะห์ข้อมูล	28
• ผลการศึกษา	30
- การศึกษาส่วนที่หนึ่งประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้า-	30
o อาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง	30
ข้อมูลทั่วไป	30
□ การติดตามอาสาสมัคร	32
□ การป่วยด้วยโรคท้องเสียของอาสาสมัคร	32
□ ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรค	37

o อาสาสมัครประเภทที่สอง(IPD cases)	41
☐ อาสาสมัครทั้งหมด	41
☐ อาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้า	42
☐ Genotype ของไวรัสโรต้า	43
- การศึกษาส่วนที่สอง–ความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้า	44
☐ ผลการวิเคราะห์ต้นทุน	44
☐ การคำนวณอุบัติการณ์ของโรค	46
☐ ประสิทธิผลของวัคซีนและความครอบคลุม	48
☐ ค่าอรรถประโยชน์	49
☐ ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่า	49
☐ ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร	50
☐ ผลกระทบด้านงบประมาณ	51
• อภิปรายผล	52
• กิตติกรรมประกาศ	58
• ตารางประกอบ	59
• แผนภูมิประกอบ	80
• เอกสารอ้างอิง	95

ความเป็นมา

การติดเชื้อไวรัสโรต้า (rotavirus) เป็นสาเหตุของอาการป่วยและเสียชีวิตจากอาการท้องเสียรุนแรงในเด็กที่พบบ่อยที่สุด จากการประมาณการณ์ขององค์การอนามัยโลกพบว่าเชื้อไวรัสโรต้านั้นเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีด้วยอาการท้องเสียรุนแรงมากถึงปีละกว่า 500,000 รายทั่วโลก[1] ในประเทศไทยโรต้าไวรัสเป็นสาเหตุของเด็กที่มีอาการท้องเสียรุนแรงจนต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล มากถึงปีละ 56,000 ครั้ง[2] การติดเชื้อไวรัสโรต้านั้นสามารถติดต่อผ่านการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนหรือสัมผัสพื้นผิวที่มีเชื้อไวรัสดังกล่าว อาการแสดงของการติดเชื้อได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ต่ำๆ และท้องเสีย หากมีอาการท้องเสียรุนแรงจะทาให้เกิดการเสียน้าและทาให้เสียชีวิตได้ โดยทั่วไปเด็กสามารถติดเชื้อไวรัสโรต้าได้หลายครั้งและการติดเชื้อแต่ละครั้งจะก่อให้เกิดภูมิคุ้มกัน ซึ่งทาให้อาการท้องเสียจากการติดเชื้อไวรัสโรต้าในครั้งหลังรุนแรงน้อยลง ส่วนการติดเชื้อไวรัสโรต้าในผู้ใหญ่แทบจะไม่ก่อให้เกิดอาการแต่ยังคงสามารถแพร่กระจายโรคได้[3] ในประเทศไทย ผู้ป่วยท้องเสียจากไวรัสโรต้าพบได้บ่อยที่สุดช่วงอากาศหนาวเย็น คือในเดือนตุลาคม-กุมภาพันธ์[4] จากการศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคท้องเสียจากไวรัสโรต้าในปี 2546 พบว่า 43% ของเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ที่มีอาการท้องเสียจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และ 12.2% ของเด็กที่มีอาการท้องเสียทั้งหมดเกิดจากการติดเชื้อไวรัสชนิดดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่าไวรัสโรต้าสายพันธุ์ย่อยที่เป็นสาเหตุของอาการอุจจาระร่วงในเด็ก ได้แก่ สายพันธุ์ย่อย G9 (54.8%), G2 (17.2%), G4 (5.3%), G1 (0.8%) และ G3 (0.1%)[2] อย่างไรก็ดี สายพันธุ์ของไวรัสโรต้าที่ตรวจพบในแต่ละพื้นที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา[5] การรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโรต้านั้นไม่มีการรักษาจาเพาะแต่จะเน้นการให้สารน้าอย่างเพียงพอเพื่อป้องกันภาวะขาดน้าที่อาจทาให้เสียชีวิตได้ การป้องกันการติดเชื้อไวรัสโรต้าด้วยการปรับปรุงสุขอนามัยเพียงอย่างเดียวนั้นไม่ยังเพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อ[6] วิธีการป้องกันที่มีประสิทธิผลสูงสุดในปัจจุบันคือการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคโดยการให้วัคซีน

วัคซีนไวรัสโรต้าเป็นวัคซีนเชื้อเป็นที่ให้ทางการกิน ปัจจุบันมีสองชนิดคือ ชนิดสายพันธุ์เดียว (monovalent) หรือ Rotarix ที่ประกอบด้วยสายพันธุ์ย่อย G1 ซึ่งให้ในเด็กอายุ 2 เดือนและ 4 เดือน[7] และชนิดห้าสายพันธุ์(pentavalent) หรือ Rotateq ประกอบด้วยวัคซีนสายพันธุ์ย่อย G1, G2, G3, G4 และ P1[8] ซึ่งให้ในเด็กอายุ 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน[8] วัคซีนแต่ละชนิดสามารถป้องกันการติดเชื้อข้ามสายพันธุ์ซึ่งจะช่วยลดการก่อโรคท้องเสียรุนแรงได้[9] วัคซีนไวรัสโรต้านี้ถูกรวมอยู่ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในหลายประเทศ อีกทั้งในปี 2552 องค์การอนามัยโลกได้แนะนาให้บรรจุวัคซีนไวรัสโรต้าในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของทุกประเทศ[10] อย่างไรก็ดีประสิทธิผลของวัคซีนในแต่ประเทศมีความแตกต่างกัน เช่น จากการทดสอบประสิทธิผลของวัคซีนพบว่า วัคซีนชนิดสายพันธุ์เดียวมีประสิทธิผลป้องกันท้องเสียรุนแรงจากไวรัสโรต้าในประเทศเขตยุโรปได้ 96%[11] แต่ประเทศในละตินอเมริกาป้องกันได้ 83%[12] ประเทศแอฟริกาใต้ป้องกันได้ 72%[13] และในประเทศ

มาลาวีป้องกันได้ 49%[13] ส่วนวัคซีนชนิดห้าสายพันธุ์สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสโรต้าอย่างรุนแรงในอเมริกาได้ 98%[14] แต่มีประสิทธิผลลดลงเหลือ 64% ในประเทศเวียดนาม[15] 43% ในบังคลาเทศ[15] และ 46% ในนิคารากัว[16] ซึ่งจะเห็นได้ว่าประสิทธิผลมีความแตกต่างระหว่างประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศกาลังพัฒนา ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงสนับสนุนให้มีการทดสอบประสิทธิผลของวัคซีนในแต่ละประเทศ อีกทั้งการวิเคราะห์ความคุ้มค่าในอดีตก็มีแต่การดาเนินการโดยใช้แบบจาลองที่ใช้ข้อมูลผลของวัคซีนและต้นทุนจากแหล่งต่างๆมาผสมกัน ซึ่งเป็นข้อด้อยของการศึกษา

การนำวัคซีนไวรัสโรต้าเข้ามาใช้ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันของประเทศนั้น จาเป็นต้องดาเนินการตามกระบวนการนาวัคซีนใหม่เข้ามาใช้ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ คือเมื่อคณะอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคได้พิจารณาในเบื้องต้น จากผลการทบทวนภาระโรคในประเทศ ข้อมูลประสิทธิผลของวัคซีนในนานาประเทศ และข้อมูลด้านความคุ้มค่าเบื้องต้น (ซึ่งจัดทาโดยใช้ข้อมูลจากหลายแหล่งมาผสมกัน) และมีมติในเบื้องต้นเมื่อเดือนมิถุนายน 2553 ว่าวัคซีนไวรัสโรต้าเป็นวัคซีนที่ควรนามาใช้ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค กรมควบคุมโรคซึ่งเป็นผู้รับผิดชอบแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค มีหน้าที่ต้องนาร่องบริการในพื้นที่จากัด (เริ่มดาเนินการตั้งแต่เดือนตุลาคม 2554 ที่จังหวัดสุโขทัย) เพื่อตรวจสอบความเป็นไปได้ของการบริหารจัดการ การยอมรับของเจ้าหน้าที่และประชาชน ปัญหาผลข้างเคียง และทาการศึกษาเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลและความคุ้มค่าของวัคซีนเมื่อใช้จริงในพื้นที่ เมื่อทราบผลการนาร่องและการศึกษาวิจัยแล้ว กรมควบคุมโรคมีหน้าที่นาเสนอผลให้คณะอนุกรรมการฯ ทราบ หากคณะอนุกรรมการฯ พิจารณาแล้วยืนยันเห็นควรให้นาวัคซีนมาใช้ในแผนงานฯ จึงเสนอเรื่องไปยังสานักงานหลักประกันสุขภาพเพื่อพิจารณาจัดสรรงบประมาณและจัดซื้อวัคซีนมาให้บริการแก่เด็กทั่วประเทศ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาประสิทธิผล(Effectiveness) และความคุ้มค่า(Cost-Effectiveness Analysis) ของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้าในประเทศไทย

วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาประสิทธิผล(Effectiveness) ของวัคซีนไวรัสโรต้า ในการป้ องกันการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้าแยกตามความรุนแรง
- เพื่อศึกษาประสิทธิผล(Effectiveness) ของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป องกันการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียโดยรวมในประเทศไทย
- เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากไวรัสโรต้า และท้องเสียจากสาเหตุอื่นในเด็กอายุ18-60 เดือนซึ่งเป็นกลุ่มที่เกิดก่อนโครงการนำร่องและไม่ได้รับวัคซีน ระหว่างพื้นที่ศึกษาและพื้นที่เปรียบเทียบ
- เพื่อศึกษาประสิทธิผล(Effectiveness) และความคุ้มค่า(Cost-Effectiveness Analysis) ของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการป่วยจากอาการท้องเสียโดยรวมในประเทศไทย

วิธีการศึกษา

โครงการนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข Ref.no.10/2555

ลักษณะการศึกษา

วิธีการศึกษาหลักเป็นแบบ observational cohort study เพื่อหาประสิทธิผลวัคซีนไวรัสโรต้า โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเด็กที่ได้รับวัคซีน และไม่ได้รับวัคซีน และมีการเก็บข้อมูลด้านต้นทุนประกอบเพื่อประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนในรูปแบบการประเมินต้นทุนประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis)

การศึกษาส่วนที่หนึ่ง–ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้า

สถานที่ศึกษาวิจัย และระยะเวลาศึกษาวิจัย

สถานที่ศึกษาได้แก่ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล (รวมทั้งคลินิกเทศบาล) ในจังหวัดสุโขทัยซึ่งเป็นจังหวัดนาร่องบริการวัคซีนไวรัสโรต้า และอำเภอเมือง อำเภอหล่มสักและอำเภอหนองไผ่ในจังหวัดเพชรบูรณ์ซึ่งไม่ได้อยู่ในโครงการนาร่องบริการ โดยทั้งนี้พื้นที่ทั้งสองมีความคล้ายคลึงกันดังต่อไปนี้

1. เป็นพื้นที่มีรายงานประชากรเกิดใหม่ในปี 2553 ใกล้เคียงกัน คือจังหวัดสุโขทัยมีรายงานประชากรเกิดใหม่ทั้งจังหวัด 5,341 คน ส่วนสามอำเภอข้างต้นของจังหวัดเพชรบูรณ์มีรายงานประชากรเกิดใหม่ 5,029 คน
2. เป็นพื้นที่ราบ มีการคมนาคมสะดวก และการบริการสาธารณสุขหลักคือระบบสาธารณสุขของรัฐ ได้แก่ โรงพยาบาลจังหวัด โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล
3. อัตราผู้ป่วยในด้วยโรคอุจจาระร่วงในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ใกล้เคียงกัน โดยมีรายละเอียดดังนี้

พื้นที่ศึกษา	2551	2552	2553
สุโขทัย	3803.20	4287.61	3715.51
เพชรบูรณ์(เมือง หล่มสัก หนองไผ่)	4167.23	4538.97	4054.95

หมายเหตุ: เพชรบูรณ์เป็นจังหวัดเดียวที่อัตราผู้ป่วยในด้วยโรคอุจจาระร่วงในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ใกล้เคียงกับสุโขทัยทั้ง 3 ปี

โครงการนี้มีระยะเวลาศึกษา 36 เดือนเริ่มในเดือนกันยายนพ.ศ. 2555

ประชากรศึกษา

เด็กไทยซึ่งเกิดและอาศัยอยู่ในจังหวัดสุโขทัยและอำเภอเมืองหล่มสักและอำเภอหนองไผ่ในจังหวัดเพชรบูรณ์

อาสาสมัครอาสาสมัครในการศึกษาครั้งนี้แบ่งเป็น 2 ประเภท

อาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง (cohort group) ได้แก่ เด็กอายุ8-15 สัปดาห์ซึ่งมารับวัคซีนที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคอาสาสมัครเหล่านี้ จะได้รับการติดตามการอยู่อาศัยจริงในพื้นที่และการป่วยด้วยอาการท้องเสียจนถึงอายุ18เดือนอาสาสมัครประเภทนีจะเป็นประชากรสำคัญในการวิเคราะห์หาอัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียเปรียบเทียบระหว่างจังหวัดสุโขทัยและจังหวัดเพชรบูรณ์ อาสาสมัครในจังหวัดสุโขทัยนี้ซึ่งเป็นพื้นที่นำร่องวัคซีนไวรัสโรต้า จะได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าชนิด monovalent ตามแผนงานบริการวัคซีนปกติของจังหวัด

ส่วนอาสาสมัครในจังหวัดเพชรบูรณ์ซึ่งตามแผนงานบริการวัคซีนปกติของจังหวัดไม่มีการให้บริการวัคซีนไวรัสโรต้าจะเป็นกลุ่มเปรียบเทียบเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครประเภทนี้คือ

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

กลุ่มที่ได้รับวัคซีนmonovalent	**กลุ่มเปรียบเทียบ**
1. เด็กชาย/หญิง สัญชาติไทย อายุ8– 15 สัปดาห์ 2. ตั้งใจอยู่อาศัยในจังหวัดสุโขทัยจนอายุครบ18เดือน 3. ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าmonovalent อย่างน้อย 1 โด๊ส	1. เด็กชาย/หญิง สัญชาติไทย อายุ 8– 15 สัปดาห์ 2. ตั้งใจใจอยู่อาศัยในจังหวัดเพชรบูรณ์ จนอายุครบ18 เดือน 3. ไม่เคยได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า

ทั้งนี้ผู้ปกครองต้องสามารถสื่อสารภาษาไทยได้ และลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย เกณฑ์แยกอาสาสมัครประเภทนี้ออกจากโครงการ (exclusion criteria) ได้แก่ การมีโรคประจำตัว คือ โรคลำไส้และระบบทางเดินอาหาร โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิ หรือมีโรคประจำตัวซึ่งคาดว่าต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ส่วนเกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษา (discontinuation criteria) ได้แก่ เมื่อติดตามไม่ได้ ย้ายออกจากพื้นที่ศึกษาอย่างถาวร ผู้ปกครองติดต่อกับผู้เลี้ยงเด็กน้อยกว่าสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ประวัติการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าไม่แน่ชัด หรือผู้ปกครองขอออกจากการศึกษา

ขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างสาหรับอาสาสมัครประเภทนี้ คำนวณตามสูตรแบบ cohort study โดยใช้โปรแกรม epiinfo 3.5.4 ในการคำนวณ เพื่อให้สามารถทราบประสิทธิผลของวัคซีน โดยเปรียบเทียบอัตราการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้าในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน กำหนดตัวแปรในการคำนวณดังนี้

- two-sided significance level (alpha) = 0.05
- study power = ร้อยละ 80
- อัตราการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้าในกลุ่มเปรียบเทียบเท่ากับร้อยละ 1.2 [(2)]

- ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าแต่ละชนิดเมื่อบริหารครบโด๊สเท่ากับร้อยละ 71 [(11)]
- อัตราส่วนกลุ่มที่ได้รับวัคซีนต่อกลุ่มเปรียบเทียบ1:1

โดยใช้สูตรคำนวณดังนี้

$$\delta = |P_2 - P_1|,\ \bar{P} = \frac{P_1 + rP_2}{r+1} \text{ and } \bar{Q} = 1 - \bar{P}$$

$$m = \frac{m'}{4}\left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{rm'\delta}}\right]^2$$

$$\text{where } m' = \frac{\left[z_\alpha \sqrt{(r+1)\bar{P}\bar{Q}} + z_\beta \sqrt{(rP_1Q_1 + P_2Q_2)}\right]^2}{r\delta^2}$$

โดยกำหนดให้

Variables	Descriptions
A	Significance level
1-β	Power of the test
P_1	Success proportion in arm 1
P_2	Success proportion in arm 2
R	Ratio of arm 2 to arm 1
M	Sample size for each arm

จะได้จำนวนตัวอย่างของอาสาสมัครแต่ละกลุ่มได้เท่ากับ 1,887 คน เมื่อปรับจานวนเพื่อชดเชยกรณีกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา ติดตามไม่ได้ และผู้ป่วยในที่ไม่ยินดีเข้าร่วมการศึกษา อีกร้อยละ 30 ทำให้ได้จำนวนอาสาสมัครแต่ละกลุ่มเท่ากับ 2,696 คน

** ประสิทธิผลของวัคซีนต่อการป่วยอย่างรุนแรงจากเชื้อไวรัสโรต้าขึ้นกับสายพันธุ์ที่ระบาดอยู่ในระหว่าง 71-93 ผู้วิจัยจึงเลือกประสิทธิผลที่ต่ำที่สุดในการคำนวณขนาดตัวอย่าง*

อาสาสมัครประเภทที่สอง (IPD case) ได้แก่ เด็กอายุ 2- 60 เดือน ในพื้นที่ศึกษาซึ่งเจ็บป่วยด้วยอาการท้องเสียเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลในพื้นที่ศึกษา ซึ่งอาสาสมัครในกลุ่มนี้อาจเป็นอาสาสมัครในประเภทที่หนึ่งอยู่ด้วยแล้ว เมื่อเข้าร่วมโครงการอาสาสมัครจะได้รับการตรวจหาเชื้อไวรัสโรต้าใน

การเจ็บป่วยครั้งนั้นๆ ทั้งนี้เด็กบางรายอาจเป็นอาสาสมัครประเภทที่สองซ้ำได้หลายครั้ง (ตามจำนวนการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสีย) โดยการเก็บข้อมูลในอาสาสมัครประเภทที่สองนี้ จะดำเนินการตั้งแต่เริ่มโครงการจนสิ้นสุดโครงการ (จนอาสาสมัครประเภทที่หนึ่งอายุครบ 18 เดือนแล้วทุกคน) ไม่มีการคำนวณขนาดตัวอย่างของอาสาสมัครประเภทนี้

ทั้งนี้ผู้ปกครองต้องสามารถสื่อสารภาษาไทยได้ และลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย เกณฑ์ exclusion เป็นเช่นเดียวกับอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง และจะให้อาสาสมัครประเภทนี้เลิกจากศึกษา เมื่อผู้ปกครองขอออกจากศึกษา

นิยามผู้ป่วยท้องเสีย หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเหลวอย่างน้อย 3 ครั้งในหนึ่งวัน และ/หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเป็นน้ำอย่างน้อยหนึ่งครั้ง หรือผู้ป่วยที่แพทย์ให้การวินิจฉัยว่าท้องเสีย (อาจวินิจฉัย diarrhea, acute gastroenteritis, shigellosis, salmonellosis, cholera เป็นต้น แต่ไม่นับรวม food poisoning)

การเก็บข้อมูล

ส่วนที่ 1 สำหรับอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง (cohort group)

การเก็บข้อมูลจะเริ่มเมื่อผู้ปกครองเด็กได้รับการเชิญชวนเข้าร่วมโครงการ เมื่อนำเด็กมารับวัคซีนที่สถานบริการตามกำหนดอายุ 2 เดือน เจ้าหน้าที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคที่เด็กมารับวัคซีนจะเป็นผู้ตรวจสอบข้อมูลเบื้องต้น หากเด็กเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) และไม่มีเกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria) เจ้าหน้าที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคจะชี้แจงให้ผู้ปกครองอาสาสมัครทราบถึง วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการศึกษา ความเสี่ยง อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมถึงอธิบายให้ผู้ปกครองอาสาสมัครทราบว่าข้อมูลของอาสาสมัครจะถูกเก็บไว้เป็นความลับที่กรมควบคุมโรค ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้วิจัยหลัก หากผู้ปกครองอาสาสมัครยินยอมให้อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ ผู้ปกครองอาสาสมัครจะลงนามในใบยินยอมด้วยความสมัครใจการศึกษาประสิทธิผลและความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้าในจังหวัดนำร่อง (เพชรบูรณ์และสุโขทัย) การคัดเลือกเด็กเข้าร่วมการศึกษาจะดาเนินการต่อเนื่องจนครบจานวนในแต่ละกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ

เมื่ออาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา เจ้าหน้าที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคจะสัมภาษณ์ผู้ปกครองและกรอกข้อมูลในแบบบันทึกหมายเลข 1 (ส่วนที่ 1) และลงประวัติการได้รับวัคซีนตามสมุดสุขภาพเด็กหรือข้อมูลที่บันทึกไว้ที่สถานบริการ หลังจากนั้น เจ้าหน้าที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค จะติดตามสัมภาษณ์ผู้ปกครองอาสาสมัครแต่ละรายอีก เมื่ออาสาสมัครมารับวัคซีนเมื่ออายุ 4 เดือน (ส่วนที่ 2) 6 เดือน (ส่วนที่ 3) 9 เดือน (ส่วนที่ 4) และ 18 เดือน (ส่วนที่ 6) และลงประวัติการได้รับวัคซีนเพิ่มเติม รวมทั้งสัมภาษณ์ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

กับค่ารักษาพยาบาลต่างๆ หากพบว่าอาสาสมัครเจ็บป่ วย คือ กรณีพบว่าอาสาสมัครมีอาการข้างเคียงหลังได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าให้บันทึกค่ารักษาพยาบาลในแบบต้นทุน 1 และกรณีที่พบว่าอาสาสมัครมีประวัติท้องเสียระหว่างเข้าร่วมการศึกษาบันทึกค่ารักษาพยาบาลในแบบต้นทุน 5 ส่วนกรณีอาสาสมัครมีการเจ็บป่วยซึ่งได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล หรือสถานีอนามัย ให้เจ้าหน้าที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแจ้งผู้ช่วยวิจัยข้อมูลค่ารักษาพยาบาลในส่วนของรัฐเพิ่มเติม(แบบต้นทุน2)

หากกรณีอาสาสมัครไม่ได้มารับวัคซีนตามนัด เจ้าหน้าที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มโรคจะติดตามในเบื้องต้น ตามระบบการติดตามเด็กมารับวัคซีนของสถานบริการ หากยังติดตามไม่ได้ผู้ช่วยวิจัยจะติดตามซ้ำอีก หากไม่สามารถติดต่อได้ให้ถือว่าอาสาสมัครออกจากการศึกษา

เมื่ออาสาสมัครอายุครบ13 เดือน (ช่วงเวลาระหว่างการสัมภาษณ์ส่วนที่ 4 และ ส่วนที่ 6) ซึ่งเป็นช่วงที่อาสาสมัครไม่มีกำหนดรับบริการวัคซีน ผู้ช่วยวิจัยจะได้ติดตามสัมภาษณ์ผู้ปกครองทางโทรศัพท์หรือตามความเหมาะสมโดยไม่จำเป็นต้องพบตัวอาสาสมัคร แล้วลงข้อมูลในแบบบันทึกส่วนที่ 5

<u>แบบบันทึกสำหรับอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง</u>

1. ***แบบบันทึกข้อมูลหลัก***

- ส่วนที่1 ประกอบด้วย ตัวแปรด้านประชากร ได้แก่ ประวัติการคลอด จำนวนผู้อาศัยภายในบ้าน รายได้ของครอบครัวต่อปี การศึกษาของมารดา และการได้รับนมแม่

- ส่วนที่2– 3 ประกอบด้วย การโยกย้ายออกจากจังหวัดของอาสาสมัคร การเจ็บป่วยด้วยอาการท้องเสีย อาการข้างเคียงภายหลังการได้รับวัคซีนครั้งที่ผ่านมา การรับวัคซีนเพิ่มเติม การเข้าสถาน รับเลี้ยงเด็ก การได้รับนมแม่

- ส่วนที่4- 6 ประกอบด้วย การโยกย้ายออกจากจังหวัดของอาสาสมัคร การเจ็บป่วยด้วยอาการท้องเสีย การรับวัคซีนเพิ่มเติม การเข้าสถานรับลี้ยงเด็ก การได้รับนมแม่

2. ***แบบบันทึกข้อมูลต้นทุนค่าใช้จ่าย***

- แบบบันทึกต้นทุนการเจ็บป่วยจากอาการข้างเคียงภายหลังการได้รับวัคซีน (แบบต้นทุน 1) ประกอบด้วย ชนิดของอาการข้างเคียง วันเริ่มป่วย ระยะเวลาป่วย การรักษา และค่าใช้จ่ายในการรักษาที่ผู้ปกครองเป็นผู้จ่าย (ค่ารักษา ค่าเดินทาง ค่าอาหาร/ที่พัก และอื่นๆ)

- แบบบันทึกต้นทุนค่าใช้จ่ายของผู้ปกครอง เมื่ออาสาสมัครมีอาการท้องเสีย (แบบต้นทุน 5) ประกอบด้วย รายละเอียดอาการท้องเสีย วันเริ่มป่วย ระยะเวลาป่วย การรักษา และค่าใช้จ่ายในการรักษาที่ผู้ปกครองเป็นผู้จ่าย (ค่ารักษา ค่าเดินทาง ค่าอาหาร/ที่พัก และอื่นๆ)
- แบบบันทึกต้นทุนค่าใช้จ่ายของสถานบริการ เมื่ออาสาสมัครมีอาการท้องเสีย (แบบต้นทุน 2) ประกอบด้วย วันรักษา วันจำหน่าย (กรณีผู้ป่วยใน) ค่ายา อุปกรณ์ทางการแพทย์ ซึ่งเป็นรายละเอียดตามฐานข้อมูลการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ที่จัดเก็บในระบบอิเล็คทรอนิคส์ของโรงพยาบาล หรือจากแบบบันทึกผู้มารับบริการ (OPD card) ของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล

ส่วนที่2 สำหรับอาสาสมัครประเภทที่สอง (IPD case)

การดำเนินงานมีลักษณะคล้ายการเฝ้าระวังการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้าไวรัส โดยเมื่อผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียอายุระหว่าง 2 เดือน ถึง 5 ปีเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล เจ้าหน้าที่พยาบาลที่หอผู้ป่วยจะเป็นผู้ชี้แจงให้ผู้ปกครองอาสาสมัครทราบถึง วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการศึกษา ความเสี่ยง อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมถึงอธิบายให้ผู้ปกครองอาสาสมัครทราบว่าข้อมูลของอาสาสมัครจะถูกเก็บไว้เป็นความลับที่กรมควบคุมโรค ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้วิจัยหลัก หากผู้ปกครองอาสาสมัครยินยอมให้อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ ผู้ปกครองอาสาสมัครจะลงนามในใบยินยอมด้วยความสมัครใจ การศึกษาประสิทธิผลและความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้าในจังหวัดนำร่อง (เพชรบูรณ์และสุโขทัย) หลังจากนั้นจะทำการเก็บตัวอย่างอุจจาระเพื่อส่งตรวจหาเชื้อไวรัสโรต้า ทำการสัมภาษณ์ผู้ปกครองเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร ทบทวนบันทึกประวัติการป่วยและความเปลี่ยนแปลงอาการของอาสาสมัครทุกวัน ตามแบบบันทึกข้อมูลหมายเลข 2 และสัมภาษณ์ข้อมูลต้นทุนค่าใช้จ่ายในส่วนของผู้ปกครอง ยกเว้นกรณีอาสาสมัครมีอาการป่วยรุนแรง เจ้าหน้าที่พยาบาลปรึกษาแพทย์เจ้าของไข้ให้ส่งตรวจอุจจาระตามความจาเป็น ส่วนการดำเนินงานอื่นจะรอไว้จนผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและคงที่

เมื่ออาสาสมัครกลับบ้านแล้ว 7 วัน ผู้ช่วยวิจัยจะติดตามสัมภาษณ์ผู้ปกครองทางโทรศัพท์ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับต้นทุนค่าใช้จ่ายหลังกลับบ้านอีกครั้งหนึ่ง (แบบต้นทุน 4) สาหรับตัวอย่างอุจจาระ ตัวอย่างจะถูกบรรจุในภาชนะปิดและแช่แข็ง เพื่อส่งไปยังสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในรายที่ตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้า ห้องปฏิบัติการจะตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อเพิ่มเติม

ทั้งนี้ผู้เก็บข้อมูลอาสาสมัครประเภทที่สอง จะไม่ทราบประวัติการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าขออาสาสมัคร

แบบบันทึกสำหรับอาสาสมัครประเภทที่สอง

1. แบบบันทึกข้อมูลหลัก

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่ประกอบด้วยวยในตัวแปรด้านการเจ็บป่วย ได้แก่ ลักษณะอาการเจ็บป่วย การรักษา ระยะเวลาเจ็บป่วย ความรุนแรงของการเจ็บป่วย (ซึ่งตัวแปรความรุนแรงของการเจ็บป่วยวยจะแบ่งตาม Vesikari scale - mild (score น้อยกว่า7), moderate (score 7-10) และ severe (score มากกว่าหรือเท่ากับ11)

การเก็บอุจจาระส่งตรวจและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Vesikari Scale

อาการหรืออาการแสดง	ขั้นอาการหรืออาการแสด	คะแนน
ระยะเวลาท้องเสีย(วัน)	☐ 1-4 ☐ 2-5 ☐ ≥6	1 2 3
จำนวนครั้งการถ่ายอุจจาระใน 24 ชั่วโมง	☐ 1-3 ☐ 4-5 ☐ ≥6	1 2 3
ระยะเวลาการอาเจียน(วัน)	☐ 1 ☐ 2 ☐ ≥3	1 2 3
จำนวนครั้งการอาเจียนใน 24 ชั่วโมง	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2-4 ☐ ≥5	0 1 2 3
ไข้	☐ <37c ☐ 37.1-38.4c ☐ 38.5-38.9c ☐ ≥39.3c	0 1 2 3
การขาดน้ำ	☐ None	1 2

	☐ 1-5% ☐ ≥6%	3
การรักษา	☐ None ☐ Rehydration ☐ Hospitalization	0 1 2

2. แบบบันทึกข้อมูลต้นทุนค่าใช้จ่าย

- แบบบันทึกต้นทุนของผู้ป่วยและครอบครัว เมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการท้องเสีย (แบบต้นทุน 3) ประกอบด้วย วันเริ่มป่วย วันจาหน่าย การรักษา และค่าใช้จ่ายในการรักษาที่ผู้ปกครองเป็นผู้จ่าย (ค่ารักษา ค่าเดินทาง ค่าอาหาร/ที่พัก และอื่นๆ) ทั้งก่อนเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน และในระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล
- แบบบันทึกต้นทุนของผู้ป่วยและครอบครัว ในวันที่ 7 หลังจากอาสาสมัครออกจากโรงพยาบาลหลังเข้ารับการรักษาด้วยอาการท้องเสีย (แบบต้นทุน 4) ประกอบด้วย ค่าใช้จ่ายที่ผู้ปกครองเป็นผู้จ่ายเพิ่มเติมหลังออกจากโรงพยาบาล

- แบบบันทึกต้นทุนค่าใช้จ่ายของสถานบริการ เมื่ออาสาสมัครมีอาการท้องเสีย (แบบต้นทุน 2) เช่นเดียวกับในอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง

<u>ตารางการใช้เก็บข้อมูลชุดต่าง ๆ</u>

	อาสาสมัครอายุครบ 2 เดือน	อาสาสมัครอายุครบ 4 เดือน	อาสาสมัครอายุครบ 6 เดือน	อาสาสมัครอายุครบ 9 เดือน	อาสาสมัครอายุครบ 13 เดือน	อาสาสมัครอายุครบ 18 เดือน	ผู้ป่วยในด้วยอาการท้องเสีย
แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครส่วน1	X						
แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครส่วน2		X					
แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครส่วน3			X				

แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครส่วน 4				X			
แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครส่วน 5					X		
แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัครส่วน6						X	
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยใน							X
แบบต้นทุน1		เมื่อมีอาการข้างเคียง	เมื่อมีอาการข้างเคียง				
แบบต้นทุน2		เมื่อรักษาที่สถานบริการทั้ง IPD และ OPD	เมื่อรักษาที่สถานบริการทั้ง IPD และ OPD	เมื่อรักษาที่สถานบริการทั้ง IPD และ OPD	เมื่อรักษาที่สถานบริการทั้ง IPD และ OPD	เมื่อรักษาที่สถานบริการทั้ง IPD และ OPD	X
แบบต้นทุน3							X
แบบต้นทุน4							X
แบบต้นทุน5		เมื่อมีอาการท้องเสีย	เมื่อมีอาการท้องเสีย	เมื่อมีอาการท้องเสีย	เมื่อมีอาการท้องเสีย	เมื่อมีอาการท้องเสีย	

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวอย่างอุจจาระที่เก็บได้จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสีย ปริมาตรอย่างน้อย 5 มิลลิลิตร จะถูกบรรจุในภาชนะสะอาดปิดฝาสนิท และเก็บไว้ในตู้แช่แข็ง เพื่อรอส่งไปห้องปฏิบัติการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อตรวจหา RNA ของไวรัสโรต้าด้วยวิธี polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) กรณีที่ตัวอย่างอุจจาระให้ผลบวกต่อไวรัสโรต้า ตัวอย่างอุจจาระจะถูกนามาหากลุ่มย่อยของเชื้อไวรัสโรต้าด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของวัคซีน

การวิเคราะห์ใช้สถิติเชิงพรรณนาและเชิงวิเคราะห์ โดยทาการวิเคราะห์แบบ cohort study เพื่อคำนวณหา Incidence rate ratio (IRR) และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) ด้วยวิธี simple poisson regression โดยคานวณอัตราการนอนโรงพยาบาลจากอาการท้องเสียเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้า อัตราการป่วยอาการท้องเสียโดยรวมที่ไม่ได้นอนโรงพยาบาลและอัตราการป่วยจากอาการท้องเสียโดยรวมที่ต้องนอนโรงพยาบาลแล้วทาการวิเคราะห์ข้อมูลรายกลุ่มย่อย (sub-analysis) ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับวัคซีน 1 และ 2 โด้ส, กลุ่มอายุ ≤6 เดือน กลุ่มอายุ 7-12 เดือน และกลุ่มอายุ ≥13 เดือน, กลุ่มที่มี Vesikari score ต่ากว่า 11 กลุ่มที่มี Vesikari score เท่ากับหรือมากกว่า 11, กลุ่มที่มีอาการอุจาระร่วงจากไวรัสโรต้าสายพันธุ์ต่างๆ

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ควบคุมตัวแปรกวน (confounding factor) ทางประชากร ได้แก่ เศรษฐานะของครอบครัว การได้รับการเลี้ยงดูที่สถานเลี้ยงเด็ก การได้รับนมแม่ จำนวนเด็กเล็กและเด็กโตในครอบครัว และการศึกษาของมารดา ด้วยเทคนิคการวิเคราะห์ด้วยวิธี multiple poisson regression เพื่อคำนวณหา adjusted odds ratio (adjOR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) หลังควบคุมตัวแปรกวนแล้ว จึงคำนวณประสิทธิผลของวัคซีน (Vaccine effectiveness) โดยใช้สูตร:

ประสิทธิผลวัคซีน (Vaccine effectiveness) = (1–adjOR) x 100

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้วิเคราะห์แนวโน้มอัตราป่วยเปรียบเทียบในอาสาสมัครกลุ่มที่เกิดก่อนโครงการนำร่องบริการวัคซีนซึ่งเริ่มในเดือนตุลาคม 2554

เงื่อนไขในการวิเคราะห์ข้อมูลมีดังนี้

- อาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนจะเริ่มนับเข้าสู่ cohort หลังการให้วัคซีนโด๊สแรกไปแล้ว 14 วัน
- ระยะเวลา 14 วันหลังวัคซีนโด๊สที่สองจะไม่นับรวมอยู่ในการวิเคราะห์
- อาสาสมัครที่ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าป่วยจากเชื้อไวรัสโรต้า จะกลับเข้าสู่ cohort อีกครั้งหลังหายจากอาการแล้ว 14 วัน
- อาการอุจจาระร่วงที่เกิดขึ้นภายใน 14 วันภายหลังได้รับวัคซีนโรต้าจะนับเป็นอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีน

- กรณีอาสาสมัครเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนอกเครือข่ายเฝ้าระวังด้วยอาการท้องเสีย หรือไม่สามารถเก็บอุจจาระได้ จะคำนวณโอกาสที่อาการท้องเสียนั้นเกิดจากเชื้อไวรัสโรต้า เท่ากับสัดส่วนการป่วยจากเชื้อไวรัสโรต้าของผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในเครือข่ายการเฝ้าระวังโรคในจังหวัดนั้นๆ

- กรณีที่อาสาสมัครขาดการติดตาม จะนับเวลาอยู่ในการศึกษาจนถึงการติดตามครั้งสุดท้ายก่อนติดตามไม่ได้

- กรณีที่อาสาสมัครเลิกจากการศึกษา (discontinuation) จากสาเหตุใดๆ ข้อมูลที่ได้จากอาสาสมัครก่อนเลิกจากการศึกษาจะถูกนามาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ยกเว้นผู้ปกครองไม่อนุญาต

- ผู้ป่วยท้องเสียด้วยเชื้อโรต้าไวรัสสามารถเป็นซ้ำได้

- ตัวแปรที่ใช้ในการวิเคราะห์นั้นกำหนดให้ การได้รับวัคซีนโรต้า รายได้ของครอบครัว การได้รับการเลี้ยงดูที่สถานเลี้ยงเด็ก การศึกษาของมารดา เป็นตัวแปรชนิด categorical variables ส่วนระยะเวลาที่ได้รับนมแม่ จำนวนเด็กอายุต่ำกว่า 5ปี และจานวนเด็กอายุตั้งแต่ 5 -15ปี ใน ครอบครัว เป็นตัวแปรชนิด numerical variables ยกเว้นกรณีวิเคราะห์รายกลุ่มย่อยตามกลุ่มอายุ ที่กาหนดให้ระยะเวลาที่ได้รับนมแม่เป็นตัวแปรชนิด categorical variables ตามข้อมูลอาสาสมัครว่าได้รับนมแม่ในช่วงอายุนั้นๆหรือไม่

การศึกษาส่วนที่สอง – ความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้า

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นรูปแบบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis)และต้นทุนผลได้ (cost-benefit analysis) ดำเนินการโดยใช้วิธีการสร้างแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ Markov ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

1. ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย และสถานที่ทำการศึกษา ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย

กลุ่มเด็กที่ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าชนิด monovalent

กลุ่มเด็กที่ไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

สถานที่ทำการศึกษา

การศึกษานี้เลือกทำการศึกษาในโรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลชุมชน และโรงพยาบาลสร้างเสริมสุขภาพ

ตำบลในจังหวัดสุโขทัยซึ่งเป็นจังหวัดนำร่องการได้รับบริการวัคซีนไวรัสโรต้าเภอ และ สามอำเภอในจังหวัดเพชรบูรณ์ ได้แก่ อำเภอเมือง อำเภอหล่มสัก และอำเภอหนองไผ่ ซึ่งไม่ได้อยู่พื้นที่นำร่อง ลักษณะของสองจังหวัดมีความคล้ายคลึงกันทั้งส่วนของจำนวนประชากรเกิดใหม่ เป็นพื้นที่ราบ การคมนาคมสะดวก และการบริการสาธารณสุขหลักเป็นระบบสาธารณสุขของรัฐ และอัตราผู้ป่วยในด้วยโรคอุจจาระร่วงในเด็กอายต่ำกว่า2 ปีใกล้เคียงกัน

2. ทางเลือกที่เปรียบเทียบ

วัคซีนไวรัสโรต้าถือว่าเป็นการป้องกันการติดเชื้อไวรัสโรต้าที่มีประสิทธิผลดีที่สุด วัคซีนที่ใช้ประเมินในการศึกษานี้เป็นวัคซีนไวรัสโรต้าชนิดสายพันธ์เดียว (monovalent) หรือ Rotarix ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เป็นวัคซีนเชื้อเป็น (attenuated vaccine) ชนิดกิน ทั้งนี้การบริการวัคซีนไวรัสโรต้าตามแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มโรคจะให้ 2 ครั้ง โดยโด๊สที่หนึ่งเมื่ออายุ2เดือน และโด๊สที่สองเมื่ออายุ4 ซึ่งให้พร้อมกับ วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ ไอกรน และบาดทะยัก (DTP) ซึ่งเป็นวัคซีนในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศไทยอยู่แล้ว

3. มุมมองการศึกษา

การศึกษานี้ใช้มุมมองของผู้ให้บริการและมุมมองทางสังคมสำหรับการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีน และการประเมินผลกระทบทางด้านงบประมาณใช้มุมมองของรัฐในการประมาณภาระทางการคลัง

4. กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

กรอบเวลาที่ใช้ในการศึกษาคือ 5 ปี เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคอุจจาระร่วงจากการติดเชื้อไวรัสโรต้าพบ ได้มากในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปีและเป็นกลุ่มเป้าหมายในการให้วัคซีนโรต้าไวรัส

5. อัตราการปรับลด

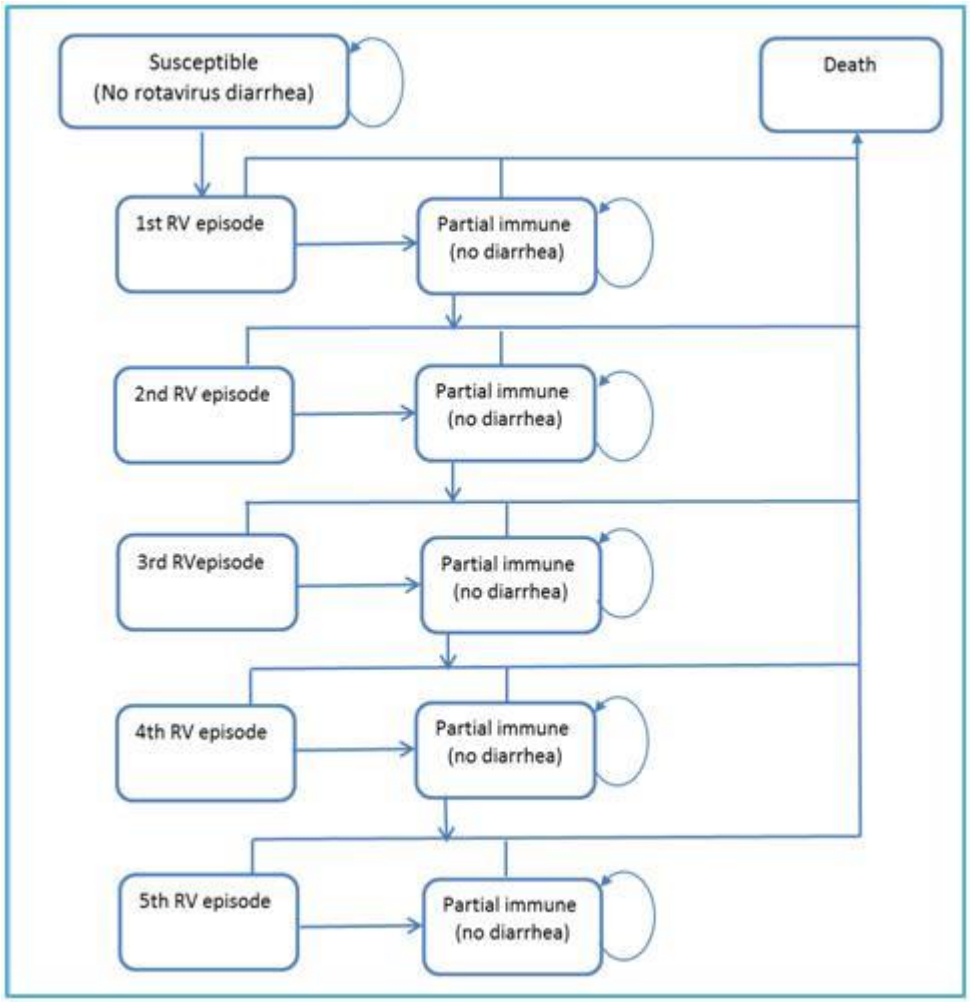
การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า1ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตทีช่วงเวลาแตกต่างกันจะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน (พ.ศ.2557) ตามข้อแนะนำของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยโดยใช้อัตราลด (discounting rate) เท่ากับร้อยละ3[17]

มูลค่าปัจจุบัน=ต้นทุนหรือผลลัพธ์ในปี t/(1+ที่อัตราส่วนลด)^{n}

โดย t=ระยะเวลาหรือเวลา ณ ปี ที่ t และ n = จำนวนปีที่ปรับลด

6. รูปแบบจำลอง

การวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพจะใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ Markov model เลียนแบบการติดเชื้อไวรัสโรต้าโดยธรรมชาติในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปี โรคนี้สามารถเป็นซ้ำได้หลายครั้งแต่เมื่อเกิดการติดเชื้อครั้งแรกแล้ว จะมีภูมิคุ้มกันซึ่งจะทำให้การติดเชื้อที่เกิดครั้งต่อๆไปความรุนแรงของโรคจะน้อยลง ในการศึกษานี้จะเปรียบเทียบ birth cohort ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าชนิด monovalent ที่อายุ 2 เดือนและ 4 เดือน โดย birth cohort แต่ละกลุ่มมีขนาดเท่ากับจำนวนเด็กเกิดในปี พ.ศ.2557 เป็น 776,370 ราย แบบจำลองนี้จะจำลองสถานะทางสุขภาพ (heath state) ได้แก่ สถานะที่สุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง สถานะที่ติดเชื้อไวรัสโรต้าครั้งแรกถึงครั้งที่ห้า สถานะที่เกิดภูมิคุ้มกันหลังการติดเชื้อครั้งแรกถึงครั้งที่ห้า และสถานะเสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากอุจจาระร่วงเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า และจากสาเหตุอื่นๆ ลูกศรแสดงในแบบจำลองคือ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะหนึ่งไปอีกสถานะหนึ่ง โดยกำหนดแต่ละวงรอบของการเปลี่ยนแปลงที่ 1 เดือน ส่วน



ลูกศรวงกลมหมายถึงความน่าจะเป็นที่จะคงอยู่ในสถานะทางสุขภาพเดิม สมมติฐานในแบบจำลอง คือ การติดเชื้อตามธรรมชาติของเชื้อไวรัสโรต้าหรือการได้รับวัคซีนจะไม่เกิดภูมิคุ้มกันถาวร ความน่าจะเป็นของการติดเชื้อไวรัสโรต้าที่รุนแรงในช่วงสองเดือนแรกให้เป็น 0 เนื่องจากได้รับภูมิคุ้มจากแม่ และdominant serotype ซึ่งเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยมาจากชนิดเดียวกัน แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ Markov ที่ใช้มีลักษณะดังภาพ

7. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วยข้อมูลทางระบาดวิทยา ได้แก่ ความน่าจะเป็นของสถานะประสิทธิผลของวัคซีน ความครอบคลุมของวัคซีน ข้อมูลต้นทุน และข้อมูลคุณภาพชีวิต

7.1 ข้อมูลทางระบาดวิทยา

ข้อมูลส่วนใหญ่จะอ้างอิงจากการศึกษาเชิงสังเกตของการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนโดยเฉพาะอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากการท้องเสียจากเชื้ออไวรัสโรต้าและประสิทธิผลในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้า เนื่องจากมีผลการตรวจอุจจาระยืนยัน แต่ส่วนอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยนอกและอื่นๆ และประสิทธิผลการป้องกันการรับแบบผู้ป่วยนอก จะใช้ข้อมูลระบาดทางวิทยาจากการศึกษาที่ผ่านมาร่วมด้วยในการประมาณค่าและอ้างอิงจากการศึกษาของต่างประเทศ

7.2 ข้อมูลต้นทุน

การศึกษานี้วิเคราะห์ในมุมมองของผู้ให้บริการ (พิจารณาเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์) และมุมมองทางสังคม พิจารณาทั้งต้นทุนทางตรงและต้นทุนทางอ้อม ซึ่งต้นทุนนี้จะถูกปรับให้เป็นค่าในปี 2557 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index: CPI) โดยต้นทุนถูกจำแนก ดังนี้

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct medical cost) ได้แก่ ต้นทุนของการบริหารวัคซีน (ราคาวัคซีนต่อโด๊ส ต้นทุนโลจิสติกส์ และต้นทุนอาการข้างเคียงภายหลังได้รับวัคซีน) ค่ายา ค่าบริการทางการแพทย์ ค่าห้องพัก ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้นทุนการรักษาอาการข้างเคียงหลังได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า ทั้งการป่วยแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน โดยข้อมูลนี้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ดูแลและจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลรัฐและโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลในจังหวัดนาร่อง ค่าต้นทุนการรักษาต่อครั้งจะถูกนาไปจำแนกตามการรักษาที่ได้รับ

ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ (Direct non- medical cost) ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พัก ค่าผ้าอ้อมสำเร็จรูปส่วนเพิ่มหรือค่านม free lactose ตลอดจนค่าเสียโอกาสในการทางานของผู้ดูแลในการนาผู้ป่วยไปรักษาและ/หรือหยุดดูแลผู้ป่วยที่บ้าน ข้อมูลนี้ได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ดูแล

การคานวณต้นทุน

1. ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์จากฐานข้อมูลจะถูกคำนวณโดย

- ค่ายาและค่าเครื่องมือแพทย์ต่อหน่วยจะอ้างอิงจากราคาอ้างอิงการจัดซื้อปกติของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุขโดยใช้ค่ามัธยฐาน[18] และปรับค่าต้นทุนเป็นปี 2557 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคกลุ่มค่าตรวจรักษามาคูณกับจำนวนทรัพยากรที่ใช้ไป
- ค่าตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ค่าบริการทางแพทย์ ค่าห้องและค่าอาหาร จะอ้างอิงหน่วยจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ[19]คูณกับจำนวนครั้งของการรับบริการ

2. ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ ได้มาจากการสัมภาษณ์ สำหรับค่าเดินทาง ถ้าทราบเป็นระยะทาง จะถูกแปลงเป็นจำนวนเงินโดยคูณด้วย 4 บาทต่อกิโลเมตร ส่วนต้นทุนการเสียเวลาของผู้ดูแลใช้วิธีhuman-capital method โดยคำนึงว่าทุกคนมีต้นทุนการเสียเวลาเท่ากัน จะคำนวณจากรายได้มวลรวมประชาชาติต่อหัวประชากรต่อปี (Gross National Income, GNI) คำนวณเป็นวัน โดยหารด้วย 365 วัน คูณด้วยจำนวนวันในการดูแลผู้ป่วย [18]

3. ต้นทุนทางอ้อม เป็นการคำนวณต้นทุนผลิตผลที่สูญเสียไปเนื่องจากการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรของเด็กโดยประมาณการณ์จากการใช้ค่ารายได้มวลรวมประชาชาติต่อหัวประชากรต่อปี (Gross National Income, GNI) และปรับด้วยอัตราลดที่ 3%

7.3 ข้อมูลอรรถประโยชน์

สำหรับข้อมูลอรรถประโยชน์ได้จากการสัมภาษณ์ผู้ดูแลเมื่อผู้ป่วยเด็กมีอาการท้องเสียและมานอนรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งมีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครที่อายุ 2 เดือน ถึง 5 ปี ทั้งเพศหญิงและชาย ซึ่งอาศัยในจังหวัดเพชรบูรณ์ที่มานอนรักษาในโรงพยาบาลของรัฐ (ได้แก่ โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ในอำเภอเมือง โรงพยาบาลหล่มสักในอำเภอหล่มสัก และโรงพยาบาลหนองไผ่ในอำเภอหนองไผ่) ด้วยอาการท้องเสียในพื้นที่ศึกษาและผู้ดูแลเด็ก 1 คน โดยนิยามของผู้ป่วยท้องเสีย คือ ผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเหลวอย่างน้อย 3 ครั้งในหนึ่งวัน และ/หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเป็นน้าอย่างน้อยหนึ่งครั้ง ส่วนผู้ดูแล หมายถึง พ่อ แม่ ญาติพี่น้อง พ่อแม่บุญธรรม ผู้ปกครองโดยชอบตามกฎหมาย รวมทั้งบุคคลซึ่งรับเด็กไว้ในความอุปการะเลี้ยงดูหรือเด็กอาศัยอยู่ด้วยในกรณีเด็กที่อยู่ในสถานรับลี้ยงเด็ก บุคคลเหล่านี้จะมีบทบาทสำคัญในการดูแลเด็กทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ

การศึกษานี้ให้ความสำคัญกับผู้ดูแลหลักเพียง 1 คนต่อผู้ป่วย 1 ราย โดยผู้ดูแลหลัก หมายถึง ผู้ที่อยู่กับผู้ป่วยตลอดเวลาตั้งแต่เข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาลและใช้เวลาในการอยู่ดูแลผู้ป่วยมากที่สุด

แบบสอบถามที่ใช้วัดคุณภาพชีวิตเพื่อหาค่าอรรถประโยชน์ทางอ้อมของผู้ป่วยและผู้ดูแล คือ EQ-5D-3L ฉบับภาษาไทย [20] ซึ่งเป็นเครื่องมือประเมินคุณภาพชีวิตแบบทั่วไป (generic instrument) เนื่องจากยังไม่มีเครื่องมือใดที่เหมาะสมสาหรับการวัดคุณภาพชีวิตในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี EQ-5D เป็นแบบสอบถามที่น่าเชื่อถือผ่านการทดสอบคุณภาพของเครื่องมือ ได้รับการแนะนาจากคู่มือการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของประเทศไทย[17] มีใช้กันอย่างแพร่หลาย ใช้ง่าย มีการแปลเป็นภาษาไทยใช้เวลาในการตอบคาถามไม่นาน และมีสมการคำนวณค่าอรรถประโยชน์ที่เฉพาะสาหรับประชากรไทย [20] ซึ่งแบบสอบถาม EQ-5D-3L ประกอบด้วย 2 ส่วนคือ ส่วนแรกเป็นคาถามภาวะสุขภาพ 5 ด้าน ได้แก่ ความสามารถในการเคลื่อนไหว (mobility) การดูแลตนเอง (self-care) การทากิจกรรมในชีวิตประจาวัน (usual activity) ความเจ็บปวดและความไม่สุขสบาย (pain/discomfort) และความวิตกกังวลและความซึมเศร้า (anxiety/depression) ในแต่ละด้านจะมีตัวเลือกอยู่ 3 ระดับ คือ ไม่มีปัญหา มีปัญหาปานกลาง และมีปัญหาอย่างมาก ส่วนที่สองเป็นการแบบสอบถามสภาวะสุขภาพทางตรงโดยใช้ VAS ซึ่งมีลักษณะเป็นสเกลตั้งแต่ 0 (สุขภาพที่แย่ที่สุด) ถึง 100 (สุขภาพที่ดีที่สุด)

ผู้ดูแลเป็นผู้ประเมินสภาวะสุขภาพของผู้ป่วยเด็กแทน ใช้การสัมภาษณ์แบบซึ่งหน้าโดยเจ้าหน้าที่พยาบาลในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล สำหรับข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ดูแลจะถูกประเมินโดยผู้ดูแลเองในสองสภาวะคือ ก่อนวันที่ผู้ป่วยเด็กจะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการท้องเสีย และเมื่อผู้ป่วยเด็กเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการท้องเสีย ใช้การสัมภาษณ์แบบซึ่งหน้าโดยเจ้าหน้าที่พยาบาลในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเช่นเดียวกัน

จากการเก็บข้อมูลปฐมภูมิ นำมาคำนวณค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย โดยใช้สมการสำหรับประชากรไทย [20] ซึ่งการวิเคราะห์ค่าอรรถประโยชน์จะจำแนกตาม Vesikari score ของผู้ป่วย และคำนวณปีสุขภาวะเป็นผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ตัวแปรอรรถประโยชน์ประกอบด้วยค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเด็กที่นอนโรงพยาบาลเนื่องจากอุจจาระร่วงจากสาเหตุการติดเชื้อไวรัสโรต้า ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกเนื่องจากอุจจาระร่วงจากสาเหตุการติดเชื้อไวรัสโรต้า ซึ่งค่าเหล่านี้จำแนกโดยใช้ Vesikari scoreและค่าอรรถประโยชน์ของผู้ดูแล โดยกำหนดให้ค่าอรรถประโยชน์ของเด็กที่สภาวะสมบูรณ์แข็งแรงเท่ากับ 1

8. การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่าจะใช้เทคนิคการวิเคราะห์พหุ (Multivariate analysis) เพื่อกาจัดผลของตัวแปรกวน (Confounders) ที่มีผลต่อผลลัพธ์และต้นทุน

8.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

คำนวณค่าในรูปแบบ อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio; ICER) หมายถึงต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อหน่วยผลลัพธ์ที่เพิ่มหนึ่งหน่วยจากผลของวัคซีนเปรียบเทียบกับการไม่ใช้วัคซีน โดยใช้สูตรคำนวณ ดังนี้

$$\text{ICER} = \frac{\text{Costs (vaccination)} - \text{Costs (unvaccination)}}{\text{Outcome (unvaccination)} - \text{Outcome (vaccination)}}$$

8.2 การวิเคราะห์ต้นทุนผลได้

จะแสดงผลลัพธ์ในรูปของมูลค่าปัจจุบันสุทธิ (Net present value) โดยใช้การคำนวณดังสมการนี้

Net present value (NPV) for CBA = benefit – cost

โดย Benefit = cost-saving

= total cost of illness of unvaccination – total cost of illness of vaccination

Cost = cost of the vaccination program

8.3 การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์

การศึกษานี้ใช้ 2 วิธีในการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน คือ การวิเคราะห์ความไวทีละตัวแปร (One-way sensitivity analysis) และ การวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) โดยวิเคราะห์ในช่วงความเชื่อมั่น 95%

- การวิเคราะห์ความไวทีละตัวแปร ทำการเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรทีละตัวในช่วงที่กำหนด ได้แก่

ประสิทธิผลของวัคซีน ต้นทุนการรักษาอาการท้องเสียเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า ต้นทุนของวัคซีน อัตราลด เป็นต้น โดยจะแสดงผลในรูปแบบ Tornado diagram

- การวิเคราะห์ความไวโดยใช้ความน่าจะเป็น โดยการทา Monte Carlo simulation ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel จะทาการสุ่มค่าของตัวแปรซ้ำ 20,000 ครั้ง จากนั้นแสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยใช้กราฟต้นทุนประสิทธิผลที่ยอมรับได้ (cost-effectiveness acceptability curve) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเต็มใจที่จะจ่ายและความน่าจะเป็นที่ทางเลือกนั้นจะเกิดความคุ้มค่าทางการแพทย์

8.4 ผลกระทบด้านงบประมาณ

ประมาณการณ์งบประมาณที่ใช้เมื่อวัคซีนไวรัสโรต้าถูกพิจารณาเข้าสู่แผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยพิจารณาในมุมมองของภาครัฐ ระยะเวลา 5 ปี

ผลการศึกษา

การศึกษาส่วนที่หนึ่ง–ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้า

อาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง(cohort group)

1.1 ข้อมูลทั่วไป

โครงการได้เริ่มเชิญชวนอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง (cohort group) เข้าร่วมโครงการตั้งแต่ปลายเดือนกันยายน 2555 (หลังจากประชุมอบรมผู้เก็บข้อมูลในพื้นที่) และยุติการเชิญชวนเมื่อเดือนมิถุนายน 2556 รวมเวลาการดำเนินการทั้งสิ้นประมาณ 9 เดือน มีอาสาสมัครในเพชรบูรณ์จานวน 1,937 คน และอาสาสมัครในสุโขทัยจานวน 2,893 คน ทั้งนี้โครงการได้ยุติการเชิญชวนอาสาสมัครในจังหวัดเพชรบูรณ์ก่อนถึงจานวนขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ เนื่องจากไวรัสโรต้าเป็นโรคติดเชื้อที่ระบาดเป็นฤดูกาล และอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรค ดังนั้นจึงจำเป็นต้องควบคุมให้อายุของกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจากจานวนขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ และอัตรา loss to follow up พบว่าจำนวนอาสาสมัครยังคงมีเพียงพอในการพิสูจน์วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา และมีการกระจายตัวตามวันที่เกิดในสัดส่วนใกล้เคียงกัน (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1)

สำหรับข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครนั้น พบว่าอายุเฉลี่ยของอาสาสมัครในจังหวัดสุโขทัยเมื่อเริ่มเข้าการศึกษาเท่ากับ 72.9±10.4 วัน และอาสาสมัครในจังหวัดเพชรบูรณ์เท่ากับ 73.2±9.8 วัน อัตราส่วนชายต่อหญิงประมาณ 1:1 ในทั้งสองจังหวัด ร้อยละ 88.7 ในสุโขทัยและร้อยละ 90.7 ในเพชรบูรณ์ เกิดเมื่ออายุครรภ์มากกว่า 37 สัปดาห์ แต่มีอาสาสมัครร้อยละ 0.3 ในสุโขทัย (8 ราย) และร้อยละ 0.1 ในเพชรบูรณ์ (1 ราย) ที่เกิดก่อนอายุครรภ์ครบ 28 สัปดาห์ อาสาสมัครส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 ในทั้งสองจังหวัดมีน้าหนักแรกคลอดมากกว่า 2,500 กรัม อาสาสมัครมากกว่าร้อยละ 80 ในทั้งสองจังหวัดมาจากครอบครัวซึ่งมีรายได้ต่ำกว่า 200,000 บาทต่อปี มารดาของอาสาสมัครกว่าครึ่งหนึ่งในทั้งสองจังหวัดมีการศึกษาในระดับประถมและมัธยมต้น และร้อยละ 0.6 ในสุโขทัย และร้อยละ 0.7 ในเพชรบูรณ์ไม่เคยเรียน จานวนสมาชิกในครอบครัวของอาสาสมัครในสองจังหวัดมีความแตกต่างกัน โดยในสุโขทัยร้อยละ 36.7 มีจานวนสมาชิกในครอบครัวมากกว่า 5 คน ร้อยละ 23.6 มีเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีมากกว่า 1 คน (นับรวมอาสาสมัคร) และร้อยละ 11.8 มีเด็กอายุระหว่าง 5-15 ปีมากกว่า 1 คน ส่วนในเพชรบูรณ์โดยเฉลี่ยมีขนาดครอบครัวที่ใหญ่กว่าและมีเด็กในครอบครัวมากกว่า โดยร้อยละ 48.6 มีจานวนสมาชิกในครอบครัวมากว่า 5 คน ร้อยละ 29.5 มีเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีมากกว่า 1 คน และร้อยละ 14.3 มีเด็กอายุระหว่าง 5-15 ปีมากกว่า 1 คน ในเพชรบูรณ์อาสาสมัครเคยได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมแม่มากกว่าในสุโขทัย โดยสัดส่วนอาสาสมัครที่เคยได้กินนมแม่เท่ากับร้อยละ 93.7 ใน

เพชรบูรณ์ และร้อยละ 89.4 ในสุโขทัย อาสาสมัครส่วนใหญ่ได้รับการเลี้ยงดูที่บ้าน มีเพียงร้อยละ 2 ในสุโขทัย และร้อยละ 1.4 ในเพชรบูรณ์ที่เคยเข้าสถานรับเลี้ยงเด็กในระหว่างอยู่ในการศึกษา (รายละเอียดในตารางที่ 1) สำหรับจำนวนอาสาสมัครแยกตามอำเภอ รายจังหวัด มีรายละเอียดในตารางที่ 2

จากอาสาสมัครซึ่งเจ้าหน้าที่ได้เชิญชวนเข้าร่วมโครงการและเริ่มต้นการสัมภาษณ์ พบว่ามีอาสาสมัครซึ่งเข้าหลักเกณฑ์ exclusion จานวน 25 คน ในจานวนนี้มีสาเหตุต่างๆ กัน ที่สำคัญคือเป็นอาสาสมัครในเพชรบูรณ์ซึ่งได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าจากคลินิกจานวน 7 ราย อาสาสมัครเสียชีวิตในสุโขทัย 2 ราย (ไม่เกี่ยวข้องกับวัคซีน) และมีอาสาสมัครที่อายุเมื่อแรกเข้าต่ำกว่าหรือสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนด ซึ่งในการวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยเลือกคัดออกเฉพาะอาสาสมัครซึ่งอายุแรกเข้าน้อยกว่า 6 สัปดาห์หรือมากกว่า 15 สัปดาห์จานวน 9 ราย โดยถือตามเกณฑ์ตามอายุแนะนาสาหรับการให้วัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่หนึ่ง (รายละเอียดดังตารางที่ 3)

สำหรับประวัติการได้รับวัคซีนของอาสาสมัครพบว่า อาสาสมัครในสุโขทัยได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่หนึ่ง ร้อยละ 100 และได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่ 2 ร้อยละ 96.5 ซึ่งในจานวนนี้มีบางรายที่ผู้ปกครองปฏิเสธวัคซีนไวรัสโรต้า เนื่องจากมีอาการท้องเสียภายหลังได้รับวัคซีน ได้รับวัคซีนรวมคอตีบ-ไอกรน-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี (DTP-HB) ครั้งที่หนึ่งร้อยละ 99.9 และวัคซีน DTP-HB ครั้งที่สอง ร้อยละ 97.1 ส่วนในเพชรบูรณ์ ได้รับวัคซีน DTP-HB ครั้งที่หนึ่งเท่ากับร้อยละ 100 และ DTP-HB ครั้งที่สองเท่ากับร้อยละ 98 อายุของอาสาสมัครในทั้งสองจังหวัดในการรับวัคซีนครั้งที่หนึ่งและครั้งที่สองไม่แตกต่างกัน โดยอายุเฉลี่ยการรับวัคซีนครั้งที่หนึ่งอยู่ระหว่าง 72.9 - 73.2 วัน หรือประมาณ 10-11 สัปดาห์ ส่วนอายุเฉลี่ยในการรับวัคซีนครั้งที่สองอยู่ที่ 137 วัน หรือประมาณ 19-20 สัปดาห์ (รายละเอียดในตารางที่ 4.1) เมื่อตรวจสอบความถูกต้อง (validity) ของการได้รับวัคซีน คือได้รับครั้งแรกเมื่ออายุอยู่ในเกณฑ์กำหนด (6-15 สัปดาห์สาหรับ Rota และ 6 สัปดาห์ขึ้นไปสาหรับ DTP vaccine) ระยะห่างระหว่างครั้งเพียงพอ (อย่างน้อย 4 สัปดาห์ในแต่ละครั้ง) และอายุการได้รับวัคซีนครบชุดไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด (32 สัปดาห์สาหรับ rota vaccine ครบชุดและ 1 ปีสาหรับ DTP 3 ครั้ง) พบว่าอยู่ในเกณฑ์สูงทั้งหมด (รายละเอียดในตารางที่ 4.2)

สำหรับการกินนมแม่พบว่า แม้อาสาสมัครในเพชรบูรณ์เคยได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมแม่มากกว่าในสุโขทัย ร้อยละ 4.3 แต่ในทั้งสองจังหวัดมีอาสาสมัครมากกว่าครึ่งหนึ่งที่ได้รับนมแม่มากกว่า 6 เดือน (แผนภูมิที่ 2) และโดยเฉลี่ยอาสาสมัครได้กินนมแม่ 8.3+7 เดือน ใกล้เคียงกันในทั้งสองจังหวัด (ตารางที่ 5) อย่างไรก็ตาม

เนื่องจากการกินนมแม่เป็นปัจจัยป้องกันการป่วยด้วยเชื้อไวรัสโรต้า จึงเป็นปัจจัยที่ต้องควบคุมในการวิเคราะห์ต่อไป

1.2 การติดตามอาสาสมัคร

เมื่อสิ้นสุดโครงการในเดือนธันวาคม 2557 พบมีอาสาสมัครออกจากโครงการก่อนอายุครบ 18 เดือน จำนวน 436 คน คิดเป็นร้อยละ 9.0 ของอาสาสมัคร เป็นอาสาสมัครในเพชรบูรณ์จำนวน 160 คน และสุโขทัยจำนวน 276 คน คิดเป็นร้อยละ 8.3 และ 9.5 ตามลาดับ ในจานวนนี้แบ่งเป็นอาสาสมัครออกจากโครงการก่อนการสัมภาษณ์ครั้งที่ 2 จำนวน 120 คน ก่อนการสัมภาษณ์ครั้งที่ 3 จำนวน 87 คน ก่อนการสัมภาษณ์ครั้งที่ 4 จำนวน 104 คน ก่อนการสัมภาษณ์ครั้งที่ 5 จำนวน 48 คน และก่อนการสัมภาษณ์ครั้งที่ 6 จำนวน 77 คน (ตามแผนภูมิที่ 3) สาเหตุการออกจากโครงการใกล้เคียงกันในทั้งสองจังหวัด โดยส่วนใหญ่ประมาณ 2 ใน 3 ออกจากโครงการเนื่องจากย้ายออกจากจังหวัด กรณีให้ออกจากโครงการเนื่องจากติดตามไม่ได้มีอยู่ประมาณร้อยละ 21-22 และมีจานวน 4 รายผู้ปกครองขอออกจากโครงการ ทั้งนี้ไม่มีรายใดที่ออกจากโครงการด้วยเหตุจากอาการข้างเคียงของวัคซีนไวรัสโรต้า (รายละเอียดในตารางที่ 6)

โดยรวมระยะการติดตามอาสาสมัครเฉลี่ยเท่ากับ 461.7±112.8 วัน (mean±SD) โดยในเพชรบูรณ์มีระยะการติดตามเฉลี่ยเท่ากับ 465.8±103.5 วัน (mean±SD) และในสุโขทัย มีระยะการติดตามเฉลี่ยเท่ากับ 458.9±118.5 วัน (mean±SD)

1.3 การป่วยด้วยโรคท้องเสียของอาสาสมัคร

1.3.1 การป่วยด้วยโรคท้องเสียทั้งหมด (total diarrhea)

จากอาสาสมัครทั้งหมดจานวน 4,830 คน ตลอดระยะเวลาติดตาม (เฉลี่ย 461.7±112.8 วัน) พบอาสาสมัครป่วยด้วยโรคท้องเสียทั้งหมด 1,544 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 32.0 ในจานวนนี้ส่วนใหญ่ 1,128 คน (ร้อยละ 73.1) ป่วยด้วยโรคท้องเสีย 1 ครั้ง ถัดมาจานวน 293 คน (ร้อยละ 19.0) ป่วยด้วยโรคท้องเสีย 2 ครั้ง และมีอาสาสมัครป่วยด้วยโรคท้องเสียมาก 6-7 ครั้ง (จำนวน 3 คน) หากแยกวิเคราะห์รายจังหวัด ในสุโขทัยมีอาสาสมัครป่วยด้วยโรคท้องเสียทั้งหมด 852 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 29.5 ในจานวนนี้ร้อยละ 72.4 ป่วยด้วยโรคท้องเสีย 1 ครั้ง และร้อยละ 20.0 ป่วยด้วยโรคท้องเสีย 2 ครั้ง ส่วนในเพชรบูรณ์มีอาสาสมัครป่วยด้วยโรคท้องเสีย 692 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 35.7 ซึ่งสูงกว่าในสุโขทัย ในจำนวนนี้ร้อยละ 73.8 ป่วยด้วย

โรคท้องเสีย 1 ครั้ง และร้อยละ 17.6 ป่วยด้วยโรคท้องเสีย 2 ครั้ง (รายละเอียดในตารางที่ 7)

สำหรับอุบัติการณ์ของโรคท้องเสียทั้งหมด คานวณโดยใช้จานวนครั้งของการป่วยเป็นตัวตั้ง หารด้วยระยะเวลาติดตามเป็น person-year พบอุบัติการณ์โรคท้องเสียโดยรวมเท่ากับ 34.9 ต่อ 100 person-year (หรือเท่ากับ 0.35 ครั้งต่อคนต่อปี) โดยอุบัติการณ์ในสุโขทัยเท่ากับ 32.4 ต่อ 100 person-year ต่ำกว่าอุบัติการณ์ในเพชรบูรณ์ ซึ่งเท่ากับ 38.6 ต่อ 100 person-year (ตารางที่ 8) เมื่อวิเคราะห์การป่วยด้วยโรคท้องเสียทั้งหมด แบ่งตามการรักษา พบส่วนใหญ่ได้รับการรักษาจากสถานพยาบาล โดยร้อยละ 46.9 รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (OPD) และร้อยละ 21.0 รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (IPD) เมื่อแยกวิเคราะห์รายจังหวัด พบว่าในสุโขทัยมีสัดส่วนการป่วยซึ่งได้รับการรักษาแบบ OPD (ร้อยละ 44.9) และ IPD (ร้อยละ 17.9) ต่ำกว่าในเพชรบูรณ์ (OPD ร้อยละ 49.4 และ IPD ร้อยละ 24.9) (รายละเอียดในตารางที่ 8)

สัดส่วนอายุเมื่อเริ่มป่วย แบ่งเป็นการป่วยในอายุต่ำกว่า 6 เดือน ร้อยละ 27.0 และอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ร้อยละ 73.0 แต่การกระจายในทั้งสองจังหวัดแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยในสุโขทัยการป่วยในอายุต่ำกว่า 6 เดือนมีสัดส่วนร้อยละ 33.5 และการป่วยในอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปมีสัดส่วนร้อยละ 66.5 ส่วนในเพชรบูรณ์การป่วยในอายุต่ำกว่า 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 19.1 และการป่วยในอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปเท่ากับร้อยละ 80.9 ทั้งนี้ไม่สามารถวิเคราะห์รายอายุย่อยในกลุ่มอายุมากกว่า 6 เดือนเพิ่มได้ เนื่องจากโครงการไม่ได้เก็บข้อมูลอายุเมื่อเจ็บป่วย และวันเริ่มป่วยของอาสาสมัครที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน หลังการสัมภาษณ์เมื่อครบอายุ 6 เดือน เมื่อคำนวณอุบัติการณ์โรคท้องเสียรายอายุพบว่าในสุโขทัยอุบัติการณ์โรคท้องเสียในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน เท่ากับ 48.3 ต่อ 100 person-year และอุบัติการณ์โรคท้องเสียในเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป เท่ากับ 27.8 ต่อ 100 person-year ส่วนในเพชรบูรณ์อุบัติการณ์โรคท้องเสียในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน เท่ากับ 32.9 ต่อ 100 person-year และอุบัติการณ์โรคท้องเสียในเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป เท่ากับ 40.2 ต่อ 100 person-year ซึ่งแสดงให้เห็นความแตกต่างของการป่วยรายอายุในสองกลุ่มอายุ ของทั้งสองจังหวัด (รายละเอียดในตารางที่ 9 และ 10)

เมื่อวิเคราะห์อุบัติการณ์โรคท้องเสียในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน พบว่ามีอุบัติการณ์สูงขึ้นภายใน 14 วันหลังได้รับวัคซีนในทั้งสองจังหวัด โดยหลังการได้รับวัคซีนครั้งที่ 1 และ 2 ในสุโขทัยซึ่งมีการบริการวัคซีนไวรัสโรต้า อุบัติการณ์โรคท้องเสีย เท่ากับ 139.1 และ 121.3 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์ซึ่งไม่มีการบริการวัคซีนไวรัสโรต้า อุบัติการณ์โรคท้องเสีย เท่ากับ 60.5 และ 80.6 ต่อ 100 person-year ส่วนในช่วงเวลาหลัง

จากนั้นอุบัติการณ์โรคท้องเสียในทั้งสองจังหวัดใกล้เคียงกัน โดยตั้งแต่วันที่ 15 หลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 1 จนถึงก่อนได้รับวัคซีนครั้งที่สอง อุบัติการณ์โรคท้องเสียในสุโขทัยและเพชรบูรณ์ เท่ากับ 16.5 และ 18.2 ต่อ 100 person-year ตามลาดับ และตั้งแต่วันที่ 15 หลังได้รับวัคซีนครั้งที่สองจนถึงอายุครบ 6 เดือน อุบัติการณ์โรคท้องเสียในสุโขทัยและเพชรบูรณ์ เท่ากับ 25.3 และ 22.4 ต่อ 100 person-year ตามลาดับ (รายละเอียดในตารางที่ 11 และ 12)

1.3.2 การป่วยด้วยโรคท้องเสียที่ต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (IPD diarrhea)

จากจำนวนการป่วยด้วยโรคท้องเสียทั้งหมด 2,134 ครั้ง เป็นผลให้อาสาสมัครต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (IPD) จานวน 449 ครั้ง คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 21 โดยในสุโขทัยมีอาสาสมัครเข้ารับการรักษาแบบ IPD คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 17.9 (211 ครั้งจากท้องเสียทั้งหมด 1,180 ครั้ง) คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 5.8 ต่อ 100 person-year ในเพชรบูรณ์มีอาสาสมัคร เข้ารับการรักษาแบบ IPD คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 24.9 (238 ครั้งจากท้องเสียทั้งหมด 954 ครั้ง) คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 7.3 ต่อ 100 person-year รายละเอียดในตารางที่ 8

สำหรับอาการและอาการแสดงของการป่วย (รายละเอียดในแผนภูมิที่ 4) พบว่าการป่วยในเพชรบูรณ์มีแนวโน้มอาเจียนมากกว่า และมีอาการขาดน้ำมากกว่า

จากอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD ทั้งหมด 449 ครั้ง เป็นการป่วยเมื่ออายุต่ำกว่า 6 เดือน 63 ครั้ง ร้อยละ 14.0) และป่วยเมื่ออายุ 6 -12 เดือน 218 ครั้ง (ร้อยละ 48.6) และป่วยเมื่ออายุ 13-18 เดือน 168 ครั้ง(ร้อยละ 37.4) เมื่อคำนวณเป็นอุบัติการณ์พบในกลุ่มอายุต่ำกว่า 6 เดือน อุบัติการณ์ในสุโขทัยเท่ากับ 4.8 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์เท่ากับ 4.3 ต่อ 100 person-year ในกลุ่มอายุ 6 -12 เดือน อุบัติการณ์ในสุโขทัยเท่ากับ 8.1 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์เท่ากับ 12.4 ต่อ 100 person-year ส่วนในกลุ่มอายุ 13-18 เดือน อุบัติการณ์ในสุโขทัยเท่ากับ 4.3 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์เท่ากับ 10.1 ต่อ 100 person-year ซึ่งมีข้อสังเกตว่าแม้อุบัติการณ์การป่วยโรคท้องเสียโดยรวมในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือนในสุโขทัยจะสูงกว่าเพชรบูรณ์ (48.3 และ 32.9 ต่อ 100 person-year) แต่อุบัติการณ์การป่วยแบบ IPD ไม่แตกต่างกันมากนัก (4.8 และ 4.2 ต่อ 100 person-year) ส่วนอุบัติการณ์การป่วยโรคท้องเสียโดยรวมในเด็กอายุ 6 เดือนขึ้นไปในเพชรบูรณ์ซึ่งสูงกว่าในสุโขทัย (เฉลี่ย 40.2 และ 27.8 ต่อ 100 person-year) มีแนวโน้มสอดคล้องกับอุบัติการณ์การป่วยแบบ IPD (เฉลี่ย 11.2 และ 6.1 ต่อ 100 person-year) รายละเอียดในตารางที่ 10 และ 13

เมื่อจำแนกอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD ตามวันเริ่มป่วยพบมีการกระจายของการป่วยดังแผนภูมิที่ 5 โดยจะเห็นได้ว่ามีการเพิ่มขึ้นของการป่วยในเพชรบูรณ์ ในระหว่างเดือน มกราคม กึง กุมภาพันธ์ 2557 อย่างชัดเจน

1.3.3 การป่วยด้วยโรคท้องเสียที่ต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในที่เกิดจากเชื้อไวรัสโรต้า (IPD rota)

จากจำนวนการป่วยด้วยโรคท้องเสียที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในทั้งหมด 449 ครั้ง มีจำนวน 388 ครั้งซึ่งอาสาสมัครเข้าสู่ระบบเฝ้าระวังโรคในโรงพยาบาล (ร้อยละ 86.4) และมีจานวน 361 ครั้ง ซึ่งได้รับการเก็บตัวอย่างอุจจาระส่งตรวจ (ร้อยละ 93) ในจานวนนี้ตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้าในตัวอย่างอุจจาระ 65 ตัวอย่าง คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 18 ในจานวนนี้ไม่มีอาสาสมัครรายใดที่ตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้ามากกว่า 1 ครั้ง

เมื่อแยกรายจังหวัด พบในสุโขทัยมีอาสาสมัครเข้าสู่ระบบเฝ้าระวังโรคในโรงพยาบาลร้อยละ 89.1 (188 จาก 211 ครั้ง) และมีจำนวนร้อยละ 96.8 (182/188) ซึ่งได้รับการเก็บตัวอย่างอุจจาระส่งตรวจ ในจานวนนี้ตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้าในตัวอย่างอุจจาระ 10 ตัวอย่าง คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 5.5 ส่วนในเพชรบูรณ์ มีอาสาสมัครเข้าสู่ระบบเฝ้าระวังโรคในโรงพยาบาลร้อยละ 84.0 (200 จาก 238 ครั้ง) และมีจำนวนร้อยละ 89.5 (179/200) ซึ่งได้รับการเก็บตัวอย่างอุจจาระส่งตรวจ ในจำนวนนี้ตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้าในตัวอย่างอุจจาระ 55 ตัวอย่าง คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 30.7 (รายละเอียดในตารางที่ 14)

สำหรับอาการและอาการแสดงของการป่วย (รายละเอียดในแผนภูมิที่ 6) พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียทั้งหมด (IPD diarrhea) การป่วยที่เกิดจากเชื้อไวรัสโรต้ามีสัดส่วนการอาเจียนและถ่ายเป็นน้าจานวนมากสูงกว่าในทั้งสองจังหวัด

จากอาสาสมัครในสุโขทัยซึ่งป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (IPD rota) ทั้งหมด 10 ราย ไม่มีการป่วยเมื่ออายุต่ำกว่า 6 เดือน เป็นการป่วยเมื่ออายุระหว่าง 6-12 เดือน 5 ราย และเมื่ออายุ 12 เดือนขึ้นไป 5 ราย ส่วนในเพชรบูรณ์ไม่มีการป่วยเมื่ออายุต่ำกว่า 6 เดือนเช่นเดียวกัน เป็นการป่วยเมื่ออายุ 6-12 เดือน 18 ราย และเมื่ออายุ 12 เดือนขึ้นไป 37 ราย เมื่อคำนวณเป็นอุบัติการณ์การป่วย พบอุบัติการณ์การป่วย IPD rota ในอาสาสมัครอายุ 6-12 เดือนในสุโขทัยเท่ากับ 0.4 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์เท่ากับ 2.0 ต่อ 100 person-year ส่วนอุบัติการณ์การป่วย IPD rota ในอาสาสมัครอายุ 12 เดือนขึ้นไปในสุโขทัยเท่ากับ 0.3 ต่อ 100 person-year และในเพชรบูรณ์เท่ากับ 3.6 ต่อ 100 person-year รายละเอียดในตารางที่15

เมื่อจำแนกการป่วย IPD rota ตามวันเริ่มป่วยพบมีการกระจายของการป่วยดังแผนภูมิที่ 7 โดยจะเห็นได้ว่ามีการเพิ่มขึ้นของการป่วยในเพชรบูรณ์ ในระหว่างเดือนมกราคมถึงกุมภาพันธ์ 2557 อย่างชัดเจน และเนื่องจากในช่วงเวลาดังกล่าว อาสาสมัครทั้งหมดอายุเกิน 6 เดือนแล้ว จึงเป็นน่าจะเป็นสาเหตุหลักให้ไม่พบการป่วย IPD rota ในช่วงอายุต่ำกว่า 6 เดือนในอาสาสมัครกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามหากนำข้อมูลนี้ไปเปรียบเทียบกับการป่วยด้วยเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครกลุ่มที่สอง (ซึ่งเป็นอาสาสมัครอายุระหว่าง 2 – 60 เดือน ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสีย ในตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษา) พบมีข้อมูลที่สอดคล้องกัน คือจากจานวนการป่วย IPD rota ทั้งหมดในอาสาสมัครกลุ่มที่สอง 673 ครั้ง เป็นการป่วยในกลุ่มอายุต่ำกว่า 6 เดือนน้อยมากเช่นกัน คือ 1 ครั้งในสุโขทัย และ 5 ครั้งในเพชรบูรณ์

1.3.4 การป่วยด้วยโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าในจังหวัดสุโขทัย

ในการวิเคราะห์โดยใช้นิยามว่าอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นใน 14 วันภายหลังได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าถือเป็นผลข้างเคียงจากการได้รับวัคซีน พบมีอาสาสมัครในสุโขทัย ป่วยด้วยโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่หนึ่งจำนวน 150 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 5.2 (150/2,893) และเป็นอุบัติการณ์ 139.1 ต่อ 100 person-year ในจานวนนี้เป็นการเจ็บป่วยซึ่งได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจานวน 48 คน (อุบัติการณ์ 44.5 ต่อ 100 person-year) และได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในจำนวน 3 คน (อุบัติการณ์ 2.8 ต่อ 100 person-year) ส่วนการป่วยด้วยโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่สองมีจานวน 127 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 4.5 (127/2793) คิดเป็นอุบัติการณ์ 121.3 ต่อ 100 person-year) เป็นการเจ็บป่วยซึ่งได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจานวน 44 คน (อุบัติการณ์ 42 ต่อ 100 person-year) และได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในจำนวน 5 คน (อุบัติการณ์ 4.8 ต่อ 100 person-year)

เมื่อเปรียบเทียบกับการป่วยด้วยโรคท้องเสียภายใน 14 วันของอาสาสมัครในเพชรบูรณ์ ซึ่งได้รับวัคซีนรวมคอตีบ-ไอกรน-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี (DTP-HB) เพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า พบป่วยด้วยโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่หนึ่งจำนวน 44 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 2.3 (127/1,937) และเป็นอุบัติการณ์ 60.5 ต่อ 100 person-year ในจานวนนี้เป็นการเจ็บป่วยซึ่งได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจำนวน 16 คน (อุบัติการณ์ 22.0 ต่อ 100 person-year) ไม่มีอาสาสมัครเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ส่วน

การป่วยด้วยโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่สองมีจำนวน 58 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 3.0 (58/1898) คิดเป็นอุบัติการณ์ 80.6 ต่อ 100 person-year) เป็นการเจ็บป่วยซึ่งได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจานวน 27 คน (อุบัติการณ์ 37.5 ต่อ 100 person-year) และได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในจำนวน 6 คน (อุบัติการณ์ 8.3 ต่อ 100 person-year) รายละเอียดในตารางที่ 12 และ 13

หากจำแนกผู้ป่วยตามระยะห่างของวันที่ได้รับวัคซีนและวันเริ่มป่วย พบว่าในทั้งสองจังหวัดการเกิดอาการท้องเสียมักเกิดในวันที่ได้รับวัคซีนหรือประมาณ 1-2 วันหลังจากได้รับวัคซีน ในลักษณะเดียวกันทั้งในวัคซีนโด๊สที่ 1 และ 2 (แผนภูมิที่ 8 และ 9)

ซึ่งเมื่อคำนวณความเสี่ยงของการป่วยโรคท้องเสียโดยรวมภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า พบว่าความเสี่ยงภายหลังการได้รับวัคซีนครั้งที่หนึ่ง (RR) เท่ากับ 2.3 (95%CI 1.6-3.3) และความเสี่ยงภายหลังการได้รับวัคซีนครั้งที่สอง (RR) เท่ากับ 1.5 (95%CI 1.1-2.1) ส่วนความเสี่ยงของการป่วยโรคท้องเสียที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD พบว่า ความเสี่ยงภายหลังการได้รับวัคซีนครั้งที่หนึ่ง (RR) เท่ากับ 2.0 (95%CI 0.16-106.2) และความเสี่ยงภายหลังการได้รับวัคซีนครั้งที่สอง (RR) เท่ากับ 0.57 (95%CI 0.14-2.3) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าความเสี่ยงของการป่วยโรคท้องเสียภายหลังได้รับวัคซีนที่เพิ่มขึ้นเป็น การป่วยโรคท้องเสียที่มีความรุนแรงน้อย ไม่ส่งผลกับการเข้ารับการรักษาแบบ IPD (รายละเอียดในตารางที่ 16)

1.4 ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรค

1.4.1 ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD rota)

เมื่อคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD และปัจจัยเสี่ยงที่อาจเกี่ยวข้อง พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ โดยมีค่า crude IRR ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) สองปัจจัย ได้แก่ การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า (IRR 0.12, 95%CI 0.06-0.24) และจานวนเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ในครอบครัว (IRR 1.69, 95%CI 1.18-2.41) ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การกินนมแม่ การเข้าสถานเลี้ยงเด็ก จานวนเด็กอายุ 5-15 ปีในครอบครัว รายได้ของครอบครัวและการศึกษาของมารดา ไม่พบมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รายละเอียดในตารางที่ 17)

อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า และจานวนเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ในครอบครัว พบว่าทั้งสองปัจจัยนี้มีผลแปรผันตามกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี correlation p-value <0.01 (รายละเอียดในตารางที่ 21) ดังนั้นในการวิเคราะห์แบบ multiple logistic regression จึงได้ตัดตัวแปรจานวนเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีในครอบครัวออกจากสมการ คงเหลือเพียงการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า และได้นาปัจจัยการกินนมแม่ซึ่งในการศึกษาอื่นๆ ถือเป็น confounding สำคัญใส่ร่วมไว้ในสมการ ผลการวิเคราะห์ multiple logistic regression พบว่า อัตราการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD มีความสัมพันธ์กับการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.12, 95%CI 0.06-0.24) ซึ่งแปลผลได้ว่า**ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD เท่ากับ ร้อยละ 88 (95%CI 76 – 94) (**รายละเอียดในตารางที่ 17)

หากวิเคราะห์แยกการป่วยในอาสาสมัครออกเป็นสองช่วงอายุ คือช่วงอายุ 6-12 เดือน และ 13-18 เดือน (ทั้งนี้เนื่องจากไม่มีอาสาสมัครรายใดป่วยด้วยเชื้อไวรัสโรต้าในช่วงอายุต่ำกว่า 6 เดือน) พบว่าในกลุ่มอายุ 6 -12 เดือน มีเพียงปัจจัยการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า ปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD (crude IRR 0.19, 95%CI 0.07-0.50) และเนื่องจากในกลุ่มอายุนี้การวิเคราะห์สหสัมพันธ์พบว่าการกินนมแม่ มีความสัมพันธ์แปรผันตามกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการได้รับวัคซีน โดยมี correlation p-value <0.01 จึงมิได้นาปัจจัยการกินนมแม่ใส่ไว้ในสมการ multiple logistic regression ส่งผลให้มีเพียงปัจจัยการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าอยู่ในสมการเพียงปัจจัยเดียว (รายละเอียดในตารางที่ 17 และ 21) และผลว่า**ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครในกลุ่มอายุ 6-12 เดือน ที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD เท่ากับ ร้อยละ 81 (95%CI 49 – 93)**

สำหรับในกลุ่มอายุ 13-18 เดือน พบว่าปัจจัยมีความสัมพันธ์ โดยมีค่า crude IRR ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) สองปัจจัย ได้แก่ การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า (IRR 0.09, 95%CI 0.04-0.23) และ จานวนเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ในครอบครัว (IRR 1.89, 95%CI 1.24-2.88) อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์สหสัมพันธ์พบว่า ทั้งสองปัจจัยนี้มีความสัมพันธ์แปรผันตามกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี correlation p-value <0.01 จึงมิได้นาปัจจัยจานวนเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีในครอบครัวเข้าสู่สมการ multiple logistic regression คงเหลือเพียงการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า และได้นาปัจจัยการกินนมแม่ซึ่งในการศึกษาอื่นๆ ถือเป็น confounding สำคัญใส่ร่วมไว้ในสมการ เมื่อวิเคราะห์ multiple logistic regression พบว่า อัตราการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้า

ในอาสาสมัครอายุ 13 - 18 เดือนที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD มีความสัมพันธ์กับการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าอย่างมีนัยสาคัญทางสถิติ (OR 0.09, 95%CI 0.04-0.24) ซึ่งแปลผลได้ว่า**ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครกลุ่มอายุ 13 - 18 เดือนที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD เท่ากับ ร้อยละ 91 (95%CI 76 – 96)** (รายละเอียดในตารางที่ 17 และ 21)

เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลวัคซีนในการป้องกันโรค IPD rota แยกตาม genotype ของเชื้อก่อโรค ในการศึกษานี้ มี genotype ก่อโรคที่มีจานวนอาสาสมัครป่วยมากพอที่จะสามารถนามาวิเคราะห์ได้ 3 genotypes ได้แก่ genotype 1, 2 และ 8 พบว่า**ประสิทธิผลในการป้องกันการป่วย IPD rota ที่เกิดจากเชื้อ genotype 1 เท่ากับ ร้อยละ 86** (95%CI 68-94), **ประสิทธิผลในการป้องกันการป่วย IPD rota ที่เกิดจากเชื้อ genotype 2 เท่ากับร้อยละ 94** (95%CI 53-99) **และประสิทธิผลในการป้องกันการป่วย IPD rota ที่เกิดจากเชื้อ genotype 8 เท่ากับร้อยละ 89** (95%CI 53-98) รายละเอียดในตารางที่ 18

เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลวัคซีนในการป้องกันโรค IPD rota แยกตามความรุนแรงของโรค ไม่สามารถวิเคราะห์ประสิทธิผลในกลุ่ม mild severity ได้เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ ไม่พบประสิทธิผลวัคซีนในการป้องกันโรคในกลุ่ม moderate severity ซึ่งทั้งนี้น่าจะเป็นผลเนื่องจากมีจานวนกลุ่มตัวอย่างน้อย และพบว่า**วัคซีนมีประสิทธิผลในการป้องกันโรคในกลุ่ม severe severity ร้อยละ 89** (95%CI 77-94) รายละเอียดในตารางที่ 19

1.4.2 ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรคท้องเสียจากเชื้ออื่น ๆ และโรคท้องเสียโดยรวมในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD non-rota และ IPD diarrhea)

การคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ และอัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้ออื่นๆ ในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD ทั้งในกรณีรวมทุกกลุ่มอายุ และแยกรายอายุ (ต่ำกว่า 6 เดือน, 6-12 เดือน และ 13-18 เดือน) พบว่า**การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าไม่มีผลต่ออัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้ออื่นๆ ในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบ IPD** แต่อย่างใด ปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่ออัตราป่วย ได้แก่ การกินนมแม่ ในกลุ่มอายุ 6-12 เดือน (crude IRR 0.97, 95%CI 0.96-0.97) การศึกษาระดับมัธยมต้นของมารดา ในกลุ่มอายุ 6-12 เดือน (crude IRR 1.03 95%CI 1.01-1.04) และรายได้มารดามากกว่าสามแสนบาท ในกลุ่มอายุ 13-18 เดือน (crude IRR 2.33, 95%CI 1.17-4.64) (รายละเอียดในตารางที่ 20)

เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิผลวัคซีน**ในการป้องกันโรคท้องเสียโดยรวมในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล** (IPD diarrhea) **พบว่าประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรคเท่ากับร้อยละ 41 (95%CI 29-51)** โดยพบว่าการกินนมมารดาเป็นปัจจัยป้องกันโรคร่วมในกรณีนี้ด้วย (รายละเอียดในตารางที่ 21)

1.4.3 ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรคท้องเสียซึ่งอาสาสมัครไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (non-IPD diarrhea)

ในที่นี้ non-IPD diarrhea หมายถึงการป่วยด้วยโรคท้องเสีย ซึ่งอาสาสมัครอาจไม่ได้รับการรักษาใดๆ ผู้ปกครองซื้อยามาให้รับประทานเอง หรือรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก การป่วยในกลุ่มนี้จะไม่ได้รับการเก็บตรวจอุจจาระอย่างส่งตรวจใดๆ

เมื่อคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการป่วยด้วยโรคท้องเสียซึ่งอาสาสมัครไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (non-IPD diarrhea) และปัจจัยเสี่ยงที่อาจเกี่ยวข้อง พบว่าปัจจัยมีความสัมพันธ์โดยมีค่า crude IRR ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) มีสามปัจจัย ได้แก่ การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า (IRR 0.76, 95%CI 0.68-0.85) การกินนมแม่ (IRR 0.989, 95%CI 0.98-0.99) การศึกษามารดาในระดับมัธยมปลาย/อาชีวศึกษา (IRR 1.32 95%CI 1.13-1.54) และระดับปริญญาตรีหรือสูงกว่า (IRR 1.34 95%CI 1.10-1.63) อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ พบว่า การศึกษามารดามีความสัมพันธ์แปรผันตามกันกับการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า (correlation p-value = <0.01) ในการวิเคราะห์แบบ multiple logistic regression จึงมีเพียงสองปัจจัย ซึ่งพบว่าทั้งสองปัจจัยมีผลต่ออัตราการป่วย non-IPD diarrhea แบบอิสระต่อกัน โดย**การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้ามีประสิทธิผลป้องกันการป่วย non-IPD diarrhea ร้อยละ 24 (95%CI 15-32)** และแต่ละเดือนของระยะเวลาการกินนมแม่ที่เพิ่มขึ้นมีประสิทธิผลป้องกันการป่วย non-IPD diarrhea เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.2 (95%CI 0.3-2) (รายละเอียดในตารางที่ 22 และ 23)

เมื่อวิเคราะห์แยกการป่วยในอาสาสมัครออกเป็นสองช่วงอายุ คือช่วงอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และ 7-18 เดือน **ในกลุ่มอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน ไม่พบมีปัจจัยใดที่ส่งผลต่อการป่วย non-IPD diarrhea** ส่วนในกลุ่มอายุ 7-18 เดือน พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ โดยมี crude IRR ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ สี่ปัจจัย ได้แก่ การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า (crude IRR 0.5 95%CI 0.67-0.84) การกินนมแม่ (crude IRR 0.88 95%CI 0.78-0.98) การเข้าสถานรับเลี้ยงเด็ก (crude IRR 1.84 95%CI 1.09-3.12) และการศึกษามารดาใน

ระดับมัธยมปลาย/อาชีวศึกษา (crude IRR 1.37 95%CI 1.16-1.62) และระดับปริญญาตรีหรือสูงกว่า (crude IRR 1.39 95%CI 1.13-1.72) อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ พบว่า การกินนมแม่มีความสัมพันธ์แปรผันตามกันกับการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า (correlation p-value = <0.01) ในการวิเคราะห์แบบ multiple logistic regression จึงมีเพียงสามปัจจัย ซึ่งพบว่าทั้งสามปัจจัยมีผลต่ออัตราการป่วย non-IPD diarrhea แบบอิสระต่อกัน คือ **ในกลุ่มอายุ 7-18 เดือน การได้รับวัคซีนไวรัสโรต้ามีประสิทธิผลป้องกันการป่วย non-IPD diarrhea ร้อยละ 25** (95%CI 16-34) **การเข้าสถานรับเลี้ยงเด็กเป็นผลให้ป่วยด้วย non-IPD diarrhea เพิ่มขึ้น 1.88 เท่า** (OR 1.88 95%CI 1.11-3.19) **การศึกษามารดาในระดับมัธยมปลาย/อาชีวศึกษา เป็นผลให้การป่วยด้วย non-IPD diarrhea เพิ่มขึ้น 1.40 เท่า** (95%CI 1.19-1.66) **และระดับปริญญาตรีหรือสูงกว่า เพิ่มขึ้น 1.39 เท่า** (95%CI 1.13-1.72) รายละเอียดในตารางที่ 22 และ 23

อาสาสมัครประเภทที่สอง(IPD cases)

2.1 อาสาสมัครทั้งหมด

สำหรับอาสาสมัครประเภทที่สอง (IPD case) มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการจานวน 3,328 คน คิดเป็นร้อยละ 83.3 ของผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 5 ปีที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียทั้งหมด แบ่งเป็นอาสาสมัครในสุโขทัยจานวน 1,544 คน และเพชรบูรณ์จานวน 1,784 คน โดยมีการกระจายตามช่วงเวลาตาม(รายละเอียดในแผนภูมิที่ 10) ซึ่งจะเห็นได้ว่าในภาพรวมจานวนอาสาสมัครรายเดือนของเพชรบูรณ์จะใกล้เคียงหรือต่ำกว่าสุโขทัย ยกเว้นในช่วงเดือนมีนาคมถึงพฤษภาคม 2556 ซึ่งจานวนอาสาสมัครในเพชรบูรณ์สูงกว่าสุโขทัยคิดเป็นร้อยละ 128.1 และในช่วงเดือนมกราคมถึงมีนาคม 2557 ซึ่งจานวนผู้ป่วยในเพชรบูรณ์เพิ่มสูงกว่าสุโขทัยกว่า 2 เท่า เมื่อพิจารณาเพิ่มเติมถึงอัตราการเข้าร่วมโครงการของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด (ตารางที่ 24) จะพบว่าอัตราการเข้าร่วมโครงการของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดใกล้เคียงกัน โดยเฉลี่ยอัตราการเข้าร่วมโครงการของผู้ป่วยในเพชรบูรณ์เท่ากับร้อยละ 83.2 (range 63.4 – 93.8) และในสุโขทัยเท่ากับร้อยละ 83.4 (range 71.4 – 91.3)

เมื่อพิจารณาความรุนแรงของอาการท้องเสียของอาสาสมัครตาม Vesikari Scale Score (แผนภูมิที่ 11 และ 12) จะพบว่าอาสาสมัครในเพชรบูรณ์มีแนวโน้มความรุนแรงของอาการท้องเสียสูงกว่าสุโขทัย โดยมีสัดส่วนอาสาสมัครที่มีความรุนแรงของอาการท้องเสีย แบบ mild (score น้อยกว่า 7), moderate (score 7-10) และ severe (score มากกว่าหรือเท่ากับ 11) เท่ากับร้อยละ 0.6, 17.3 และ 82.1 ตามลำดับ ส่วนอาสาสมัครในสุโขทัยมีสัดส่วนความรุนแรงของอาการท้องเสีย เท่ากับ ร้อยละ 0.5, 22.3 และ 76.3 ตามลำดับ

โดยอาสาสมัครในเพชรบูรณ์มีสัดส่วนการอาเจียนมากกว่า 3 วัน (ร้อยละ 34.0) และสูงสุดมากกว่า 5 ครั้งต่อวัน (ร้อยละ 37.5) สูงกว่าในสุโขทัย (ร้อยละ 29.1 และ 32.5) นอกจากนี้ในเพชรบูรณ์ยังมีอาการขาดน้ำร้อยละ73.8 สูงกว่าสุโขทัยซึ่งมีอาการขาดน้ำร้อยละ 46.7 (แผนภูมิที่ 13)

อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครนับถึงวันเริ่มป่วยในเพชรบูรณ์เท่ากับ 637.8±412.6 วัน (mean + SD) ส่วนอายุเฉลี่ยของอาสาสมัครในสุโขทัยเท่ากับ 614.7±403.9 (mean + SD) เมื่อแบ่งกลุ่มอายุของอาสาสมัครเมื่อเริ่มป่วยออกเป็นช่วง ช่วงละ 6 เดือน (แผนภูมิที่ 14) พบว่าทั้งอาสาสมัครในเพชรบูรณ์และสุโขทัยมีสัดส่วนมากที่สุดในกลุ่มอายุ 7-12 เดือน รองลงมา ได้แก่ กลุ่มอายุ 13-18 เดือน และ 25-36 เดือน ตามลาดับ ทั้งนี้มีข้อสังเกตว่าอาสาสมัครในทั้งสองจังหวัดมีอายุใกล้เคียงกัน แต่ในเพชรบูรณ์มีความรุนแรงของอาการท้องเสียมากกว่า เมื่อคำนวณอัตราป่วยในกลุ่มอายุต่างๆ โดยใช้จานวนอาสาสมัครในกลุ่มอายุนั้นๆ เป็นตัวตั้ง หารด้วยจานวนเฉลี่ยของเด็กเกิดระหว่างปี 2553 – 2557 และปรับเป็นอัตราป่วยต่อแสนประชากรต่อปี จะพบว่า ในทั้งสองจังหวัดพบอัตราป่วยสูงที่สุดในกลุ่มอายุ 7-12 เดือนโดยในเพชรบูรณ์เท่ากับ 9,016 ต่อแสนประชากรต่อปี ใกล้เคียงกับสุโขทัย ซึ่งเท่ากับ 8,596 ต่อแสนประชากรต่อปี ในภาพรวมอัตราป่วยในเพชรบูรณ์สูงกว่าสุโขทัยในทุกกลุ่มอายุยกเว้นกลุ่มอายุต่ำกว่า 6 เดือน (ตารางที่ 25)

2.2 อาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้า

จากอาสาสมัคร 3,328 คน สามารถเก็บอุจจาระส่งตรวจได้ 2,957 คน คิดเป็นร้อยละ 88.9 ในจานวนนี้เป็นอาสาสมัครในสุโขทัยจานวน 1,470 คน คิดเป็นสัดส่วนการเก็บตัวอย่างอุจจาระส่งตรวจได้ร้อยละ 95.2 และเป็นอาสาสมัครในเพชรบูรณ์จานวน 1,487 คน คิดเป็นสัดส่วนการเก็บตัวอย่างอุจจาระส่งตรวจได้ร้อยละ 83.4 จากอาสาสมัครที่เก็บตัวอย่างอุจจาระได้ทั้งหมด 2,957 คน พบเชื้อไวรัสโรต้าจานวน 673 คน คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 22.8 เมื่อวิเคราะห์แยกรายจังหวัด สัดส่วนการพบเชื้อโวรัสโรต้าในสุโขทัย เท่ากับร้อยละ 14.7 (216 จาก 1,470) และสัดส่วนการพบเชื้อไวรัสโรต้าในเพชรบูรณ์ เท่ากับร้อยละ 30.7 (457 จาก 1,487) เมื่อแยกวิเคราะห์รายเดือน พบว่าสัดส่วนการพบเชื้อไวรัสโรต้าในสุโขทัย อยู่ระหว่างร้อยละ 0-34.8 แนวโน้มค่อนข้างคงที่ตลอดช่วงการวิจัย ส่วนสัดส่วนการพบเชื้อไวรัสโรต้าในเพชรบูรณ์ อยู่ระหว่างร้อยละ 0-67.9 โดยพบในสัดส่วนสูงในช่วงเดือนมีนาคมถึงเมษายน 2556 และ เดือนมกราคมถึงมีนาคม 2557 ซึ่งเป็นช่วงที่เพชรบูรณ์มีรายงานผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 5 ปีที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียเพิ่มสูงขึ้นมาก (แผนภูมิที่ 15) และมีข้อสังเกตว่าเมื่อผ่านช่วงการระบาดแต่ละครั้งแล้ว สัดส่วนการตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้าในเพชรบูรณ์จะลดต่ำลงมาก

เมื่อแยกวิเคราะห์อาสาสมัครตาม Vesikari Scale Score พบว่าสัดส่วนการตรวจพบไวรัสโรต้าเพิ่มสูงขึ้นในอาสาสมัครที่มี Vesikari Scale Score สูงขึ้น โดยมีแนวโน้มลักษณะเดียวกันทั้งในเพชรบูรณ์และสุโขทัย

และเนื่องจากในเพชรบูรณ์มีอาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้ามากกว่า จึงน่าจะเป็นเหตุให้มีสัดส่วนของอาการท้องเสียที่มีความรุนแรงสูงกว่า (แผนภูมิที่ 16) เมื่อวิเคราะห์อาการและอาการแสดงของอาสาสมัครในทั้งสองจังหวัด พบว่ามีความคล้ายคลึงกันในทั้งสองจังหวัด ยกเว้นอาสาสมัครในเพชรบูรณ์มีอาการขาดน้ำสูงกว่าอย่างชัดเจน (ร้อยละ 71.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 56.0) (แผนภูมิที่ 17)

อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้านับถึงวันเริ่มป่วยในเพชรบูรณ์เท่ากับ 707.3±413.3 วัน (mean + SD) ส่วนอายุเฉลี่ยของอาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้าในสุโขทัยเท่ากับ 978.3±400.7 วัน (mean + SD) เมื่อแบ่งกลุ่มอายุของอาสาสมัครเมื่อเริ่มป่วยออกเป็นช่วง ช่วงละ 6 เดือน (แผนภูมิที่ 18) พบว่าอัตราการติดเชื้อไวรัสโรต้ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครที่อายุมากขึ้น โดยแนวโน้มในเพชรบูรณ์เพิ่มขึ้นอย่างคงที่ ส่วนในสุโขทัยมีแนวโน้มต่ำในกลุ่มอายุต่ำกว่า 2 ปี และเพิ่มสูงขึ้นมากในกลุ่มอายุ 2 ปีขึ้นไป ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการให้บริการวัคซีนไวรัสโรต้าในสุโขทัยที่เริ่มมาตั้งแต่เดือนตุลาคม 2554 เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีอาการท้องเสียทั้งหมด พบว่าอาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้ามีอายุเฉลี่ยสูงกว่าอาสาสมัครโดยรวม ทั้งในจังหวัดเพชรบูรณ์และสุโขทัย โดยเห็นได้ชัดเจนในสุโขทัย เมื่อคำนวณอัตราป่วยในกลุ่มอายุต่างๆ โดยใช้จานวนอาสาสมัครที่ตรวจพบไวรัสโรต้าเป็นตัวตั้งหารด้วยจานวนเฉลี่ยของเด็กเกิดระหว่างปี 2553 – 2557 และปรับเป็นอัตราป่วยต่อแสนประชากรต่อปี จะพบว่า แนวโน้มการป่วยด้วยไวรัสโรต้าของสองจังหวัดแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยในเพชรบูรณ์อัตราป่วยสูงมากในกลุ่มอายุ 6 เดือนขึ้นไป และลดต่ำลงในกลุ่มอายุ 30 เดือนขึ้นไป โดยอัตราป่วยสูงสุดในกลุ่มอายุ 13-18 เดือนเท่ากับ 1,777 ต่อแสนประชากรต่อปี ส่วนในสุโขทัยอัตราป่วยในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีอยู่ในเกณฑ์ต่ำและค่อยๆ เพิ่มสูงขึ้น โดยสูงสุดในกลุ่มอายุ 43-48 เดือนเท่ากับ 714 ต่อแสนประชากรต่อปี (ตารางที่ 26) ทั้งนี้เป็นที่น่าสังเกตว่าแนวโน้มอัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียโดยรวมของทั้งสองจังหวัดไม่แตกต่างกันมาก แต่แนวโน้มโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าแตกต่างกันอย่างชัดเจน แสดงว่ายังมีสาเหตุของโรคท้องเสียในเด็กเกิดจากเชื้ออื่นที่มิใช่ไวรัสโรต้าอีกมาก

เมื่อวิเคราะห์โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่หนึ่งเกิดก่อนเดือนสิงหาคม 2554 ซึ่งเป็นกลุ่มที่เกิดก่อนเริ่มให้บริการวัคซีนไวรัสโรต้าในสุโขทัย และกลุ่มที่สองเกิดตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2554 เป็นต้นไป พบว่าสัดส่วนการตรวจพบไวรัสโรต้าในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มในเพชรบูรณ์มีแนวโน้มใกล้เคียงกัน ส่วนในสุโขทัยกลุ่มที่สองซึ่งเกิดตั้งแต่เดือนตุลาคม 2554 (คือหลังเริ่มให้บริการวัคซีนไวรัสโรต้า) สัดส่วนการตรวจพบมีน้อยมากแตกต่างอย่างชัดเจนจากอาสาสมัครกลุ่มที่หนึ่งซึ่งเกิดก่อนการให้วัคซีน ซึ่งมีการตรวจพบที่สูงกว่ามาก (แผนภูมิที่ 19)

2.3 Genotype **ของไวรัสโรต้า**

ในจำนวนตัวอย่างอุจจาระที่ตรวจพบไวรัสโรต้าทั้งหมด 688 ตัวอย่าง สามารถตรวจหา genotype ได้

ทั้งหมด 673 ตัวอย่าง ในจานวนนี้มีตัวอย่างที่ตรวจพบไวรัสโรต้า genotype เดียวจานวน 644 ตัวอย่าง และตรวจพบไวรัสโรต้า 2 genotype ร่วมกัน จานวน 29 ตัวอย่าง โดยรวมพบเชื้อไวรัสโรต้า G1 มากที่สุด เป็นสัดส่วนร้อยละ 60.0 รองลงมาได้แก่ G2 ร้อยละ 22.7 และ G8 ร้อยละ 20.4 ทั้งนี้ G1 เป็นเชื้อที่พบสูงสุดในเพชรบูรณ์ทั้งในช่วงการระบาดในเดือนมีนาคมถึงเมษายน 2556 และในช่วงเดือนมกราคมถึงมีนาคม 2557 ส่วนในสุโขทัยพบเชื้อ G1 และ G2 ใกล้เคียงกันในช่วงการระบาดเดือนมีนาคมถึงเมษายน 2556 และ G1 มากที่สุดในการระบาดช่วงเดือนมกราคมถึงมีนาคม 2557 (ตารางที่ 27 และ 28)

นอกจากนี้ในสุโขทัย พบการกระจายของไวรัสโรต้า Genotype ไม่แตกต่างกันทั้งในอาสาสมัครกลุ่มที่เกิดก่อนและหลังการให้บริการวัคซีนไวรัสโรต้า (ตารางที่ 28)

การศึกษาส่วนที่สอง–ความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้า

ผลการศึกษา

1. ผลการวิเคราะห์ต้นทุน

1.1 ข้อมูลต้นทุนการเจ็บป่วยเมื่อผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการท้องเสีย (ข้อมูลจากอาสาสมัครประเภทที่ 2 – IPD case)

จำนวนผู้ป่วยจากการเฝ้าระวังในโรงพยาบาลตั้งแต่เดือนตุลาคม 2555 ถึงเดือนมิถุนายน 2556 ในจังหวัดเพชรบูรณ์เป็น 568 ราย และในจังหวัดสุโขทัยเป็น 582 ราย จากจำนวนนี้มีอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและสามารถติดตามข้อมูลต้นทุนและผลอุจจาระได้ครบถ้วนในจังหวัดเพชรบูรณ์เท่ากับ 347 คน และในจังหวัดสุโขทัยเท่ากับ 441 คน ซึ่งจำนวนอาสาสมัครนี้ยังคงเพียงพอในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจากจังหวัดเพชรบูรณ์และสุโขทัยพบว่าผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเป็น 19.94 และ 20.43 เดือนตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยแต่ละรายมีวันนอนในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยเท่ากับ 4.10 และ 3.83 วันตามลำดับ และส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของโรคตาม Vesikari score อยู่ในระดับสูงประมาณ 13 ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่29)

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างต้นทุนการเจ็บป่วยกับผลการตรวจอุจจาระ (เชื้อไวรัสโรต้ากับเชื้ออื่นๆ) ด้วยการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณ (Multiple regression analysis) พบว่าต้นทุนของผู้ป่วยในสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสโรต้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นต้นทุนเฉลี่ยต่อครั้งของการรักษาพยาบาลเนื่องจากเชื้อ

ไวรัสโรต้าของก่อนมาโรงพยาบาลเป็น 325.39 บาท ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ยต่อครั้งของการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 7,090.35บาท ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ยต่อครั้งหลังออกจากโรงพยาบาลเท่ากับ 287.96 บาท ค่าเดินทาง อาหารและอื่นๆตลอดช่วงการเจ็บป่วย (ได้แก่ ค่าผ้าอ้อมสำเร็จรูป ค่านม free lactose) เท่ากับ 1,407.46บาท รายได้เฉลี่ยที่สูญเสียไปของผู้ดูแลตลอดระยะเวลาการเจ็บป่วยเท่ากับ 2,140.21 บาท (แสดงในตารางที่ 30)

1.2 ข้อมูลต้นทุนการเจ็บป่วยต้นทุนการเจ็บป่วยของผู้ป่วยนอกด้วยอาการท้องเสีย (ข้อมูลจากอาสาสมัครประเภทที่ 1 – cohort group)

จากข้อมูลการสัมภาษณ์ผู้ปกครองที่คลินิกสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคพบว่ามีจานวนครั้งของการป่วยด้วยอาการท้องเสียของจังหวัดเพชรบูรณ์เท่ากับ 201 ครั้งจากอาสาสมัคร 177 ราย และในจังหวัดสุโขทัยเท่ากับ 235 ครั้งจากอาสาสมัคร 208 ราย โดยมีอาสาสมัครที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาของเพชรบูรณ์น้อยกว่าของจังหวัดสุโขทัย (34.83% และ 43.40%) สาหรับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาแบ่งเป็นการรักษาของผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน คลินิกเอกชน และซื้อยากินเองคิดเป็น 17.47% 7.56% 35.89% 4.25% ในจังหวัดเพชรบูรณ์ และ 13.12% 2.05% 39.37% 2.05% ในจังหวัดสุโขทัยตามลำดับ (แผนภูมิที่ 20)

การคำนวณต้นทุนในส่วนนี้จะคำนวณเฉพาะต้นทุนที่ไม่เกี่ยวข้องการรักษาแบบผู้ป่วยใน โดยจะคำนวณต้นทุนจากข้อมูลการสัมภาษณ์และจากฐานข้อมูลของสถานพยาบาล แบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (ambulatory care) รวมข้อมูลจากการรักษาในโรงพยาบาลในฐานะผู้ป่วยนอกและนอกโรงพยาบาลจากการรักษาที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลและรักษาที่คลินิกเอกชน และกลุ่มที่ดูแลตนเอง (self-care) โดยรวมผู้ที่ซื้อยาจากร้านยาและไม่ได้รับการรักษาโดยการใช้ยา พบว่าต้นทุนการรักษาพยาบาลของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบกันระหว่างสองจังหวัดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.078 และ 0.235 ตามลำดับ) ต้นทุนการรักษาพยาบาลเฉลี่ยของการรักษาแบบผู้ป่วยนอกเท่ากับ 120.65 บาท ค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ยที่คลินิกเอกชนเท่ากับ 390.94 บาท ค่าใช้จ่ายในการรักษาตัวเองซึ่งเป็นการซื้อยากินเองเฉลี่ยเท่ากับ 86 บาท ค่าเดินทาง อาหารและอื่นๆตลอดช่วงการเจ็บป่วย (ได้แก่ ค่าผ้าอ้อมสำเร็จรูป ค่านม free lactose) เท่ากับ 365.64 บาทสำหรับผู้ป่วยนอกและ 68.61 บาทสำหรับการดูแลตนเอง รายได้เฉลี่ยที่สูญเสียไปของผู้ดูแลตลอดระยะเวลาการเจ็บป่วยเท่ากับ 227.28 บาท สำหรับผู้ป่วยนอกและ 47.33 บาทสำหรับการดูแลตนเอง (แสดงในตารางที่ 30)

1.3 ข้อมูลต้นทุนอาการข้างเคียงภายหลังได้รับวัคซีน

จำนวนครั้งของการเกิดอาการข้างเคียงหลังได้รับวัคซีนของจังหวัดเพชรบูรณ์และจังหวัดสุโขทัยมีจำนวนเท่ากับ 331 (17.09%) และ 682 (23.57%) ครั้งจากจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการในจังหวัดเพชรบูรณ์จานวน 1,937 รายและในจังหวัดสุโขทัยจานวน 2,893 รายตามลำดับ อาการที่พบส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 50 เป็นอาการไข้ แต่เนื่องจากวัคซีนไวรัสโรต้าก่อให้เกิดอาการไข้ได้น้อยมาก ดังนั้นการคำนวณต้นทุนของการเกิดอาการข้างเคียงภายหลังได้รับวัคซีนนี้จึงไม่วิเคราะห์ข้อมูลในส่วนนี้

อาสาสมัครในจังหวัดสุโขทัยพบอาการท้องเสียและ/หรือร่วมกับอาการอื่นๆ (ได้แก่ อาเจียน ผื่น บวม) ประมาณร้อยละ3.8 มากกว่าอาการที่เกิดขึ้นจากอาสาสมัครในจังหวัดเพชรบูรณ์ซึ่งเกิดประมาณร้อยละ 1.3 (P-Value <0.001) เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของอาการอาเจียน และอาการอื่นๆ (ได้แก่ ผื่น บวม เบื่ออาหาร) ของทั้งสองจังหวัดด้วย Mann-Whitney U test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นต้นทุนอาการข้างเคียงภายหลังได้รับวัคซีนจะคำนวณเฉพาะจากอาการท้องเสีย โดยต้นทุนรวมเฉลี่ยสำหรับอาการท้องเสียและ/หรือร่วมกับอาการอื่นๆต่อครั้งของเด็กที่ได้รับวัคซีนในจังหวัดเพชรบูรณ์และสุโขทัยเท่ากับ 5.92 และ 17.86 บาทตามลำดับ และประมาณการณ์ว่าผลต่างของต้นทุนนี้เป็นอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากวัคซีนโรต้าไวรัสเท่ากับ 11.94 บาท

2. การคำนวณอุบัติการณ์ของโรค

2.1 อัตราป่วยของการนอนโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า

ผลการตรวจอุจจาระของผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 5 ปีที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียของจังหวัดเพชรบูรณ์พบอัตราการป่วยจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า (ต่อ 100 ประชากรต่อปี) จำแนกตามอายุ 0-6 เดือน 7-12 เดือน 13-18 เดือน 19-24 เดือน 25-36 เดือน 37-48 เดือน และ 49-60 เดือน เป็น 0.096, 1.335, 1.780, 1.587 0.958, 0.687 และ 0.377 ตามลาดับ แต่ผลการศึกษาของโครงการนาร่องพบอัตราการป่วยของการรับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียจากการติดเชื้อไวรัสโรต้าในช่วงอายุ 6-12 เดือน และ 13-18 เดือนเท่านั้น คิดเป็นอัตราป่วยต่อ 100 ประชากรต่อปีเท่ากับ 2 และ 3.6 แต่เนื่องจากการศึกษานี้ ต้องการประมาณอัตราผู้ป่วยในเด็กอายุ 0-60 เดือน จึงจาเป็นต้องทำการประมาณอัตราป่วยของอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าในช่วงอายุอื่นๆ (ตารางที่ 31) ด้วยการเทียบสัดส่วนของข้อมูลระหว่างอายุ 6- 12 เดือนและ 13-18 เดือน ดังนี้

อัตราป่วยด้วยอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าอายุ 0-6 เดือน (ต่อ 100 ประชากรต่อปี)

= 0.12 * [(2+3.6)/2]/[(1.335+1.780)/2] = 0.17

อัตราป่วยด้วยอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าอายุ 19-24 เดือน (ต่อ 100 ประชากรต่อปี)

= 1.59 * [(2+3.6)/2]/[(1.335+1.780)/2] = 2.87

อัตราป่วยด้วยอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าอายุ25-36 เดือน (ต่อ100 ประชากรต่อปี)

= 0.96 * [(2+3.6)/2]/[(1.335+1.780)/2] = 1.73

อัตราป่วยด้วยอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าอายุ 37- 48 เดือน (ต่อ100 ประชากรต่อปี)

= 0.69 * [(2+3.6)/2]/[(1.335+1.780)/2] = 1.24

อัตราป่วยด้วยอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าอายุ 49-60เดือน (ต่อ100 ประชากรต่อปี)

= 0.38* [(2+3.6)/2]/[(1.335+1.780)/2] = 0.68

จากข้อมูลมีอาสาสมัครติดเชื้อไวรัสโรต้าครั้งที่ 2 เท่ากับ 1 รายจากจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสโรต้า 672 ราย โดยกำหนดให้เด็กนอนโรงพยาบาลเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสโรต้าไม่เกิน 2 ครั้งและความรุนแรงของการติดเชื้อครั้งที่สองจะน้อยกว่าครั้งแรก

2.2 อัตราป่วยของผู้ป่วยนอกด้วยอาการท้องเสียจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า

การศึกษานี้พบว่าอัตราป่วยของอาการท้องเสียจากไวรัสโรต้าในเด็กไทยที่อยู่ในช่วงอายุ 1-18 เดือนเท่านั้น แต่เนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลต้องการประมาณอัตราผู้ป่วยในเด็กอายุ 0-60 เดือน จึงทำการประมาณอัตราป่วยในช่วงอายุอื่นๆ โดยพิจารณาข้อมูลที่มีในประเทศไทยจากสามแหล่ง คือ รายงาน 506 สำนักระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข การศึกษาของ Jiraphongsa et al [(2)] และโครงการนำร่องเพื่อศึกษาประสิทธิผลและความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้า

ข้อมูลจากรายงาน 506 เป็น spontaneous report จากสภานพยาบาลของรัฐและสถานีอนามัย ไม่ได้จำแนกสาเหตุของการท้องเสียของทั้งเด็กและผู้ใหญ่ แนวโน้มข้อมูลที่ได้น่าจะต่ำกว่าความจริง ส่วนข้อมูลการศึกษา Jiraphongsa et al ทำการศึกษาที่อำเภอหัวยกระเจา จังหวัดกาญจนบุรีระหว่างปี 2001-2002 รายงานอุบัติการณ์เกิดท้องเสียเฉียบพลันและท้องเสียเนื่องจากเชื้อไวรัสโรต้าในเด็กอายุ 6-24 เดือน แต่ไม่ได้จำแนกว่ามีอุบัติการณ์เกิดในสถานพยาบาลเท่าไร ส่วนข้อมูลจากโครงการนำร่องเก็บข้อมูลที่จังหวัดเพชรบูรณ์ระหว่างปี 2012-2014 ในเด็กที่ไม่เคยมีประวัติได้รับวัคซีนอายุ 2-18 เดือน ซึ่งผลการศึกษาจะรายงานอุบัติการณ์เกิดสำหรับผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอก และผู้ที่ดูแลตนเองที่บ้าน เพื่อประมาณการณ์อุบัติการณ์สำหรับเด็กติดเชื้อไวรัสโรต้าที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจะใช้ข้อมูลสัดส่วนจากข้อมูลโครงการนำร่องมาปรับ (ตารางที่ 31)

เด็กแต่ละคนสามารถติดเชื้อไวรัสโรต้าได้หลายครั้ง โดยจะประมาณการณ์สัดส่วนของการติดเชื้อในแต่ละครั้งที่ต้องรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจากผลการศึกษาของโครงการนำร่อง พบว่า 83% สำหรับครั้งแรก 13.9% สำหรับครั้งที่สอง 2 สำหรับครั้งที่สาม 0.5% สำหรับครั้งที่ 4 และ 0.3% สำหรับครั้งที่ 5 นำค่าเหล่านี้ประมาณอัตราท้องเสียจากไวรัสโรต้าของผู้ป่วยนอกตามจานวนครั้งของการติดเชื้อ และเปลี่ยนจากอัตราท้องเสียจากไวรัสโรต้าของผู้ป่วยนอก (ต่อคนต่อปี) เป็นความน่าจะเป็น (ต่อเดือน) โดยใช้สูตร Probability = 1-exp(-rt) โดย r=rate, t=time (ตารางที่ 32)

2.3 อัตราป่วยของอาการท้องเสียจากการติดเชื้อไวรัสโรต้านอกสถานพยาบาล
(self-recovered and self-medication)

ข้อมูลส่วนนี้อ้างอิงจากการศึกษาโครงการนำร่องในจังหวัดเพชรบูรณ์ โดยใช้วิธีประมาณการณ์จากการเทียบสัดส่วนเช่นเดียวกับข้อ 2.2 จะได้ค่าดังตารางที่ 31 และสัดส่วนของการติดเชื้อแต่ละครั้งอ้างอิงจากโครงการนำร่อง โดย 80% สำหรับครั้งแรก 13.8% สำหรับครั้งที่สอง 2 5.1% สำหรับครั้งที่สาม และ 0.5% สำหรับครั้งที่ 4 และครั้งที่ 5 (ตารางที่ 33)

2.4 อัตราการเสียชีวิต

ในแบบจำลองให้สาเหตุการเสียชีวิตมาจาก 2 สาเหตุคือการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า และจากสาเหตุอื่นๆในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ดังตารางที่ 34

3. ประสิทธิผลของวัคซีนและความครอบคลุม

จากการวิเคราะห์พบว่าประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าไวรัสสามารถป้องกันการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในเท่ากับ 88% (95%CI :76% – 94%) ส่วนประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกมาจากการทบทวนวรรณกรรม เนื่องด้วยข้อจำกัดของการเก็บอุจจาระในผู้ป่วยนอก มี 2 งานวิจัยที่กล่าวถึง คือ งานวิจัยของของ Florence T และคณะ[23] และงานวิจัยของ Wilopo S และคณะ[24] โดยงานวิจัยของ Florence T และคณะ[23] พบว่าวัคซีนโรต้าไวรัสมีประสิทธิผลในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ 100% (95%CI: 87%-100%) และป้องกันการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ 96% (95%CI: 76%-100%) ส่วนงานวิจัยของ Wilopo S และคณะ[24] อ้างอิงถึงประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ 84% และป้องกันการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าได้ 70% ซึ่งค่าประสิทธิผลในป้องกันการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในใกล้เคียงกับผลการศึกษาของโครงการ ดังนั้นในการวิเคราะห์กรณีฐานจะใช้ประสิทธิผลในการป้องกันการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าที่ 70% กำหนดให้ประสิทธิผลของวัคซีนจะคงที่ในปีที่ 1 และ 2 หลังจากนั้นจะลดลงปีละ 10% ส่วนความครอบคลุมของวัคซีนจากการศึกษาอยู่ที่ 97% พร้อมกันนี้กำหนดราคาและคุณลักษณะของวัคซีนตามข้อมูลการศึกษา (รายละเอียดในตารางที่ 35)

4.ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพป่วยด้วยอาการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้า โดยแบ่งเป็นผู้ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก จะมีค่าเท่ากับ 0.595 และ 0.685 ตามลำดับ และสมมติให้ทุกคนในสถานะสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรงมีค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 1 (ตามตารางที่ 36)

5.ผลการวิเคราะห์ความคุ้มค่า

ผลการวิเคราะห์ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปีพบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนมีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล 56,771 ราย ผู้ป่วยที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจำนวน 84,496 ราย และผู้ป่วยที่ดูแลตนเองที่บ้านจำนวน 36,259 ราย และในกลุ่มที่รับวัคซีนมีจำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล 12,460 ราย ผู้ป่วยที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจำนวน 33,314 ราย และผู้ป่วยที่ดูแลตนเองที่บ้านจำนวน 38,311 ราย จากผลการศึกษานี้พบว่าวัคซีนสามารถลดความรุนแรงของโรคได้ โดยลดการนอนโรงพยาบาลได้ 78% ลดการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ 61% แต่จะไปเพิ่มการรักษาแบบดูแลตนเองที่บ้าน 6% และมีการเพิ่มขึ้นของปีสุขภาวะ (QALY gained) เป็น 2,561 (แสดงผลในตารางที่ 37)

การใช้วัคซีนที่ราคาโด๊สละ 399 บาท ในมุมมองผู้ให้บริการพบว่า วัคซีนสามารถป้องกันการการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าเพิ่มขึ้นหนึ่งรายต้องแลกกับต้นทุน 3,552 บาท ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าเพิ่มขึ้นหนึ่งรายต้องแลกกับต้นทุน 7,491 บาท ป้องกันการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจากการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าเพิ่มขึ้นหนึ่งรายต้องแลกกับต้นทุน 6,485 บาท และการมีปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นหนึ่งปีต้องแลกกับต้นทุน 129,622 บาท และในมุมมองทางสังคม พบว่า วัคซีนสามารถป้องกันการการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าเพิ่มขึ้นหนึ่งรายต้องแลกกับต้นทุน 163 บาท ป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าเพิ่มขึ้นหนึ่งรายต้องแลกกับต้นทุน 343 บาท ป้องกันการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจากการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าเพิ่มขึ้นหนึ่งรายต้องแลกกับต้นทุน 297 บาท และการมีปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นหนึ่งปีต้องแลกกับต้นทุน 45,798 บาท จากผลการวิเคราะห์นี้พบว่าวัคซีนไวรัสโรต้ามีความคุ้มค่า เนื่องจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของทั้งสองมุมมองมีค่าไม่เกินเพดานของความเต็มใจที่จะจ่ายซึ่งอยู่ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ที่กำหนดโดยคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ (ตารางที่ 38)

ในส่วนของการวิเคราะห์ต้นทุนผลได้ พบว่ามูลค่าปัจจุบันสุทธิ (NPV) ของทั้งสองมุมมองมีค่าติดลบ แสดงว่าต้นทุนของโครงการฉีดวัคซีนมีค่าสูงกว่าต้นทุนการเจ็บป่วยที่ประหยัดได้ ในการวิเคราะห์จุดคุ้มทุนที่ NPV=0 ในมุมมองของสังคม ราคาวัคซีนต่อโด๊สต้องไม่เกิน 389 บาท ในมุมมองของผู้ให้บริการ ราคาต้องไม่เกิน 185 บาท ตามลำดับ

6.ผลการวิเคราะห์ความไวของตัวแปร

6.1 ผลการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis)

ตัวแปรที่มีผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER ไปจากค่าอ้างอิง (Base case values) พบว่าตัวแปรที่มีอิทธิผลต่อความคุ้มค่ามากที่สุด ได้แก่ อุบัติการณ์การเกิดโรคของการนอนโรงพยาบาล ปัจจัยที่มีอิทธิพลรองลงมาได้แก่ ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการนอนโรงพยาบาลจากการท้องเสียเนื่องจากเชื้อไวรัสโรต้า ความครอบคลุมของการได้รับวัคซีน ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการรักษาแบบผู้ป่วยนอกจากการท้องเสียเนื่องจากเชื้อไวรัสโรต้า และอัตราลด (แผนภูมิที่21)

6.2 ผลการวิเคราะห์ความไวแบบความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis)

ผลการวิเคราะห์ความไวด้วยการผันแปรค่าตัวแปรในแบบจำลองไปพร้ อมกันทุกตัวแปร โดยแกน X แสดงระดับความเต็มใจจ่ายของสังคมหรือเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ระดับต่างๆ(บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น) และแกน Y แสดงโอกาสความคุ้มค่าของวัคซีนที่ระดับความเต็มใจจ่ายของสังคมต่างๆ (แผนภูมิที่กัน22) เมื่อพิจารณา ณ ความเต็มใจจ่ายหรือเกณฑ์ความคุ้มค่าเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น โอกาสที่วัคซีนจะเป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าสูงถึงร้อยละ 82 ในมุมมองผู้ให้บริการและ 99.85% ในมุมมองทางสังคม

7. ผลกระทบด้านงบประมาณ

แม้ว่าการประเมินความคุ้มค่าของวัคซีนไวรัสโรต้าจะมีความคุ้มค่า แต่จำเป็นต้องพิจารณางบประมาณที่จะใช้ถ้าวัคซีนนี้ได้รับการพิจารณาเข้าสู่โครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ จะประมาณการณ์งบประมาณที่ใช้ในที่ 2017-2021 (แผนภูมิที่ 23) พบว่าต้องใช้งบประมาณ 585 ล้านบาทสำหรับปีแรก (คิดเป็นประมาณ 45% ของงบประมาณที่ใช้ทั้งหมดสำหรับวัคซีนที่อยู่ในแผนภูมิคุ้มกันแห่งชาติปี 2014) และมูลค่าจะลดลงเรื่อยๆ เนื่องจากการคาดการณ์ว่าจำนวนประชากรเด็กเกิดในประเทศไทยจะลดลง แต่ถ้าพิจารณาราคาวัคซีนที่จุดคุ้มทุน ราคาโด๊สละ 185 บาท จะสามารถลดงบประมาณลงได้ประมาณปีละประมาณ 300 ล้านบาท (54%) เทียบกับราคาวัคซีนที่กรณีฐาน

อภิปรายผล

ผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าวัคซีนไวรัสโรต้า (การศึกษานี้ใช้วัคซีน Monovalent ชื่อการค้า Rotarix) มีประสิทธิผลร้อยละ 88 (95%CI 76-94) ในการป้องกันโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารักษาในโรงพยาบาล (IPD rota) ทั้งนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาซึ่งให้วัคซีนไวรัสโรต้าร่วมกับวัคซีนรวมคอตีบ-ไอกรน-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี และวัคซีนโปลิโอชนิดหยอดทั้งสองโด๊ส เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาจากต่างประเทศ ซึ่งพบว่าประสิทธิภาพ/ประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้ามีความแปรผันสูงมาก วัคซีนมีประสิทธิภาพ/ประสิทธิผลในเกณฑ์ ร้อยละ 80-90 ในประเทศกลุ่มที่มีฐานะทางเศรษฐกิจและสังคมที่ดีมีอัตราตายในเด็กและผู้ใหญ่ต่ำ[14] แต่มีประสิทธิภาพ/ประสิทธิผลเพียงร้อยละ 40-60ในประเทศกลุ่มที่มีอัตราตายในเด็กและผู้ใหญ่สูง[26,27] โดยมีข้อสันนิษฐานว่าวัคซีนไวรัสโรต้ามีประสิทธิภาพ/ ประสิทธิผล แปรผันตามกับสภาพสุขอนามัยของพื้นที่นั้นๆ ในพื้นที่ซึ่งมีสภาพสุขอนามัยต่ำ เด็กมักมีภาวะทุกขโภชนาการ มีการติดเชื้อ Enterovirus และเชื้ออื่นๆ อยู่ตลอดเวลา ทาให้การกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันจากวัคซีนไวรัสโรต้าทาได้ไม่ดี จะเห็นได้ว่าประสิทธิผลร้อยละ 88 จากการศึกษาในประเทศไทยนี้ เป็นค่าที่อยู่ในเกณฑ์สูง และสูงกว่าผลการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนในเวียดนาม และบังคลาเทศ ซึ่งได้เท่ากับร้อยละ 48.3[15] และเป็นผลการศึกษาที่ทาให้เกิดข้อสงสัยว่าวัคซีนไวรัสโรต้าอาจมีประสิทธิผลไม่ดีในประเทศแถบเอเชีย

อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ใช่การศึกษาแบบ randomized control trial (คณะกรรมการพิจารณาการวิจัยในคน ของกรมควบคุมโรคมีข้อกาหนดมิให้ทาการศึกษาแบบ randomized control trial โดยใช้วัคซีนที่ขึ้นทะเบียนจัดจาหน่ายแล้วในประเทศไทย) แต่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบอัตราป่วยด้วยโรคไวรัสโรต้าในเด็ก ระหว่างพื้นที่สองจังหวัดซึ่งอยู่ห่างกันประมาณ 200 กิโลเมตร ใช้เวลาเดินทางประมาณ 3 ชั่วโมง แม้ว่าในช่วงก่อนการศึกษารายงานการเฝ้าระวังโรคอุจจาระร่วง ของสานักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค จะแสดงว่าอัตราป่วยด้วยโรคอุจจาระร่วงทุกสาเหตุในเด็กอายุต่ากว่า 2 ปี ของทั้งสองพื้นที่ย้อนหลัง 3 ปี (2551-2553) ใกล้เคียงกันมาตลอด และหลังจากเดือนตุลาคม 2553 ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการให้บริการวัคซีนไวรัสโรต้าในจังหวัดสุโขทัย การป่วยของโรคอุจจาระร่วงในจังหวัดสุโขทัยมีแนวโน้มต่ามาตลอดและไม่มีการระบาดที่ชัดเจนให้เห็นอีก ส่วนในจังหวัดเพชรบูรณ์ยังมีการระบาดของโรคตามแนวโน้มเดิม (แผนภูมิที่ 24) แต่ควรต้องตั้งข้อสังเกตไว้ว่า การระบาดของโรคในทั้งสองจังหวัดนี้ในช่วงเวลาการศึกษาอาจรุนแรงไม่เท่ากัน (different force of infection) ผู้วิจัยจึงเห็นว่าในการพิจารณาต่อไปในด้านต้นทุนประสิทธิผล ควรต้องครอบคลุมข้อสังเกตนี้ด้วย และควรต้องปรับประสิทธิผลในการคานวณ sensitivity analysisให้ต่าลง โดยใช้

ข้อมูล lower bound ของค่า 95% confident interval ของค่าประสิทธิผล ซึ่งเท่ากับร้อยละ 76 อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ด้านความคุ้มค่า พบว่าการปรับค่าประสิทธิผลนี้ไม่ได้มีผลต่อความคุ้มค่าของวัคซีนมากนัก

จากผลการศึกษาด้านความคุ้มค่าพบว่าการให้วัคซีนไวรัสโรต้ามีประสิทธิผลในการป้องกันการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าและมีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน โดยมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม)Incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ของทั้งสองมุมมองต่ากว่า 160,000 บาทต่อปี สุข ภาวะที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทย[28] พบว่าราคาวัคซีนต่อโด๊ส ต้นทุนการรักษา และอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันส่งผลให้ผลการวิเคราะห์ในกรณีฐานออกมาในทิศทางที่แตกต่างกัน การศึกษานี้ใช้แบบจาลอง Markov model ที่ออกแบบให้สอดคล้องกับความเป็นจริงมากที่สุดและใช้ข้อมูลอุบัติการณ์ประสิทธิผลของวัคซีน ค่าอรรถประโยชน์ และต้นทุน เป็นข้อมูลที่เก็บจริงสาหรับบริบทของประเทศไทย จึงเป็นจุดแข็งของการศึกษานี้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา

เมื่อวิเคราะห์ความไวของทั้งสองการศึกษาพบว่าราคาวัคซีนเป็นปัจจัยที่มีอิทธิผลมากที่สุด แม้ว่าผลการวิเคราะห์ของวัคซีนนี้จะคุ้มค่า หากพิจารณาตัดสินใจลงทุนควรพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ สถานการณ์ปัจจุบันที่มีการใช้วัคซีน งบประมาณในกรณีเพิ่มวัคซีนไวรัสโรต้าซึ่งประมาณอยู่ที่ 620 ล้านบาทต่อปีซึ่งเป็นภาระทางการเงินของรัฐบาล และผลกระทบต่อครอบครัว เพราะจากการศึกษานี้พบว่าการรวมค่าอรรถประโยชน์ของผู้ดูแลก็เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในทิศทางลดลง

ในการศึกษาครั้งนี้พบมีเชื้อไวรัสโรต้าหลัก3 genotype ได้แก่ genotype 1, 2 และ 8 โดยมีการกระจายของเชื้อไวรัสทั้ง 3 genotype ในทั้งสุโขทัยและเพชรบูรณ์ ข้อมูลส่วนการเฝ้าระวังในโรงพยาบาลในสุโขทัยและเพชรบูรณ์ พบ genotype 1 ร้อยละ 10 และ 30 genotype 2 ร้อยละ 9 และ 11 genotype 8 ร้อยละ 4 และ 12 การคานวณหาประสิทธิผลในการป้องกันการเข้ารักษาในโรงพยาบาลจากการป่วยท้องเสียซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโรต้าราย genotype พบว่าประสิทธิผลอยู่ในเกณฑ์สูง ร้อยละ 86 ถึง 94 ซึ่งประสิทธิผลต่อเชื้อ genotype 2 ในการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ94 (95%CI 53-99) ช่วยยืนยันผลการศึกษาในต่างประเทศ ว่าวัคซีนสามารถป้องกันโรคจาก genotype 2 ได้เช่นเดียวกับ genotype อื่น[29,30,31] และเนื่องจากผลการสุ่มตรวจเชื้อ genotype 2 ในทั้งสองพื้นที่ (รวมประมาณ 25 ตัวอย่าง) พบว่า เป็นชนิด G2P[4] ทั้งหมด ก็แสดงให้เห็นว่าวัคซีนชนิด monovalent G1P[8] สามารถมีผลป้องกันโรคแบบ board spectrum

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในในการป้องกันการเข้ารักษาในโรงพยาบาลจากการป่วยท้องเสียซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโรต้า จำแนกตามความรุนแรง สามารถวิเคราะห์ได้เฉพาะในกลุ่ม severe severity เนื่องจากปัญหาจานวนกลุ่มตัวอย่าง แต่ก็พบว่าผลการวิเคราะห์สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ในต่างประเทศ[32,33] คือวัคซีนมีประสิทธิผลแปรผันตามความรุนแรงของโรค สาหรับประสิทธิผลของวัคซีนเมื่อใช้ 1 โด๊ส ไม่สามารถวัดได้ในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากอาสาสมัครส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนครบสองโด๊ส และในช่วง 1 เดือนระหว่างการรอรับวัคซีนโด๊สสอง ไม่มีอาสาสมัครรายใดเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการป่วยท้องเสียซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโรต้า

สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันการป่วยด้วยโรคท้องเสียที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (non-IPD diarrhea) พบประสิทธิผลที่ร้อยละ 24 ตัวเลขนี้มีความสาคัญเพื่อใช้ในการประมาณการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข อย่างไรก็ตามประสิทธิผลนี้เป็นประสิทธิโดยรวมต่อ non-IPD diarrhea ทุกสาเหตุ จึงจะเปลี่ยนแปลงไปตามสัดส่วนเกิดโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้า ในแต่ละช่วงเวลา

ในด้านอาการข้างเคียงภายหลังการรับวัคซีนไวรัสโรต้า ในการศึกษานี้ให้ความสาคัญหลักที่อาการท้องเสียที่เพิ่มขึ้น พบว่าอาสาสมัครในสุโขทัยซึ่งได้รับวัคซีนไวรัสโรต้ามีอัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีนเท่ากับ 139/100 person-year ในโด๊สที่หนึ่ง หรือเป็นสัดส่วนร้อยละ 5.2 ของอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน และเท่ากับ 121/100 person-year ในโด๊สที่สอง หรือเป็นสัดส่วนร้อยละ 4.5 ของอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงข้อมูลที่ปรากฏในเอกสารแสดงคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ (summary of product characteristics) ของวัคซีน Rotarix ซึ่งระบุว่าพบได้ในอัตราร้อยละ 1-10[34] อัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียนี้เพิ่มสูงขึ้นเป็น 2.3 และ 1.5 เท่าของอาสาสมัครในเพชรบูรณ์ซึ่งไม่ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้าในโด๊สที่ 1 และ 2 ส่วนใหญ่อาการเกิดขึ้นภายในวันที่ได้รับวัคซีนหรือ 1 วันให้หลัง อาการไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามจากการสัมภาษณ์ พบมีผู้ปกครองบางรายเกิดความกังวล และใช้จ่ายเงินจานวนมากในการรักษาอาการดังกล่าว และมีหนึ่งถึงสองรายปฏิเสธการให้วัคซีนไวรัสโรต้าในครั้งต่อมา จึงเป็นข้อแนะนาที่ควรแจ้งให้ผู้ปกครองทราบทุกครั้งว่าวัคซีนนี้สามารถทาให้เกิดอาการท้องเสียได้ หากอาการไม่รุนแรง ไม่จาเป็นต้องรับการรักษา เพื่อลดความวิตกกังวลของผู้ปกครอง สาหรับการพบว่าอาสาสมัครในจังหวัดเพชรบูรณ์ซึ่งไม่ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า ก็มีการเกิดโรคท้องเสียภายหลังการได้รับวัคซีน (DTP-HB, OPV) เพิ่มขึ้นด้วย คาดว่าส่วนหนึ่งเกิดจาก recall bias เนื่องจากในการสัมภาษณ์มีการสอบถามเฉพาะเจาะจงถึงอาการท้องเสียของอาสาสมัคร ในช่วงเวลาระหว่างการได้รับวัคซีน

การได้รับวัคซีนแต่ละครั้ง นอกจากนี้อาการข้างเคียงภายหลังการได้รับวัคซีน OPV ด้วย [35] สำหรับโรคลำไส้กลืนกันซึ่งเป็นอาการข้างเคียงรุนแรงภายหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า ไม่พบอาสาสมัครรายใดป่วยด้วยอาการนี้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการเกิดโรคลำไส้กลืนกันต่ำมาก [36,37,38] ในอนาคตเมื่อนำวัคซีนมาใช้ในระดับประเทศ ก็ยังต้องเน้นย้ำเจ้าหน้าที่ให้ติดตามตรวจสอบอาการไม่พึงประสงค์ด้วย

ข้อมูลจากการศึกษาส่วนการเฝ้าระวังในหอผู้ป่วยใน พบว่าการกระจายตามอายุของการป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยเชื้อไวรัสโรต้าในพื้นที่ที่ไม่มีการบริการวัคซีน (เพชรบูรณ์) เปลี่ยนไปจากการศึกษาการเฝ้าระวังโรคไวรัสโรต้าในโรงพยาบาลในเด็กอายุ 0-5 ปี ในระหว่างปี 2544-2549[2] (ซึ่งเป็นการศึกษาหลักเรื่องภาระโรคไวรัสโรต้าในของประเทศไทย ครอบคลุมหลายพื้นที่และดาเนินการต่อเนื่องเป็นเวลานาน) กล่าวคือในการศึกษาเดิม ร้อยละ 58 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยเชื้อไวรัสโรต้ามีอายุต่ำกว่า 1 ปี แต่ในการศึกษานี้มีเพียงร้อยละ 16 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่อายุต่ำกว่า 1 ปี และร้อยละ 54 และ 76 มีอายุต่ำกว่า 2 และ 3 ปี ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของอายุโดยพบผู้ป่วยในกลุ่มอายุที่สูงขึ้นนี้ เป็นลักษณะที่พบในประเทศที่มีลักษณะสุขอนามัยที่ดี [39] ซึ่งสอดคล้องกับการพัฒนาของประเทศในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โดยลักษณะการกระจายของผู้ป่วยตามอายุที่พบในปัจจุบัน ใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไต้หวันในช่วงปี 2548 – 2550[40] นอกจากนี้ในการศึกษานี้พบว่าสัดส่วนเฉลี่ยตลอดทั้งปีของการตรวจพบไวรัสโรต้าในอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในเพชรบูรณ์ ร้อยละ 30.7 ต่ากว่าสัดส่วนที่พบจากการศึกษาเดิม ซึ่งเท่ากับร้อยละ 43 ถึงแม้ในการศึกษาครั้งนี้ ในช่วงการระบาดสัดส่วนการตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้าสูงสุดถึงร้อยละ 71.2 ซึ่งสัดส่วนเฉลี่ยที่ต่ากว่านี้ อาจเป็นผลมาจากการเกิดโรคที่มีลักษณะเป็นการระบาดช่วงสั้นๆ เพียงสองครั้งในระหว่างระยะเวลาศึกษา และมีเพียงปีเดียวที่เป็นการระบาดใหญ่ ในขณะที่ในการศึกษาเดิมพบการเกิดโรคด้วยเชื้อไวรัสโรต้าเกือบตลอดทั้งปี โดยมีการเกิดโรคสูงสุดในช่วงเดือนมกราคมถึงมีนาคม

เมื่อพิจารณาอัตราการป่วยต่อปีของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า รายกลุ่มอายุ โดยใช้ข้อมูลจากการเฝ้าระวังในหอผู้ป่วยในของจังหวัดเพชรบูรณ์ พบว่าอัตราป่วยต่อปีสูงสุดเท่ากับร้อยละ 1.8 ในกลุ่มอายุ 13-18 เดือน โดยเริ่มสูงขึ้นตั้งแต่อายุ 7-12 เดือน (ร้อยละ1.3) และค่อยๆ ลดต่าลงในกลุ่มอายุ 19-24 เดือน (ร้อยละ1.6) ซึ่งนับว่าเป็นอัตราที่ต่า แต่ก็ใกล้เคียงกับตัวเลขที่มีการคาดประมาณไว้ในการศึกษาเดิมซึ่งคาดว่าทั้งประเทศจะมีเด็กอายุต่ากว่า 5 ปีที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสโรต้า 56,453 ราย คิดเป็นอัตรา 11.28 /1000 ประชากร หรือร้อยละ 1.1 และก็มีแนวโน้มสอดคล้องกับผลการติดตาม

อาสาสมัครซึ่งพบว่าในช่วงอายุ 2 - 18 เดือน ซึ่งอาสาสมัครอยู่ในโครงการ อัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียทุกกรณี (ทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก) ของอาสาสมัคร เท่ากับ 34.9 ต่อ 100 person-year หรือ 0.35 ครั้งต่อคนต่อปี เท่านั้น

ช่วงเวลาการระบาดของไวรัสโรต้าที่พบในการศึกษาครั้งนี้ คือระหว่างเดือนมีนาคมถึงเมษายน 2556และเดือนมกราคมถึงมีนาคม 2557 ซึ่งเป็นช่วงอากาศร้อนทั้งสองช่วง แตกต่างจากข้อมูลเดิมและการศึกษาจากต่างประเทศ ซึ่งปรากฏว่าการระบาดมักเกิดในช่วงฤดูหนาว[4,41] และพบว่าการระบาดใหญ่ในพื้นที่จังหวัดเพชรบูรณ์ในปี 2557 เกิดขึ้นในช่วงเวลาห่างกันไม่เกิน 2 สัปดาห์ในทั้งสามอาเภอ แสดงให้เห็นถึงการถ่ายทอดโรคที่รวดเร็วมาก ในระหว่างการระบาดปี 2557 โรงพยาบาลสามแห่งในจังหวัดเพชรบูรณ์รับผู้ป่วยโรคท้องเสียเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยในเฉลี่ย 7 คนต่อวัน ในขณะที่โรงพยาบาลในจังหวัดสุโขทัยรับเฉลี่ย 3 คนต่อวัน ซึ่งเป็นภาระงานนี้สามารถลดลงได้ หากมีการใช้บริการวัคซีนไวรัสโรต้า

สำหรับข้อมูลจากการศึกษาส่วนการเฝ้าระวังในหอผู้ป่วยในในจังหวัดสุโขทัย ซึ่งเป็นจังหวัดที่ได้ให้บริการวัคซีนด้วยความครอบคลุมสูงมาก (มากกว่าร้อยละ 95) ตั้งแต่ 1 ปีก่อนการเก็บข้อมูลและให้บริการต่อเนื่องมาตลอด พบว่าสัดส่วนการตรวจพบเชื้อไวรัสโรต้าต่ามากในเด็กเล็กอายุต่ากว่า 2 ปี และสัดส่วนจะค่อยๆ สูงขึ้นในเด็กโตซึ่งเป็นเด็กที่เกิดก่อนการให้บริการวัคซีน แต่จากการศึกษานี้ไม่สามารถคานวณหา herd immunity ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าเป็นส่วนสาคัญในการป้องกันการระบาดของโรคในชุมชนได้[42]

การศึกษาส่วนการเฝ้าระวังในหอผู้ป่วยใน แสดงให้เห็นว่าสัดส่วนการป่วยซ้าด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้า จนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน่าจะต่ำมาก ในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากติดเชื้อไวรัสโรต้าซ้าเลย ซึ่งเป็นไปตามข้อมูลจากการศึกษาในต่างประเทศ[43,44] ว่า เชื้อไวรัสโรต้าสามารถก่อให้เกิดการป่วยได้หลายครั้ง แต่ความรุนแรงของโรคจะลดลง จนสุดท้ายไม่ก่อให้เกิดโรคเด็กโตและผู้ใหญ่จึงเกิดอาการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าน้อยมาก

สำหรับการได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมแม่ ซึ่งในบางการศึกษา[45,46] พบว่าเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้า ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสาคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ อย่างไรก็ตามเพื่อเป็นการควบคุมตัวกวน (confounding factor) ผู้วิจัยได้นาปัจจัยนี้วิเคราะห์ในสมการพหุสัมพันธ์ร่วมด้วยทุกครั้ง ยกเว้นในสมการซึ่งพบว่าปัจจัยการได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมแม่ มี co-linearlity กับการได้รับวัคซีน หรือ

ปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยทางสถิติ จากการคานวณแบบ bivariate analysis

ส่วนในประเด็นอื่นๆ พบว่าแม้การรับวัคซีนโด๊สแรกของประเทศไทยจะกาหนดไว้ที่อายุ 2 เดือน ในการศึกษายังพบว่าบางสถานบริการ นัดเด็กผิดพลาด ทาให้อายุการได้รับวัคซีนโด๊สแรกต่ากว่า 6 สัปดาห์ ซึ่งไม่เพียงมีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโรต้า แต่ยังมีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไอกรน และพิษของเชื้อคอตีบด้วย นอกจากนี้การศึกษานี้ยังมีข้อจากัดบางประการ ได้แก่ ขาดข้อมูลอุบัติการณ์ในโรงพยาบาลเอกชน และข้อมูลเกี่ยวข้องกับ nosocomial infection ซึ่งอาจจะทาให้ค่าที่ได้ต่ากว่าความเป็นจริง ยังไม่ได้พิจารณาถึงผลการป้องกันการท้องเสียในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน (herd immunity) หรือกลุ่มนอกเป้าหมายที่อายุมากกว่า 5 ปี ระยะเวลาการป้องกันของวัคซีนก็ยังไม่ทราบแน่ชัด ซึ่งในแบบจาลองนี้กาหนดให้ครอบคลุมตลอดกรอบการวิเคราะห์ 5 ปี

โดยสรุปการศึกษานี้พบว่าอัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าจนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเด็กอายุต่ากว่า 5 ปีต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอยู่ในเกณฑ์ต่า คือต่ากว่าร้อยละ 2 ต่อปี ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ประมาณครึ่งหนึ่งอายุต่ากว่า 2 ปี การติดตามอาสาสมัครอายุ 2-18 เดือนเพื่อประเมินประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในการป้องกันโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าที่เข้ารักษาในโรงพยาบาล (IPD rota) **พบวัคซีนมีประสิทธิผลสูงร้อยละ 88 และวัคซีนมีประสิทธิผลต่อเชื้อไวรัสโรต้า** genotype **ต่างๆ ใกล้เคียงกัน และวัคซีนไวรัสโรต้ามีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย แม้จะก่อให้เกิดภาระทางงบประมาณสูง จึงควรให้ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องได้พิจารณาต่อรองราคา เพื่อนาวัคซีนมาใช้ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ**

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่สาธารณสุขประจำคลีนิคสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค พยาบาลประจำหอผู้ป่วย เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่านในพื้นที่จังหวัดสุโขทัย และเพชรบูรณ์ ในความวิริยะอุตสาหะรวบรวมเก็บข้อมูลอาสาสมัครตลอดระยะเวลาการดำเนินงานในพื้นที่รวม 25 เดือน ผู้บริหารของโรงพยาบาล สำนักงานสาธารณสุขอาเภอ สานักงานสาธารณสุขจังหวัด สานักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 (พิษณุโลก) สำนักโรคติดต่อทั่วไป และกรมควบคุมโรค ในการสนับสนุน เร่งรัดประสานงาน แก้ไขปัญหาอุปสรรค ทำให้การดำเนินงานเป็นไปได้ตามเป้าหมาย ห้องปฏิบัติการเอนเทอโรไวรัส สถาบันวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างอุจจาระผู้ป่วย

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ คณะที่ปรึกษา และคณะผู้เชี่ยวชาญพิจารณาการนาวัคซีนไวรัสโรต้ามาใช้ในประเทศไทย ในคาแนะนาอันทรงคุณค่า ในการดาเนินการวิจัย วิเคราะห์และสรุปข้อมูล

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่บริหารและธุรการ ของสานักโรคติดต่อทั่วไป และสานักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 (พิษณุโลก) ในการบริหารจัดการ เบิกจ่ายงบประมาณ จัดยานพาหนะ และจัดซื้อวัสดุอุปกรณ์เพื่อใช้ในโครงการ

การศึกษานี้ดาเนินการโดยใช้งบประมาณวิจัยของกรมควบคุมโรค ในปีงบประมาณ 2555 – 2558 ประมาณ 8,000,000 บาท

ตารางประกอบ

ตารางที่1 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group) จำแนกตามจังหวัด

Characteristics	Sukhothai		Petchaboon		P-value
	Number	%	Number	%	
Gender					
male	1,504	52.0%	970	50.1%	0.19
female	1,389	48.0%	967	49.9%	
Gestational age					
24-28 wks	8	0.3%	1	0.1%	0.11
29-32 wks	27	0.9%	15	0.8%	
33-36 wks	282	9.7%	164	8.5%	
≥ 37 wks	2,566	88.7%	1,756	90.7%	
Birthweight					
<2500g	259	9.0%	195	10.1%	0.19
≥2500g	2,633	91.0%	1,742	89.9%	
Family income (Baht)					
<100,000	1,089	37.7%	735	38.0%	0.06
100,000-200,000	1,312	45.4%	817	42.2%	
200,000-300,000	330	11.4%	255	13.2%	
>300,000	161	5.6%	127	6.6%	
Maternal education					
elementary school	565	19.6%	437	22.6%	<0.01
junior high school	1,012	35.1%	643	33.2%	
high school or vocational school	996	34.5%	594	30.7%	
bachelor degree	297	10.3%	249	12.9%	
no schooling	17	0.6%	13	0.7%	
Household member					
2-5	1,832	63.3%	995	51.4%	<0.01
6-10	1,034	35.7%	915	47.2%	
≥11	27	0.9%	27	1.4%	
Number of children under 5 year in household					
1	2,209	76.4%	1,366	70.5%	<0.01
2	611	21.1%	498	25.7%	
≥3	73	2.5%	73	3.8%	
Number of children under 5-15 year in household					
0-1	2,550	88.1%	1,660	85.7%	0.05
2-3	328	11.3%	265	13.7%	
≥4	15	0.5%	12	0.6%	
Breasfeeding					
yes	2,586	89.4%	1,815	93.7%	<0.01
no	307	10.6%	122	6.3%	
Attending nursery					
never	2,836	98.0%	1,910	98.6%	0.13
attended	57	2.0%	27	1.4%	

ตารางที่2 จำนวนอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group) จำแนกตามอำเภอ

สุโขทัย		เพชรบูรณ์	
กงไกรลาศ	320	เมืองเพชรบูรณ์	710
คีรีมาศ	312	หนองไผ่	539
ทุ่งเสลี่ยม	242	หล่มสัก	688
บ้านด่านลานหอย	332		
เมืองสุโขทัย	516		
ศรีนคร	74		
ศรีสัชนาลัย	455		
ศรีสำโรง	414		
สวรรคโลก	228		
รวม	2893	**รวม**	1937

ตารางที่3 รายละเอียดอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group) ซึ่งเข้าเกณฑ์exclusion

Cause of exclusion	Sukhothai		Petchaboon		Grand Total
เกิดนอกพื้นที่	2	16.7%	1	7.7%	3
เขาร่วมโครงการเมื่อปิดโครงการแล้ว	1	8.3%	0	0.0%	1
เสียชีวิต	2	16.7%	0	0.0%	2
ได้รับวัคซีนโรต้า	0	0.0%	7	53.8%	7
ผู้ปกครองเป็นต่างด้าว	1	8.3%	0	0.0%	1
มีโรคประจำตัว	1	8.3%	1	7.7%	2
อายุน้อยกว่า 6 สัปดาห์	4	33.3%	1	7.7%	5
อายุมากกว่า 15 สปดาห์	1	8.3%	3	23.1%	4
Grand Total	12	100.0%	13	100.0%	25

ตารางที่4.1 และ 4.2 ประวัติการได้รับวัคซีนของอาสาสมัคร

Vaccine records	Sukhothai (Rotavirus vaccine)		Sukhothai (DTP-HB)		Petchaboon (DTP-HB)	
Vaccine coverage	No.	%	No.	%	No.	%
1st dose	2,893	100.0%	2890	99.9%	1,937	100.0%
2nd dose	2,793	96.5%	2810	97.1%	1,898	98.0%
Age when received vaccine	mean	SD	mean	SD	mean	SD
1st dose (days)	72.9	10.4	72.9	10.5	73.2	9.8
2nd dose (days)	137.0	13.8	136.8	13.9	137.0	13.6
Duration between 1st & 2nd dose (days)	64.1	10.7	63.9	10.4	63.8	9.9

Vaccine records	Sukhothai (n=2893)				Petchaboon (n=1937)			
	vaccinated		valid vaccination		vaccinated		valid vaccination	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Rota1	2893	100.0%	2878	99.5%	-	-	-	-
Rota2	2793	96.5%	2699	93.3%	-	-	-	-
DTP1 (2m)	2890	99.9%	2890	99.9%	1937	100.0%	1937	100.0%
DTP2 (4m)	2810	97.1%	2809	97.1%	1898	98.0%	1898	98.0%
DTP3 (6m)	2744	94.8%	2743	94.8%	1880	97.1%	1878	97.0%

ตารางที่ 5 อายุเฉลี่ยการกินนมมารดาของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group)

Breastfeed	Sukhothai	Petchaboon	total
Average of breastfeed	8.2	8.5	8.3
StdDev of breastfeed	7.3	6.6	7.0

ตารางที่ 6 สาเหตุการออกจากโครงการของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group)

Cause of incomplete follow up	Sukhothai		Petchaboon		Grand Total
Lost to follow up	60	21.7%	36	22.5%	96
Moved to other province	213	77.2%	123	76.9%	336
Withdraw consent	3	1.1%	1	0.6%	4
Grand Total	**276**	**100.0%**	**160**	**100.0%**	**436**

ตารางที่ 7 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสีย (total diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามจังหวัด

Diarrhea of all cause	Sukhothai (N=2,893)		Petchaboon (N=1,937)		Total (N=4830)	
	Number of participant	Cumulative incidence (per 100)	Number of participant	Cumulative incidence (per 100)	Number of participant	Cumulative incidence (per 100)
no diarrhea	2041	70.5	1245	64.3	3286	68.0
develop at least 1	852	29.5	692	35.7	1544	32.0
1 episode	617	21.3	511	26.4	1128	23.4
2 episodes	171	5.9	122	6.3	293	6.1
3 episodes	44	1.5	46	2.4	90	1.9
4 episodes	12	0.4	7	0.4	19	0.4
5 episodes	7	0.2	4	0.2	11	0.2
6 episodes	1	0.0	1	0.1	2	0.0
7 episodes	0	0.0	1	0.1	1	0.0

ตารางที่ 8 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสีย (total diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามวิธีการรักษาและจังหวัด

Diarrhea of all cause	Sukhothai (F/U time = 3637.2 P-Y)			Petchaboon (F/U time = 2471.7 P-Y)			Total (F/U time = 6108.9 P-Y)		
	Number of episode		Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		Incidence rate (per 100 P-Y)
Total diarrhea episode	1180	100.0%	32.4	954	100.0%	38.6	2134	100.0%	34.9
self recover	372	31.5%	10.2	194	20.3%	7.8	566	26.5%	9.3
self medicated	67	5.7%	1.8	51	5.3%	2.1	118	5.5%	1.9
outpatient	530	44.9%	14.6	471	49.4%	19.1	1001	46.9%	16.4
hospitalization	211	17.9%	5.8	238	24.9%	9.6	449	21.0%	7.3

ตารางที่ 9 สัดส่วนของโรคท้องเสีย (total diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามวิธีการรักษา จังหวัดและเวลาที่เริ่มป่วย

Age at onset	Diarrhea of all cause	Sukhothai		Petchaboon		Total	
		Number of episode		Number of episode		Number of episode	
≤6 m	Total diarrhea episode	395	100.0%	182	100.0%	577	100.0%
	self recover	178	45.1%	65	35.7%	243	42.1%
	self medicated	33	8.4%	13	7.1%	46	8.0%
	outpatient	145	36.7%	81	44.5%	226	39.2%
	hospitalization	39	9.9%	23	12.6%	62	10.7%
>6 m	Total diarrhea episode	785	100.0%	772	100.0%	1557	100.0%
	self recover	194	24.7%	129	16.7%	323	20.7%
	self medicated	34	4.3%	38	4.9%	72	4.6%
	outpatient	385	49.0%	390	50.5%	775	49.8%
	hospitalization	172	21.9%	215	27.8%	387	24.9%

ตารางที่ 10 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสีย (total diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามวิธีการรักษา จังหวัดและเวลาที่เริ่มป่วย

Age at onset	Diarrhea of all cause	Sukhothai			Petchaboon			Total		
		Number of episode	P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode	P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode	P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)
≤6 m	Total diarrhea episode	395	818.0	48.3	182	552.8	32.9	577	1370.9	42.1
	self recover	178		21.8	65		11.8	243		17.7
	self medicated	33		4.0	13		2.4	46		3.4
	outpatient	145		17.7	81		14.7	226		16.5
	hospitalization	39		4.8	23		4.2	62		4.5
>6 m	Total diarrhea episode	785	2819.2	27.8	772	1918.9	40.2	1557	4738.1	32.9
	self recover	194		6.9	129		6.7	323		6.8
	self medicated	34		1.2	38		2.0	72		1.5
	outpatient	385		13.7	390		20.3	775		16.4
	hospitalization	172		6.1	215		11.2	387		8.2

ตารางที่ 11 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสีย (total diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามเวลาที่เริ่มป่วย

Diarrhea of all cause	Sukhothai				Petchaboon				Total			
	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)
Total diarrhea episode	1180	100.0%	3637.2	32.4	954	100.0%	2471.7	38.6	2134	100.0%	6108.93	34.9
within 14 days after 1st dose of vaccine	150	12.7%	107.9	139.1	44	4.6%	72.8	60.5	194	9.1%	180.62	107.4
after 14 days and before 2nd dose of vaccine	64	5.4%	388.0	16.5	47	4.9%	258.8	18.2	111	5.2%	646.78	17.2
within 14 days after 2nd dose of vaccine	127	10.8%	104.7	121.3	58	6.1%	72.0	80.6	185	8.7%	176.67	104.7
from day 15 after 2nd dose of vaccine up to 6 m	56	4.7%	221.8	25.3	34	3.6%	152.0	22.4	90	4.2%	373.73	24.1
6-18 m	783	66.4%	2814.9	27.8	771	80.8%	1916.3	40.2	1554	72.8%	4731.13	32.8

ตารางที่ 12 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสีย (total diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามเวลาเริ่มป่วยและวิธีการรักษา

Diarrhea of all cause	Sukhothai				Petchaboon				Total			
	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)
within 14 days after 1st dose of vaccine	150	100.0%		139.1	44	100.0%		60.5	194	100.0%		107.4
self recover	84	56.0%		77.9	22	50.0%		30.2	106	54.6%		58.7
self medicated	15	10.0%	107.9	13.9	6	13.6%	72.8	8.2	21	10.8%	180.6	11.6
outpatient	48	32.0%		44.5	16	36.4%		22.0	64	33.0%		35.4
hospitalization	3	2.0%		2.8	0	0.0%		0.0	3	1.5%		1.7
after 14 days and before 2nd dose of vaccine	64	100.0%		16.5	47	100.0%		18.2	111	100.0%		17.2
self recover	21	32.8%		5.4	13	27.7%		5.0	34	30.6%		5.3
self medicated	5	7.8%	388.0	1.3	2	4.3%	258.8	0.8	7	6.3%	646.8	1.1
outpatient	24	37.5%		6.2	22	46.8%		8.5	46	41.4%		7.1
hospitalization	14	21.9%		3.6	10	21.3%		3.9	24	21.6%		3.7
within 14 days after 2nd dose of vaccine	127	100.0%		121.3	58	100.0%		80.6	185	100.0%		104.7
self recover	69	54.3%		65.9	22	37.9%		30.6	91	49.2%		51.5
self medicated	9	7.1%	104.7	8.6	3	5.2%	72.0	4.2	12	6.5%	176.7	6.8
outpatient	44	34.6%		42.0	27	46.6%		37.5	71	38.4%		40.2
hospitalization	5	3.9%		4.8	6	10.3%		8.3	11	5.9%		6.2
from day 15 after 2nd dose of vaccine up to 6 m	56	100.0%		25.3	34	100.0%		22.4	90	100.0%		24.1
self recover	6	10.7%		2.7	8	23.5%		5.3	14	15.6%		3.7
self medicated	4	7.1%	221.8	1.8	2	5.9%	152.0	1.3	6	6.7%	373.7	1.6
outpatient	29	51.8%		13.1	16	47.1%		10.5	45	50.0%		12.0
hospitalization	17	30.4%		7.7	8	23.5%		5.3	25	27.8%		6.7
6-18 m	783	100.0%		27.8	771	100.0%		40.2	1554	100.0%		32.8
self recover	192	24.5%		6.8	129	16.7%		6.7	321	20.7%		6.8
self medicated	34	4.3%	2814.9	1.2	38	4.9%	1916.3	2.0	72	4.6%	4731.1	1.5
outpatient	385	49.2%		13.7	390	50.6%		20.4	775	49.9%		16.4
hospitalization	172	22.0%		6.1	214	27.8%		11.2	386	24.8%		b

ตารางที่ 13 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสียที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD diarrhea) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามเวลาเริ่มป่วย

Diarrhea hospitalization	Sukhothai				Petchaboon				Total			
	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)
Total diarrhea episode	211	100.0%	3637.2	5.8	238	100.0%	2471.7	9.6	449	100.0%	6108.9	7.3
within 14 days after 1st dose of vaccine	3	1.4%	107.9	2.8	0	0.0%	72.8	0.0	3	0.7%	180.6	1.7
after 14 days and before 2nd dose of vaccine	14	6.6%	388.0	3.6	10	4.2%	258.8	3.9	24	5.3%	646.8	3.7
within 14 days after 2nd dose of vaccine	5	2.4%	104.7	4.8	6	2.5%	72.0	8.3	11	2.4%	176.7	6.2
from day 15 after 2nd dose of vaccine up to 6 m	17	8.1%	221.8	7.7	8	3.4%	152.0	5.3	25	5.6%	373.7	6.7
6-12 m	107	50.7%	1313.4	8.1	111	46.6%	896.1	12.4	218	48.6%	2209.5	9.9
13-18 m	65	30.8%	1501.4	4.3	103	43.3%	1020.2	10.1	168	37.4%	2521.6	6.7

ตารางที่ 14 จำนวนครั้งของการป่วยด้วยโรคท้องเสียที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD diarrhea) ในอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง (cohort group) จำแนกตามการเข้าสู่ระบบเฝ้าระวังและการเก็บตัวอย่าง

Diarrhea hospitalization	Sukhothai		Petchaboon		Total	
	Number of episode		Number of episode		Number of episode	
Total diarrhea hospitalization	211	100.0%	238	100.0%	449	100.0%
not enrolled in hospitalization surveillance	23	28.9%	38	16.0%	61	13.6%
enrolled in hospitalization surveillance	188	183.9%	200	84.0%	388	86.4%
cannot collected stool sample	6	7.0%	21	10.5%	27	7.0%
total stool tested	182	93.0%	179	89.5%	361	93.0%
rota +ve	10	16.8%	55	27.5%	65	16.8%

ตารางที่ 15 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสียจากไวรัสโรต้าที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD rota)) ของอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามเวลาเริ่มป่วย

Rotavirus diarrhea	Sukhothai (2 doses)				Sukhothai (1 dose)				Petchaboon			
	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)	Number of episode		P-Y	Incidence rate (per 100 P-Y)
Total rotavirus diarrhea episode	10	100.0%	3622.0	0.3	0	-	15.2	0.0	55	100.0%	2471.7	2.2
within 14 days after 1st dose of vaccine	0	0.0%	107.1	0.0	0	-	0.8	0.0	0	0.0%	72.8	0.0
after 14 days and before 2nd dose of vaccine	0	0.0%	382.9	0.0	0	-	5.1	0.0	0	0.0%	258.8	0.0
within 14 days after 2nd dose of vaccine	0	0.0%	104.7	0.0	0	-	0.0	-	0	0.0%	72.0	0.0
from day 15 after 2nd dose of vaccine up to 6 m	0	0.0%	221.8	0.0	0	-	0.0	-	0	0.0%	152.0	0.0
6-12 m	5	50.0%	1308.7	0.4	0	-	4.7	0.0	18	32.7%	896.1	2.0
13-18 m	5	50.0%	1496.9	0.3	0	-	4.6	0.0	37	67.3%	1020.2	3.6

ตารางที 16 อุบัติการณ์ของโรคท้องเสียทีเกิดขึนภายไน 14 วันหลังการได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า ไนอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จังหวัดสุโขทัย

Diarrhea after vaccination	Sukhothai (RV vaccine)		Petchaboon (DTP-Hb)		IRR	95%CI
	diarrhea episode	IR (per 100 P-Y)	diarrhea episode	IR (per 100 P-Y)		
all diarrhea within 14 days after 1st dose	150	139.1	44	60.5	2.30	1.63-3.30
self recover	84	77.9	22	30.2	2.58	1.59-4.33
self medicated	15	13.9	6	8.2	1.69	0.62-5.31
outpatient	48	44.5	16	22.0	2.02	1.13-3.82
hospitalization*	3	2.8	0	0.0	2.02	0.16-106.25
all diarrhea within 14 days after 2nd dose	127	121.3	58	80.6	1.50	1.09-2.09
self recover	69	65.9	22	30.6	2.16	1.32-3.66
self medicated	9	8.6	3	4.2	2.06	0.51-11.84
outpatient	44	42.0	27	37.5	1.12	0.68-1.88
hospitalization	5	4.8	6	8.3	0.57	0.14-2.25

* assumed one episode of rotavirus diarrhea occurred if incidence was zero

ตารางที่ 17 ประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า ที่ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล (IPD rota) ในกลุ่มอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามช่วงอายุ

Determinants	Rotavirus diarrhea at age 1.5-18 m**				Rotavirus diarrhea at age 7-12 m				Rotavirus diarrhea at age 13-18 m**			
	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI
Rotavirus vaccine	0.12	0.06-0.24	0.12	0.06-0.24	0.19	0.07-0.50	0.19	0.07-0.51	0.09	0.04-0.23	0.09	0.04-0.24
Breastfeeding	0.97	0.93-1.00	0.96	0.93-1.00	2.2	0.93-5.18	-	-	0.53	0.25-1.10	0.54	0.26-1.13
Attend nursery	1.17	0.16-8.42	-	-	0.08*	0.01-3.39	-	-	0.20*	0.03-8.07	-	-
Number of children under 5 years in household (other than participant)	1.69	1.18-2.41	-	-	1.4	0.72-2.71	-	-	1.89	1.24-2.88	-	-
Number of children 5-15 years in household	1.21	0.92-1.59	-	-	1.08	0.66-1.78	-	-	1.29	0.93-1.79	-	-
Family income(Baht)												
<100,000	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
100,000-200,000	0.58	0.34-1.00	-	-	1.55	0.58-4.20	-	-	0.36	0.18-0.72	-	-
200,000-300,000	0.57	0.24-1.37	-	-	1.52	0.38-6.09	-	-	0.35	0.11-1.16	-	-
>300,000	0.98	0.38-2.50	-	-	3.14	0.78-12.54	-	-	0.48	0.12-2.04	-	-
Maternal education												
no schooling/elementary school	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
middle school	1.11	0.58-2.14	-	-	1.39	0.43-4.52	-	-	1.00	0.45-2.20	-	-
high school/ vocational school	0.68	0.33-1.41	-	-	1.24	0.37-4.11	-	-	0.44	0.17-1.15	-	-
bachelor degree or over	1.46	0.66-3.21	-	-	0.91	0.17-4.95	-	-	1.66	0.67-4.08	-	-

* assumed one episode of rotavirus diarrhea occurred if incidence was zero

** maximum follow up age is 24 months, the oldest patient age is 18.3 months

ตารางที่ 18 ประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า ที่ต้องเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาล (IPD rota) ในกลุ่มอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามสายพันธุ์ของไวรัส ระหว่างอายุ 1.5-18 เดือน**

Determinants	Rotavirus genotype1 inpatient diarrhea				Rotavirus genotype2 inpatientdiarrhea				Rotavirus genotype8 inpatient diarrhea			
	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI
Rotavirus vaccine	0.14	0.06-0.32	0.14	0.06-0.32	0.06	0.01-0.48	0.06	0.01-0.47	0.10	0.02-0.46	0.11	0.02-0.47
Breastfeeding	0.97	0.92-1.02	0.96	0.92-1.01	0.97	0.89-1.06	0.97	0.89-1.06	0.96	0.88-1.04	-	-
Attend nursery	1.42	0.20-10.34	-	-	0.22*	0.03-9.30	-	-	0.27*	0.04-11.44	-	-
Number of children under 5 years in household (other than participant)	1.59	0.99-2.54	-	-	1.47	0.60-3.58	-	-	2.13	1.11-4.11	-	-
Number of children 5-15 years in household	1.27	0.91-1.78	-	-	0.89	0.42-1.90	-	-	1.13	0.62-1.05	-	-
Family income(Baht)												
<100,000	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
100,000-200,000	1.15	0.58-2.29	-	-	0.28	0.06-1.40	-	-	0.14	0.03-0.63	0.15	0.03-0.66
200,000-300,000	0.87	0.29-2.66	-	-	1.02	0.21-5.06	-	-	0.26	0.03-1.96	0.24	0.03-1.87
>300,000	1.34	0.38-4.66	-	-	2.08	0.42-10.31	-	-	N/A	N/A	-	-
Maternal education												
no schooling/elementary school	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
middle school	1.17	0.50-2.76	-	-	1.04	0.25-4.35	-	-	0.78	0.21-2.91	-	-
high school/ vocational school	0.87	0.35-2.17	-	-	0.42	0.07-2.53	-	-	0.48	0.11-2.13	-	-
bachelor degree or over	1.39	0.48-4.00	-	-	1.23	0.21-7.39	-	-	1.39	0.31-6.21	-	-

* assumed one episode of rotavirus diarrhea occurred if incidence was zero

** maximum follow up age is 24 months, the oldest patient age is 18.3 months

ตารางที่ 19 ประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากไวรัสโรต้า ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD rota) ในกลุ่มอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามความรุนแรงของโรค ระหว่างอายุ 1.5-18 เดือน**

Determinants	Inpatient rotavirus diarrhea (moderate severity)				Inpatient rotavirus diarrhea (severe severity)			
	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI
Rotavirus vaccine	0.34	0.31-3.73	-	-	0.12	0.06-0.23	0.11	0.06-0.23
Breastfeeding	0.860	0.66-1.12	-	-	0.97	0.94-1.01	0.97	0.93-1.01
Attend nursery	-	-	-	-	0.90	0.13-6.48	-	-
Number of children under 5 years in household (other than participant)	2.34	0.59-9.27	-	-	1.64	1.14-2.37	-	-
Number of children 5-15 years in household	-	-	-	-	1.27	0.97-1.66	-	-
Family income(Baht)								
<100,000	-	-	-	-	1	-	-	-
100,000-200,000	-	-	-	-	0.62	0.36-1.08	-	-
200,000-300,000	-	-	-	-	0.51	0.20-1.32	-	-
>300,000	-	-	-	-	1.04	0.41-2.69	-	-
Maternal education								
no schooling/elementary school	-	-	-	-	1	-	-	-
middle school	-	-	-	-	1.07	0.55-2.07	-	-
high school/ vocational school	-	-	-	-	0.68	0.33-1.41	-	-
bachelor degree or over	-	-	-	-	1.19	0.52-2.75	-	-

* assumed one episode of rotavirus diarrhea occurred if incidence was zero

** maximum follow up age is 24 months, the oldest patient age is 18.3 months

ตารางที่ 20 ประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากสาเหตุอื่นๆที่ไม่ใช่ไวรัสโรต้า ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD non-rota) ในกลุ่มอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามช่วงอายุ

Determinants	Inpatient diarrhea of other causes at age 1.5-6 m		Inpatient diarrhea of other causes at age 7-12 m		Inpatient diarrhea of other causes at age 13-18 m**	
	IRR	95%CI	IRR	95%CI	IRR	95%CI
Rotavirus vaccine	1.17	0.63-2.17	0.99	0.98-1.00	0.88	0.58-1.33
Breastfeeding	1.94	0.47-8.00	0.97	0.96-0.97	1.08	0.71-1.66
Attend nursery	1.88	0.26-13.62	1.02	0.92-1.12	0.44*	0.08-17.46
Number of children under 5 years in household (other than participant)	1.42	0.89-2.27	1.01	1.00-1.02	1.11	0.76-1.60
Number of children 5-15 years in household	1.15	0.82-1.62	1.00	0.99-1.00	1.11	0.87-1.41
Family income(Baht)						
<100,000	1	-	1	-	1	-
100,000-200,000	1.20	0.62-2.32	0.76	0.53-1.08	1.10	0.68-1.77
200,000-300,000	1.24	0.48-3.20	0.90	0.54-1.51	1.23	0.63-2.39
>300,000	0.84	0.19-3.66	1.07	0.56-2.03	2.33	1.17-4.64
Maternal education						
no schooling/elementary school	1	-	1	-	1	-
middle school	1.87	0.74-4.71	1.03	1.01-1.04	1.33	0.73-2.40
high school/ vocational school	1.51	0.58-3.93	1.01	0.99-1.03	1.18	0.64-2.16
bachelor degree or over	1.88	0.61-5.82	1.02	0.99-1.04	1.39	0.66-2.95

* assumed one episode of non-rotavirus diarrhea occurred if incidence was zero

** maximum follow up age is 24 months, the oldest patient age is 19.5 months

ตารางที่ 21 ประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากทุกสาเหตุ ที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD non-rota) ในกลุ่มอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group)

Determinants	Inpatient diarrhea of all cause			
	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI
Rotavirus vaccine	0.59	0.49-0.71	0.59	0.49-0.71
Breastfeeding	0.98	0.97-0.995	0.98	0.97-0.99
Attend nursery	1.16	0.60-2.24	-	-
Number of children under 5 years in household (other than participant)	1.33	1.14-1.55	-	-
Number of children 5-15 years in household	1.04	0.92-1.16	-	-
Family income(Baht)				
<100,000	1	-	-	-
100,000-200,000	0.91	0.73-1.12	-	-
200,000-300,000	1.09	0.81-1.46	-	-
>300,000	1.16	0.79-1.71	-	-
Maternal education				
no schooling/elementary school	1	-	-	-
middle school	1.68	1.27-2.23	-	-
high school/ vocational school	1.25	0.93-1.68	-	-
bachelor degree or over	1.52	1.06-2.17	-	-

* assumed one episode of non-rotavirus diarrhea occurred if incidence was zero

** maximum follow up age is 24 months, the oldest patient age is 19.5 months

ตารางที่ 22 ประสิทธิผลของวัคซีนโรต้าในการป้องกันโรคอุจจาระร่วงจากทุกสาเหตุ ที่ไม่ต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน (non-IPD diarrhea) ในกลุ่มอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group) จำแนกตามช่วงอายุ

Determinants	Non-inpatient diarrhea at age 1.5-18 m**				Non-inpatient diarrhea at age ≤ 6 m				Non-inpatient diarrhea at age 7-18 m**			
	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI	IRR	95%CI	adjusted OR	95%CI
Rotavirus vaccine	0.76	0.68-0.85	0.76	0.68-0.85	0.95	0.69-1.31	-	-	0.75	0.67-0.84	0.74	0.66-0.83
Breastfeeding	0.989	0.98-0.99	0.988	0.98-0.997	1.31	0.69-2.49	-	-	0.88	0.78-0.98	-	-
Attend nursery	1.19	0.82-1.73	-	-	1.06	0.26-4.28	-	-	1.84	1.09-3.12	1.88	1.11-3.19
Number of children under 5 years in household (other than participant)	1.03	0.93-1.14	-	-	0.89	0.65-1.23	-	-	1.05	0.95-1.17	-	-
Number of children 5-15 years in household	0.99	0.93-1.06	-	-	1.00	0.82-1.22	-	-	0.99	0.92-1.07	-	-
Family income(Baht)												
<100,000	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
100,000-200,000	0.96	0.85-1.08	-	-	0.99	0.70-1.39	-	-	0.96	0.84-1.09	-	-
200,000-300,000	1.03	0.86-1.23	-	-	0.67	0.37-1.23	-	-	1.08	0.90-1.30	-	-
>300,000	1.14	0.92-1.43	-	-	1.05	0.54-2.05	-	-	1.17	0.92-1.48	-	-
Maternal education												
no schooling/elementary school	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
middle school	1.06	0.90-1.25	-	-	0.73	0.46-1.14	-	-	1.12	0.94-1.32	1.13	0.96-1.35
high school/ vocational school	1.32	1.13-1.54	-	-	1.03	0.68-1.58	-	-	1.37	1.16-1.62	1.40	1.19-1.66
bachelor degree or over	1.34	1.10-1.63	-	-	1.02	0.58-1.78	-	-	1.40	1.13-1.72	1.39	1.13-1.72

** maximum follow up age is 24 months, the oldest patient age is unknown

ตารางที่ 23 การวิเคราะห์สหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ในการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสโรต้าในอาสาสมัครประเภทที่ 1 (cohort group)

Correlation (p-value)	RV vaccine	Breastfeeding	Children<5 years in household
Age 1.5-18 m**			
Rotavirus vaccine	-	0.20	<0.01
Breastfeeding	0.20	-	0.31
Maternal education	0.52	<0.01	-
Income	0.17	<0.01	0.02
Age 7-12 m			
Rotavirus vaccine	-	<0.01	-
Maternal education	-	<0.01	0.39
Number of children under 5 years in household	-	0.69	-
Age 13-18 m**			
Rotavirus vaccine	-	0.36	<0.01
Breastfeeding	0.36	-	0.55
Income	0.36	<0.01	0.02
Age 7-18 m**			
Rotavirus vaccine	-	<0.01	-
Maternal education	0.31	<0.01	-
Attend nursery	0.88	0.85	-

** maximum follow up age is 24 months

ตารางที่24 อัตราการเข้าร่วมโครงการของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ที่กเป็นอาสาสมัครประเภทที่ำหนด2 (IPD case)

Admit date	Sukhothai			Petchaboon		
	Enrolled	Loss	Enrollment rate	Enrolled	Loss	Enrollment rate
Sep-12	1			0		
Oct-12	45	18	71.4%	45	3	93.8%
Nov-12	53	9	85.5%	36	13	73.5%
Dec-12	54	9	85.7%	44	23	65.7%
Jan-13	78	9	89.7%	52	16	76.5%
Feb-13	84	13	86.6%	73	13	84.9%
Mar-13	94	9	91.3%	114	11	91.2%
Apr-13	63	12	84.0%	87	18	82.9%
May-13	57	16	78.1%	66	14	82.5%
Jun-13	63	6	91.3%	64	13	83.1%
Jul-13	74	14	84.1%	75	16	82.4%
Aug-13	78	18	81.3%	83	9	90.2%
Sep-13	78	16	83.0%	59	18	76.6%
Oct-13	78	16	83.0%	38	1	97.4%
Nov-13	52	14	78.8%	43	3	93.5%
Dec-13	36	13	73.5%	26	15	63.4%
Jan-14	71	24	74.7%	206	29	87.7%
Feb-14	88	16	84.6%	198	50	79.8%
Mar-14	70	12	85.4%	114	22	83.8%
Apr-14	53	9	85.5%	49	10	83.1%
May-14	44	10	81.5%	47	12	79.7%
Jun-14	45	9	83.3%	67	6	91.8%
Jul-14	45	9	83.3%	46	11	80.7%
Aug-14	25	5	83.3%	37	13	74.0%
Sep-14	57	12	82.6%	66	11	85.7%
Oct-14	58	9	86.6%	49	10	83.1%
Total	**1544**	**307**	**83.4%**	**1784**	**360**	**83.2%**

ตารางที่ 25 ประมาณการณ์อัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียที่เข้ารักการรักษาในโรงพยาบาล ต่อ 100,000 ประชากร รายอายุ จากข้อมูลอาสาสมัครประเภทที่ 2 (IPD case)

Age at onset	<6 m	7-12 m	13-18 m	19-24 m	25-30 m	31-36 m	37-42 m	43-48 m	49-54 m	55-60 m
Sukhothai	2615	8596	5041	3273	2389	2088	1486	1825	1035	696
Petchboon	2148	9016	6694	4759	3579	2612	2206	1374	1200	929

ตารางที่ 26 ประมาณการณ์อัตราป่วยด้วยโรคท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าที่เข้ารักการรักษาในโรงพยาบาล ต่อ 100,000 ประชากร รายอายุ จากข้อมูลอาสาสมัครประเภทที่ 2 (IPD case)

Age at onset	<6 m	7-12 m	13-18 m	19-24 m	25-30 m	31-36 m	37-42 m	43-48 m	49-54 m	55-60 m
Sukhothai	19	282	376	432	676	695	357	714	282	225
Petchboon	97	1333	1777	1584	1140	773	792	579	406	348

ตารางที่ 27 สายพันธุ์ของไวรัสโรต้าที่ตรวจพบในอาสาสมัครประเภทที่ 2 (IPD case) ในช่วงที่มีการระบาด จำแนกตามจังหวัด

Genotype	Sukhothai				Petchaboon			
	Mar-Apr 2013		Jan-Mar 2014		Mar-Apr 2013		Jan-Mar 2014	
1	19	12.4%	21	9.1%	70	34.5%	147	28.4%
2	21	13.7%	13	5.7%	22	10.8%	59	8.2%
3	1	0.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%
8	5	3.3%	11	4.8%	6	3.0%	80	11.1%
Total tested	153		230		203		517	

ตารางที่28 สายพันธุ์ของไวรัสโรต้าที่ตรวจพบในอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) เปรียบเทียบระหว่างเด็กที่เกิดก่อนและหลังเดือน สิงหาคม2554

Genotype	Sukhothai			Petchaboon			Grand total
	born before August 2011	born after August 2011	total	born before August 2011	born after August 2011	total	
1	67.1%	60.7%	65.3%	58.6%	56.9%	57.55%	60.0%
2	20.0%	18.0%	19.4%	26.4%	23.0%	24.29%	22.7%
3	1.3%	1.6%	1.4%	0.0%	0.4%	0.22%	0.6%
4	0.0%	1.6%	0.5%	0.0%	0.0%	0.00%	0.1%
8	13.5%	16.4%	14.4%	21.3%	24.4%	23.19%	20.4%
9	0.0%	1.6%	0.5%	0.6%	0.0%	0.22%	0.3%

ตารางที่29 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการท้องเสีย (อาสาสมัครประเภทที่2 – IPD case)

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	เพชรบูรณ์(N=347)	สุโขทัย(N=441)	P-value*
- อายุเฉลี่ย(เดือน) (±SD)	19.93±13.56	20.43±13.78	0.770
- กลุ่มอายุ (เดือน)			
< 12	141 (40.63%)	182 (41.27%)	0.298
13-24	108 (31.12%)	117 (26.53%)	
25-36	51 (14.70%)	75 (17.01%)	
37-48	27 (7.78%)	48 (10.88%)	
49-59	20 (5.76%)	19 (4.31%)	
- เพศ			
ชาย	191 (55.04%)	269 (61%)	0.092
หญิง	156 (44.96%)	172 (39%)	
- วันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย(วัน) (±SD)	4.10±1.76	3.83±1.42	0.082
- ระดับความรุนแรงตามVesikari score			
เล็กน้อย	1 (0.29%)	0 (0%)	0.387
ปานกลาง	64 (18.44%)	91 (20.63%)	
รุนแรง	282 (81.27%)	350 (79.37%)	
ค่าเฉลี่ยของคะแนนVesikari score	13.12±2.83	12.98±2.82	0.469

*p-value calculated using Mann-Whitney U test

ตารางที่30 ข้อมูลต้นทุนการเจ็บป่วย

ตัวแปร	การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	SE
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์			
ต้นทุนการรักษาก่อนมาโรงพยาบาล	แกมมา	325.39	61.93
ต้นทุนการรักษาระหว่างอยู่โรงพยาบาล	แกมมา	7,090.35	388.41
ต้นทุนการรักษาหลังออกจากโรงพยาบาล	แกมมา	287.96	117.40
ต้นทุนการรักษาทีคลินิกเอกชน	แกมมา	390.94	34.78
ต้นทุนการรักษาแผนกผู้ป่วยนอก	แกมมา	120.65	6.77
ต้นทุนการซื้อยากินเอง	แกมมา	86	22.93
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์			
ค่าเดินทาง ค่าอาหารและอื่นๆเมื่อนอนโรงพยาบาล	แกมมา	1,407.46	93.81
ค่าเดินทาง ค่าอาหารและอื่นๆเมื่อรักษาแบบผู้ป่วยนอก	แกมมา	365.64	54.35
ค่าเดินทาง ค่าอาหารและอื่นๆเมื่อรักษาแบบดูแลตนเอง	แกมมา	68.61	21.20
รายได้ที่สูญเสียของผู้ดูแลเมื่อเด็กนอนโรงพยาบาล	แกมมา	2140.21	111.90
รายได้ที่สูญเสียของผู้ดูแลเมื่อเด็กรักษาแบบผู้ป่วยนอก	แกมมา	227.28	47.47
รายได้ที่สูญเสียของผู้ดูแลเมื่อดูแลเด็กเอง	แกมมา	47.33	19.26

ตารางที่31 ค่าประมาณการณ์อัตราการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าในเด็กไทยอายุ 0-59 เดือน (ต่อ 100 person-year) ในสถานที่ต่างๆ

อายุ (เดือน)	IPD	Ambulatory care	Self-treatment
0-6	0.21	0.74	0.71
7-12	2.0	3.64	1.56
13-18	3.6	6.58	2.82
19-24	2.87	5.21	2.23
25-36	1.73	3.14	1.35
37-48	1.24	2.25	0.97
49-60	0.68	1.24	0.53

ตารางที่ 32 ความน่าจะเป็นของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าของผู้ป่วยนอกตามจำนวนครั้งของการติดเชื้อ

อายุ (เดือน)	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
0-6	0.00051	0.00009	0.00001	0.000003	0.000002
7-12	0.00252	0.00042	0.00007	0.000016	0.000008
13-18	0.00455	0.00076	0.00013	0.000028	0.000014
19-24	0.00360	0.00060	0.00010	0.000022	0.000011
25-36	0.00217	0.00036	0.00006	0.000013	0.000007
37-48	0.00156	0.00026	0.00004	0.000010	0.000005
49-60	0.00086	0.00014	0.00002	0.000005	0.000003

ตารางที่ 33 ความน่าจะเป็นของการท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าของผู้ป่วยที่ดูแลตนเองตามจำนวนครั้งของการติดเชื้อ

อายุ (เดือน)	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5
0-6	0.00047	0.00008	0.00003	0.000003	0.000003
7-12	0.00104	0.00018	0.00007	0.000007	0.000007
13-18	0.00188	0.00032	0.00012	0.000012	0.000012
19-24	0.00148	0.00026	0.00010	0.000010	0.000010
25-36	0.00090	0.00016	0.00006	0.000006	0.000006
37-48	0.00064	0.00011	0.00004	0.000004	0.000004
49-60	0.00035	0.00006	0.00002	0.000002	0.000002

ตารางที่ 34 อัตราการเสียชีวิตในเด็กช่วงอายุต่ำกว่า 60 เดือน

ตัวแปร	การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	SE	ที่มา
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากไวรัสโรต้า	เบต้า	0.00000013	0.00000001	(21)
ความน่าจะเป็นของการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ				
0-11 เดือน	เบต้า	0.000921	0.000047	WHO[22]
12-59 เดือน	เบต้า	0.000042	0.000002	WHO[22]
60 เดือน	เบต้า	0.000033	0.000002	WHO[22]

ตารางที่ 35 ราคา (บาท) และคุณลักษณะของวัคซีน

ตัวแปร	การกระจาย	ค่าเฉลี่ย	SE	ที่มา
ราคาวัคซีนต่อโด๊ส		399		cohort
ต้นทุนอาการข้างเคียง	แกมมา	11.94		cohort
ต้นทุนส่วนเพิ่มของการจัดหาจัดส่ง (ต่อโด๊ส)	แกมมา	3.18		(25)
ประสิทธิผลในการป้องกันการนอนโรงพยาบาล	เบต้า	0.88	0.046	cohort
ประสิทธิผลในการป้องกันการรักษาแผนกผู้ป่วยนอก	เบต้า	0.7	0.071	(24)

ตารางที่36 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย

ตัวแปร	การกระจาย	ค่าเฉลี่	SE	ที่มา
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสีย	เบต้า	0.595	0.009	Cohort
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยที่รักษาอาการแบบผู้ป่วยนอก	เบต้า	0.685	0.009	Cohort

ตารางที่ 37 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

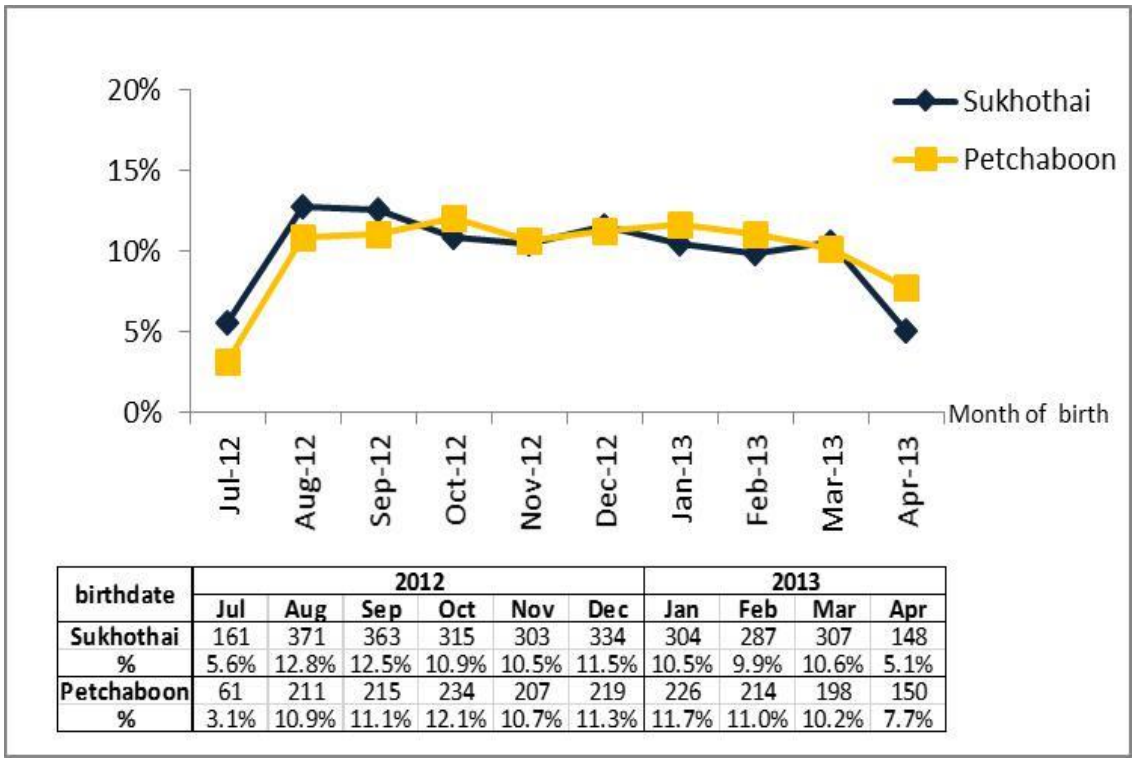
พารามิเตอร์	กลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนไวร้สโรต้า	กลุ่มที่ได้รับวัคซีนไวรัสโรต้า	ผลต่าง
All RV-diarrhea episodes	177,526	84,086	93,440
Hospitalizations	56,771	12,460	44,311
Ambulatory care visits	84,496	33,314	51,182
Self-care treatments	36,259	38,311	-2,052
QALYs	3,425,365	3,427,925	2,561

ตารางที่38 ผลการวิเคราะห์กรณีฐาน (Base case analysis)

พารามิเตอร์	กลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน ไวรัสโรต้า	กลุ่มที่ได้รับวัคซีน ไวรัสโรต้า
มุมมองผู้ให้บริการ		
ต้นทุนรวมการเจ็บป่วย	399,374,467	88,272,318
ต้นทุนของโครงการวัคซีน	0	643,019,360
ต้นทุนรวม	399,374,467	731,291,678
มูลค่าปัจจุบันสุทธิ	n/a	-331,917,211
ต้นทุนต่อการป้องกันการท้องเสีย	n/a	3,552
ต้นทุนต่อการป้องกันการนอนโรงพยาบาล	n/a	7,491
ต้นทุนต่อการป้องกันการรักษาแบบผู้ป่วยนอก	n/a	6,485
ต้นทุนต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น	n/a	129,622
มุมมองทางสังคม		
ต้นทุนรวมการเจ็บป่วย	693,907,876	168,160,173
ต้นทุนการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร	189,127,892	87,042,519
ต้นทุนของโครงการวัคซีน	0	643,019,360
ต้นทุนรวม	883,035,768	898,222,053
มูลค่าปัจจุบันสุทธิ	n/a	-15,186,284
ต้นทุนต่อการป้องกันการท้องเสีย	n/a	163
ต้นทุนต่อการป้องกันการนอนโรงพยาบาล	n/a	343
ต้นทุนต่อการป้องกันการรักษาแบบผู้ป่วยนอก	n/a	297
ต้นทุนต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น	n/a	45,798

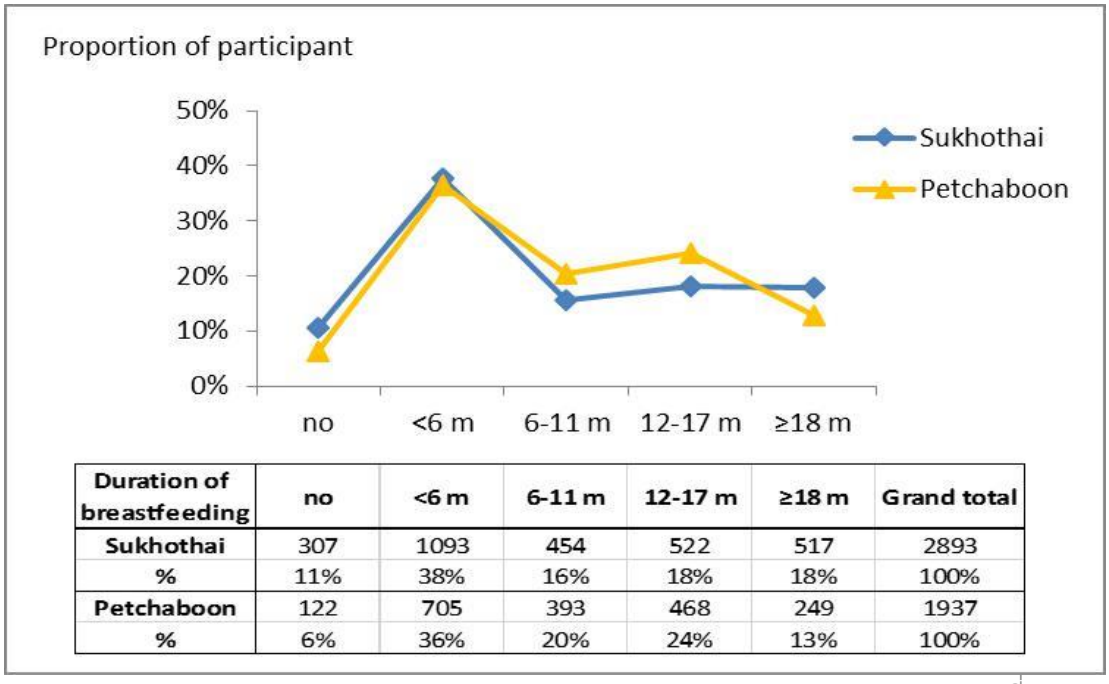
แผนภูมิประกอบ

แผนภูมิที่1สัดส่วนของอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group) จำแนกตามวันเกิด



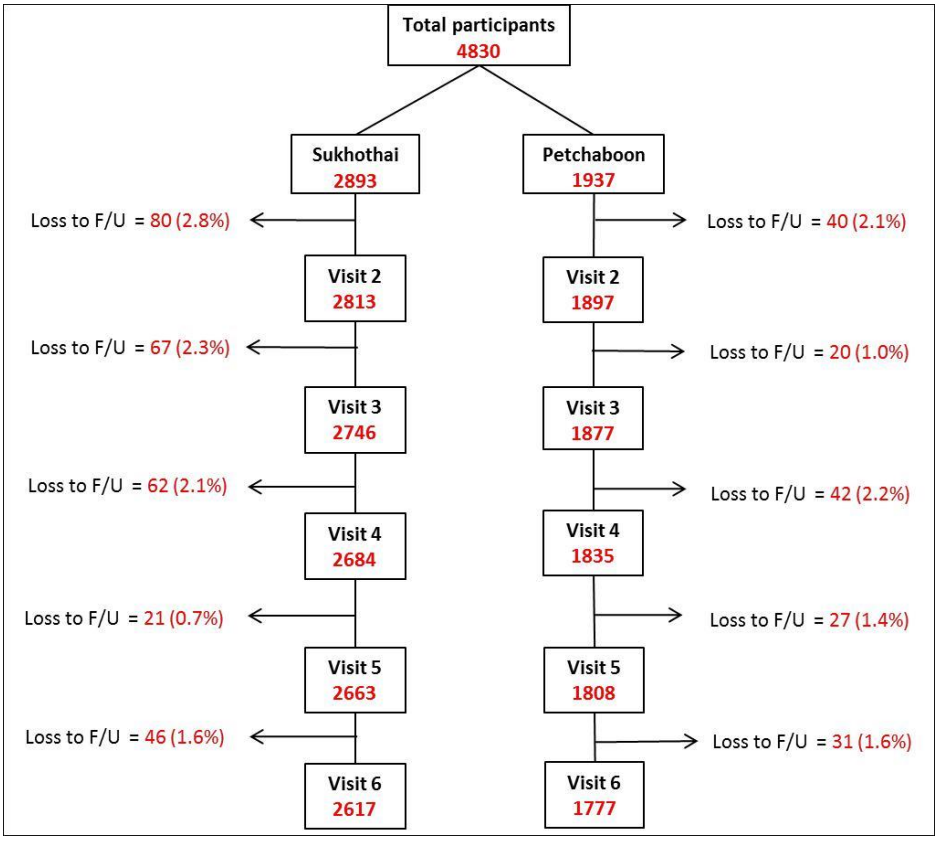
birthdate	2012						2013			
	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr
Sukhothai	161	371	363	315	303	334	304	287	307	148
%	5.6%	12.8%	12.5%	10.9%	10.5%	11.5%	10.5%	9.9%	10.6%	5.1%
Petchaboon	61	211	215	234	207	219	226	214	198	150
%	3.1%	10.9%	11.1%	12.1%	10.7%	11.3%	11.7%	11.0%	10.2%	7.7%

แผนภูมิที่2 จำนวนและสัดส่วนของอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group)
จำแนกตามระยะเวลาที่กินนมมารดา

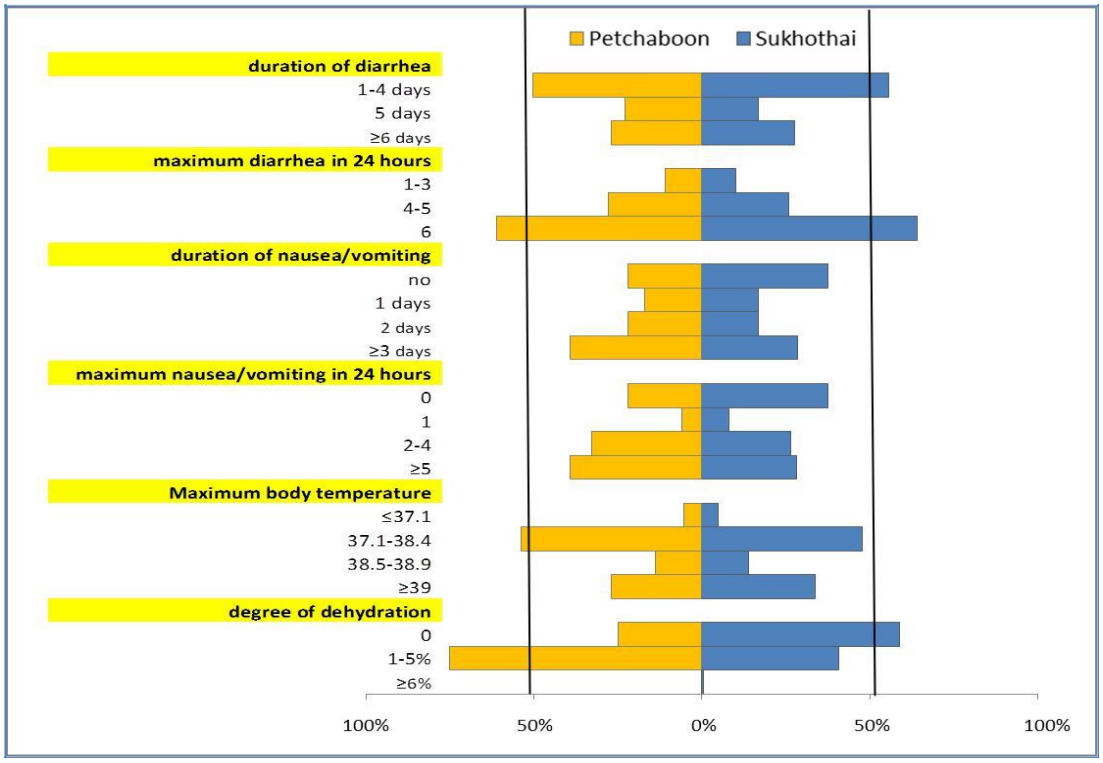


Duration of breastfeeding	no	<6 m	6-11 m	12-17 m	≥18 m	Grand total
Sukhothai	307	1093	454	522	517	2893
%	11%	38%	16%	18%	18%	100%
Petchaboon	122	705	393	468	249	1937
%	6%	36%	20%	24%	13%	100%

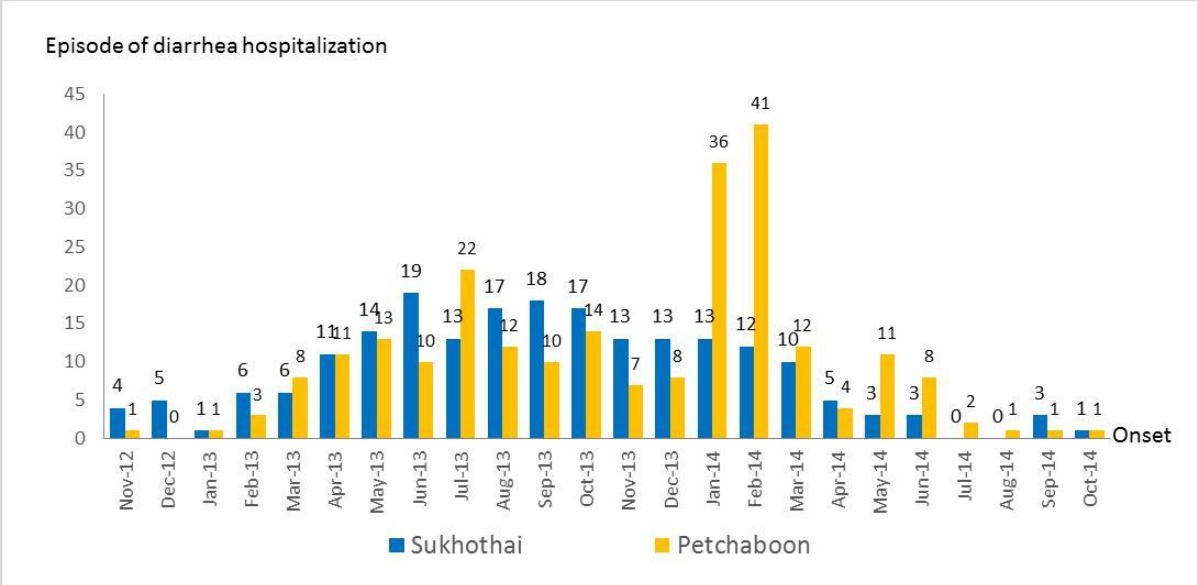
แผนภูมิที่3 จำนวนอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group) และการติดตามจนสิ้นสุดโครงการ



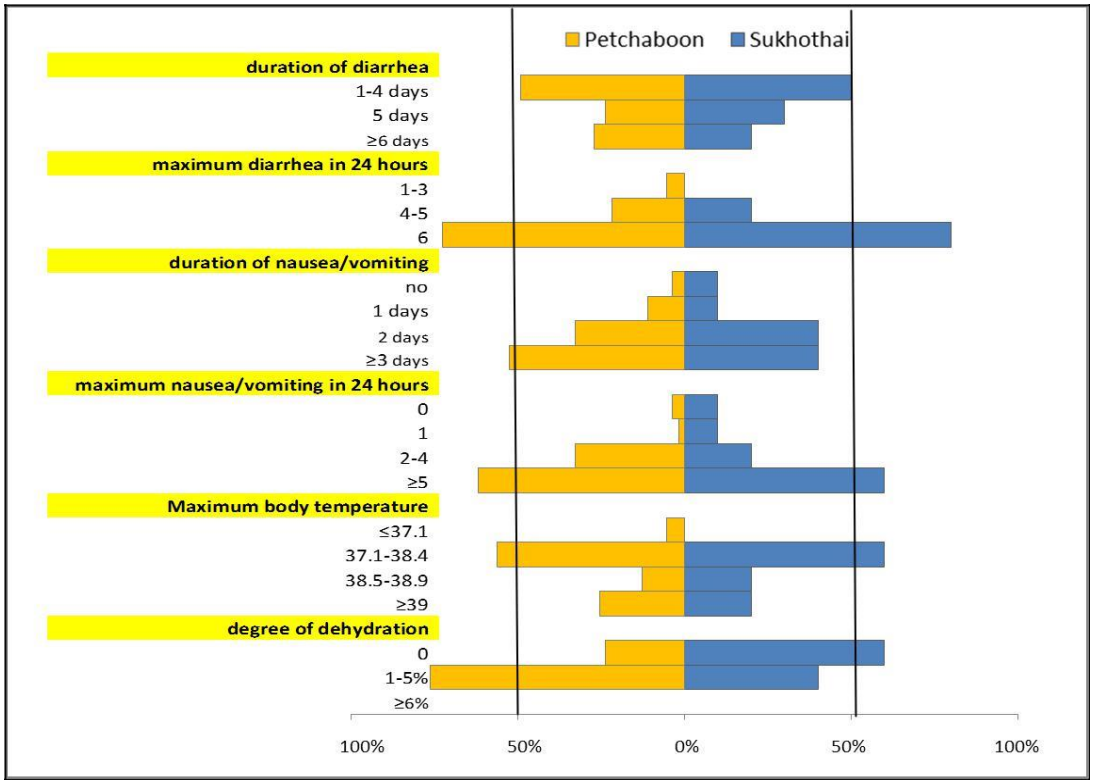
แผนภูมิที่4 สัดส่วนของอาสาสมัครประเภทที่หนึ่ง (cohort group) ที่ป่วยด้วยท้องเสียและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD diarrhea) จำแนกตามอาการป่วย



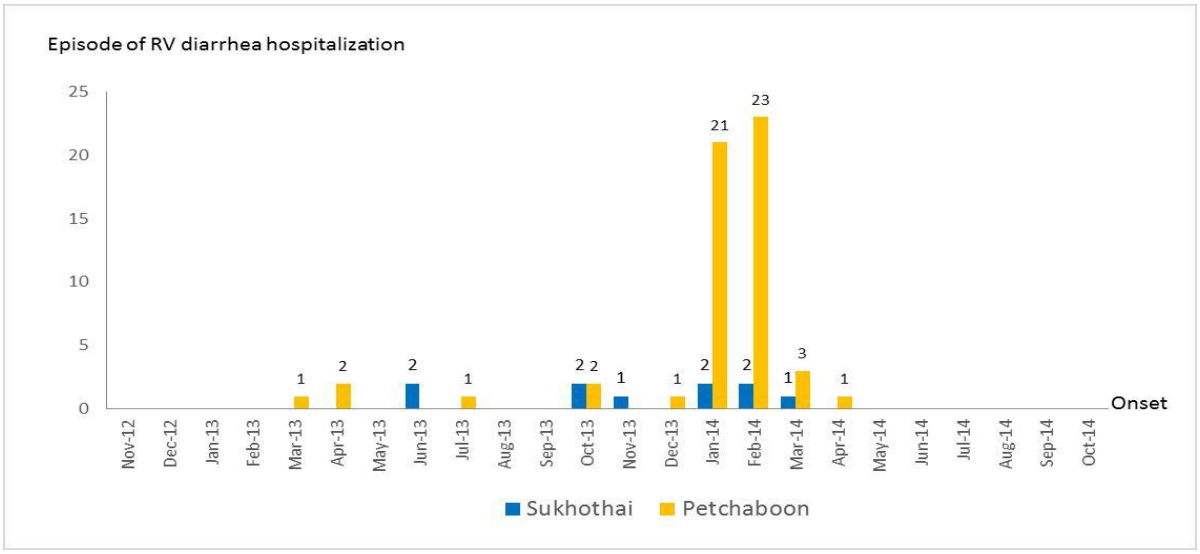
แผนภูมิที่5 จำนวนครั้งของโรคท้องเสียที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPDdiarrhea) ในอาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group)



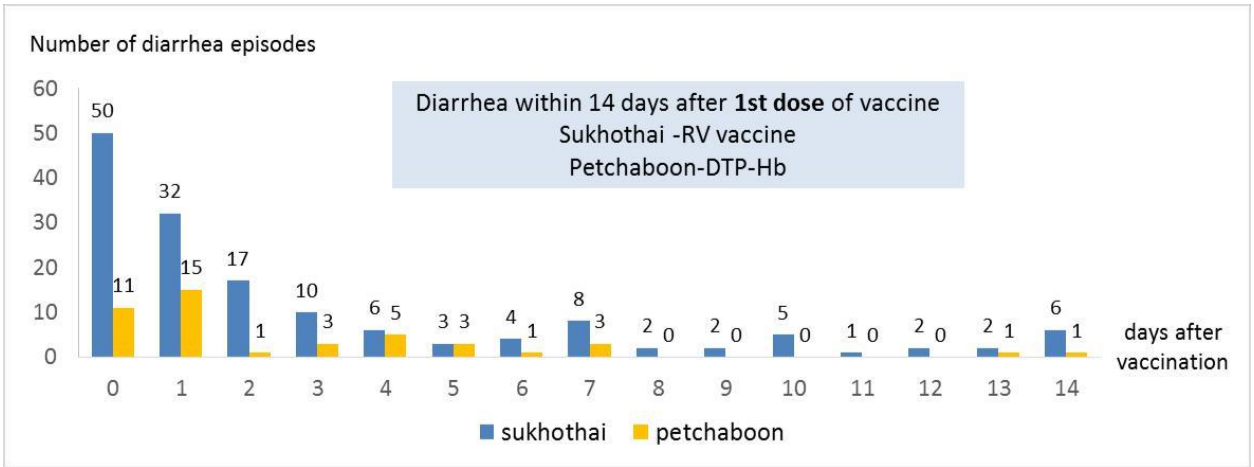
แผนภูมิที่6 สัดส่วนของอาสาสมัครประเภทมี่หนึ่ง(cohort group) ที่ป่วยด้วยท้องเสียจากเชื้อไวรัสโรต้าและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPD Rota)จำแนกตามอาการป่วย



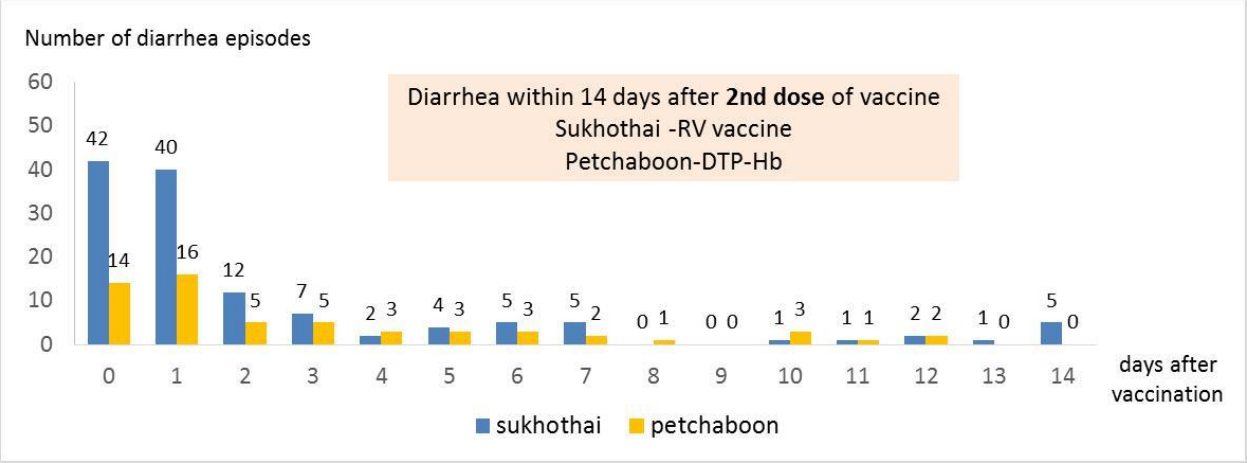
แผนภูมิที่7 จำนวนครั้งของโรคท้องเสียจากไวรัสโรต้าที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (IPDrota) อาสาสมัครประเภทที่1 (cohort group)



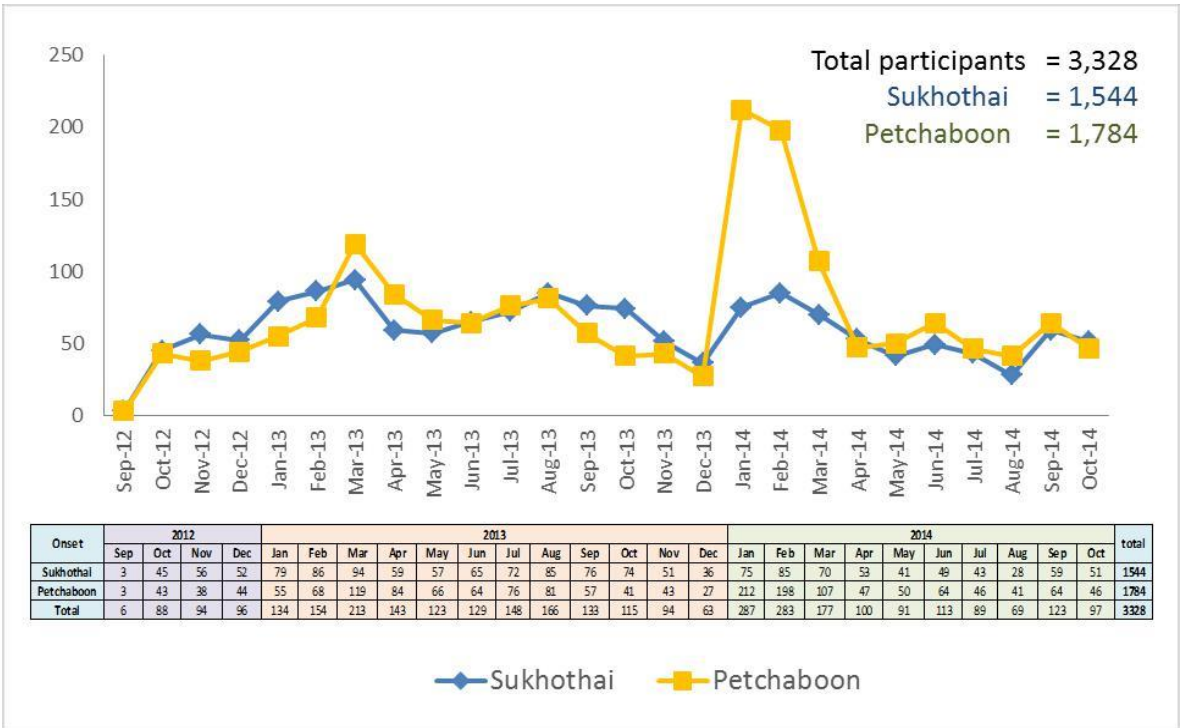
แผนภูมิที่8 ระยะห่างระหว่างวันที่รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่ 1(หรือวัคซีนรวมคอตีบไอกรนบาดทะยักครั้งที่ 1) และวันเริ่มมีอาการท้องเสียของอาสาสมัครประเภทที่1(cohort group)



แผนภูมิที่9 ระยะห่างระหว่างวันที่รับวัคซีนไวรัสโรต้าครั้งที่ 2(หรือวัคซีนรวมคอตีบไอกรนบาดทะยักครั้งที่ 2) และวันเริ่มมีอาการท้องเสียของอาสาสมัครประเภทที่1(cohort group)

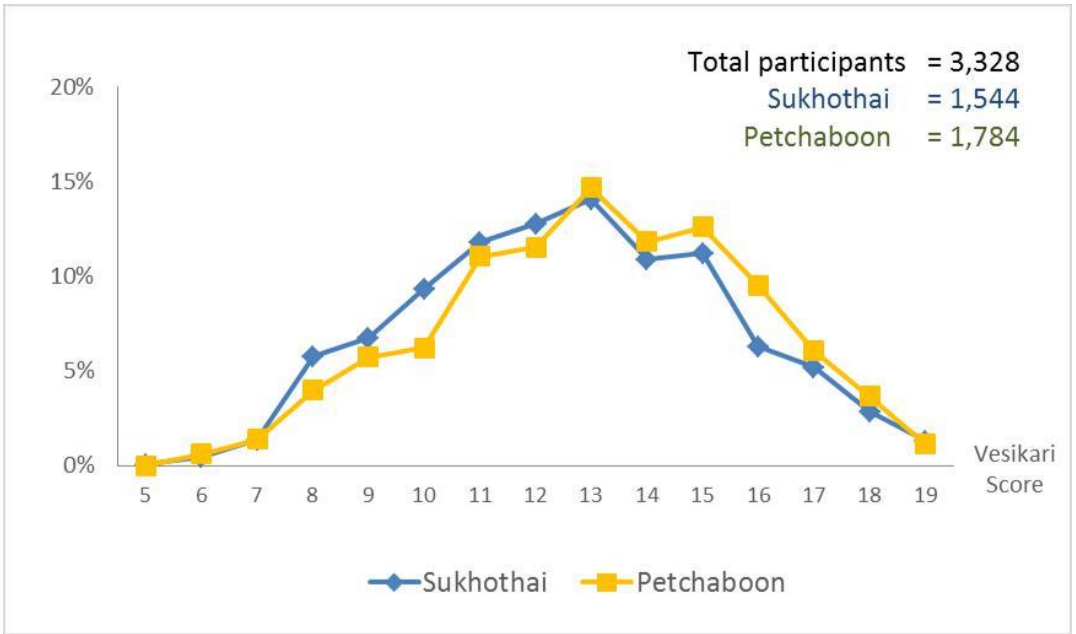


แผนภูมิที่10 จำนวนอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) จำแนกตามวันเริ่มป่วย

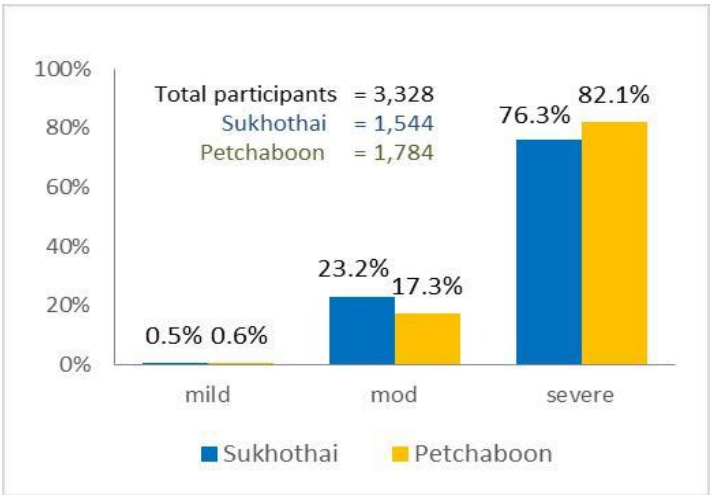


Onset	2012				2013												2014										total
	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	
Sukhothai	3	45	56	52	79	86	94	59	57	65	72	85	76	74	51	36	75	85	70	53	41	49	43	28	59	51	1544
Petchaboon	3	43	38	44	55	68	119	84	66	64	76	81	57	41	43	27	212	198	107	47	50	64	46	41	64	46	1784
Total	6	88	94	96	134	154	213	143	123	129	148	166	133	115	94	63	287	283	177	100	91	113	89	69	123	97	3328

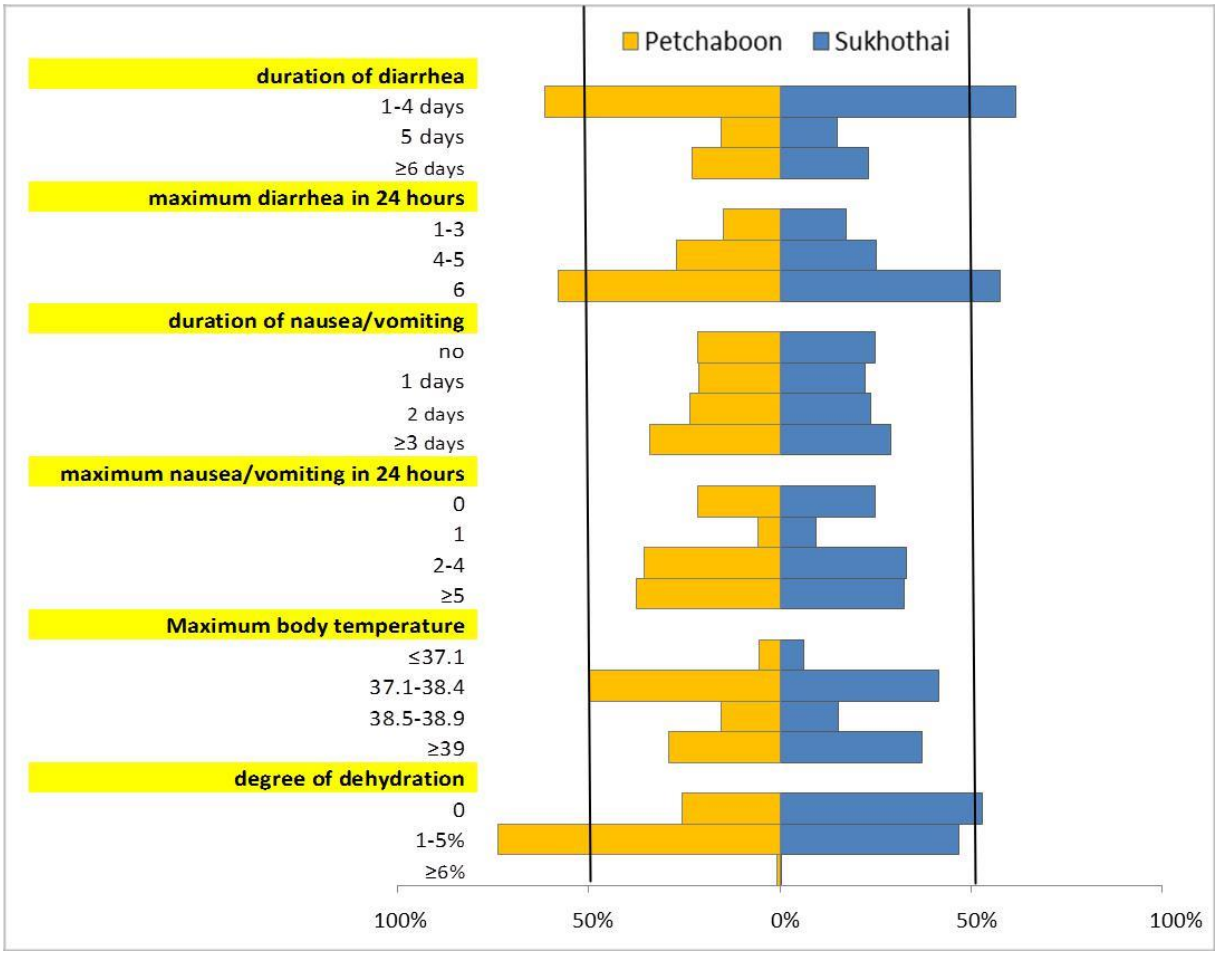
แผนภูมิที่11 ร้อยละของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) จำแนกตาม Vesikari scale score



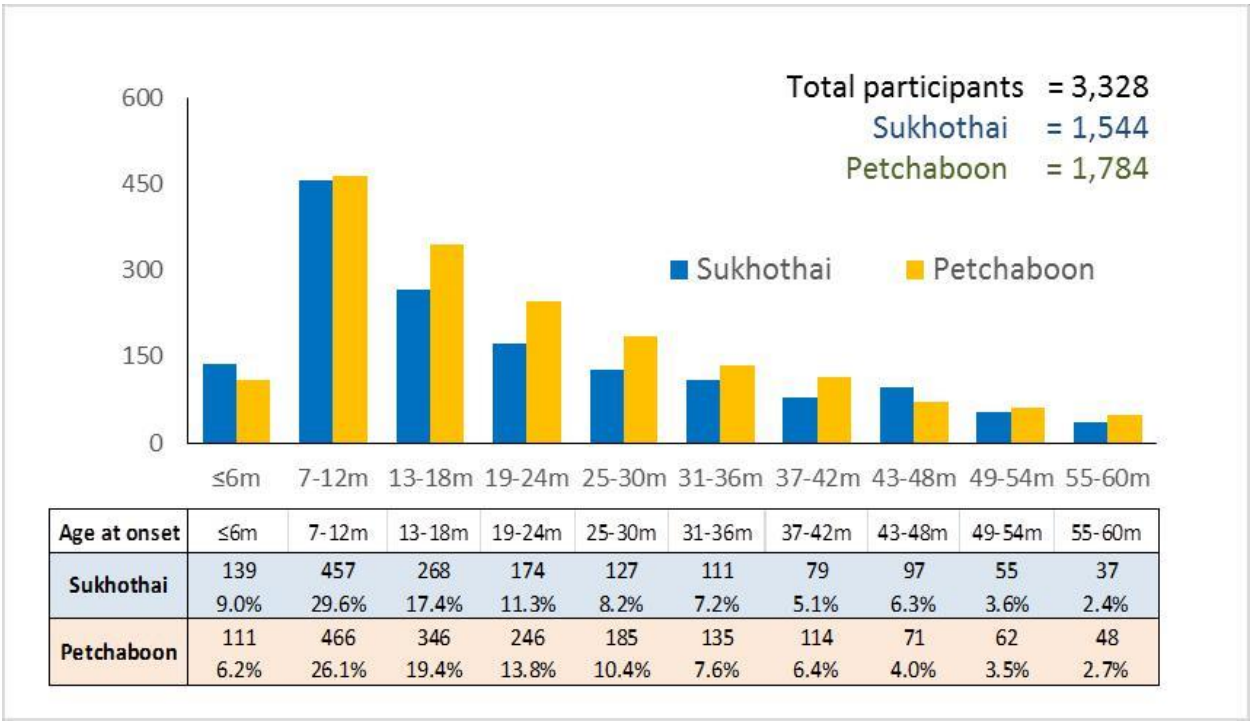
แผนภูมิที่12 ร้อยละของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) จำแนกตามความรุนแรงของอาการท้องเสีย



แผนภูมิที่13 สัดส่วนของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) จำแนกตามอาการป่วย

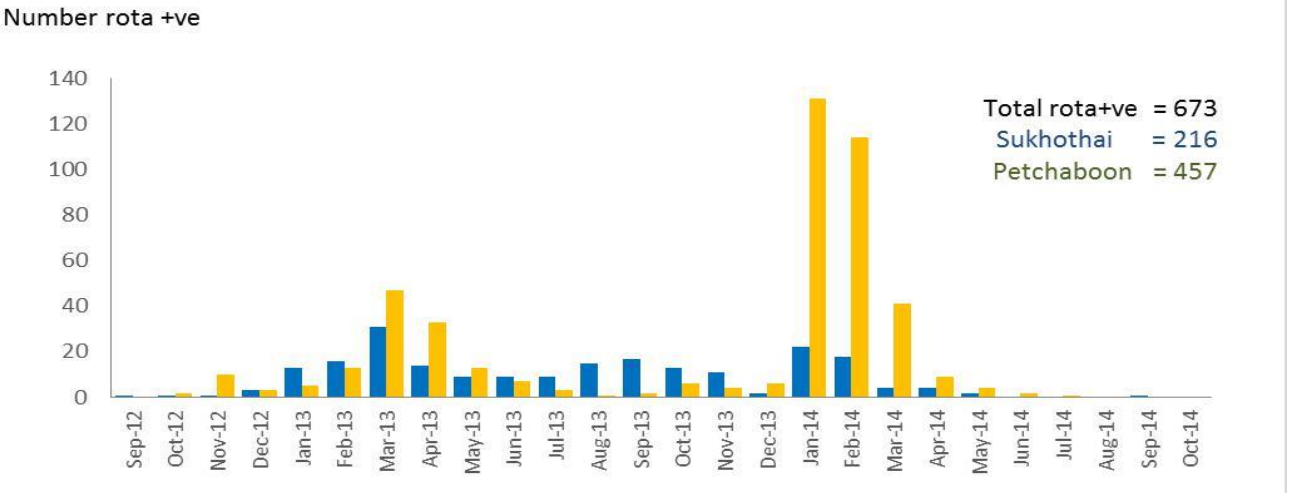


แผนภูมิที่14 จำนวนของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) จำแนกตามอายุเมื่อเริ่มมีอาการป่วย



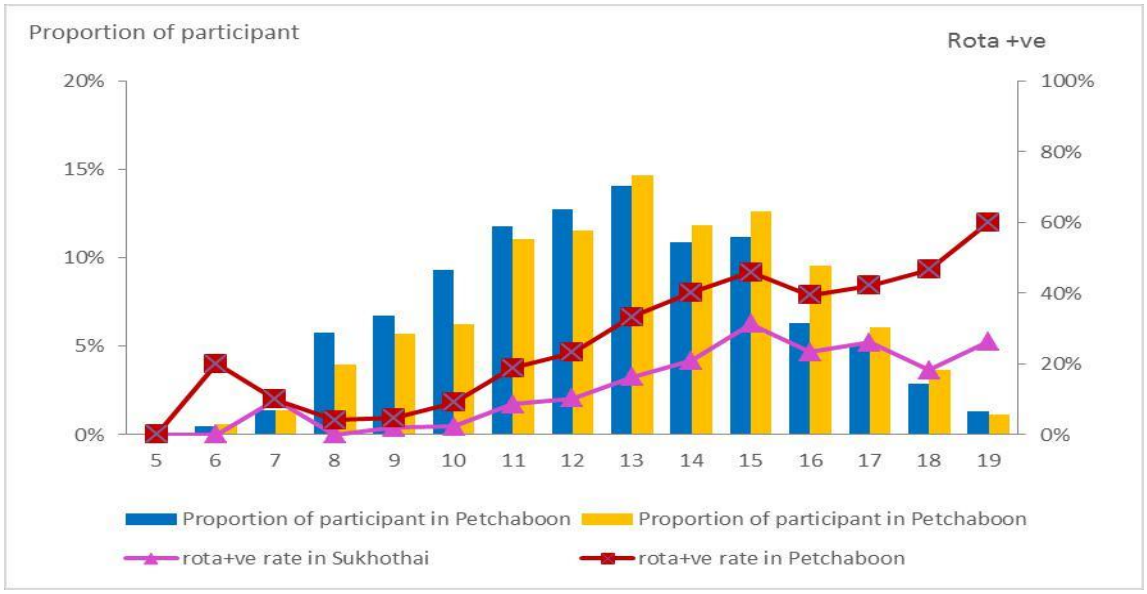
Age at onset	≤6m	7-12m	13-18m	19-24m	25-30m	31-36m	37-42m	43-48m	49-54m	55-60m
Sukhothai	139	457	268	174	127	111	79	97	55	37
	9.0%	29.6%	17.4%	11.3%	8.2%	7.2%	5.1%	6.3%	3.6%	2.4%
Petchaboon	111	466	346	246	185	135	114	71	62	48
	6.2%	26.1%	19.4%	13.8%	10.4%	7.6%	6.4%	4.0%	3.5%	2.7%

แผนภูมิที่15 จำนวนอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) กลุ่มติดเชื้อไวรัสโรต้าจำแนกตามเวลาและจังหวัด

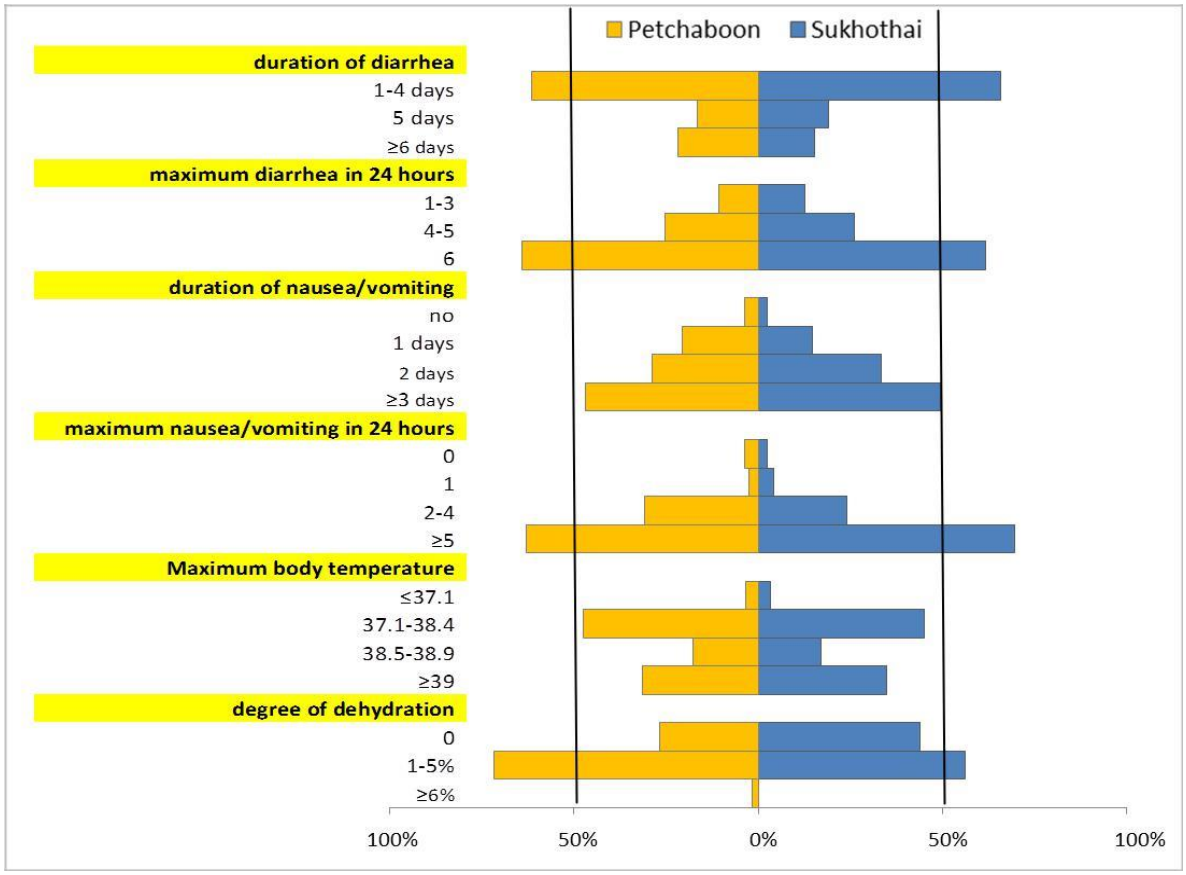


Province/onset	2012				2013												2014										Total
	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	
Sukhothai																											
Total tested	3	38	52	49	68	84	89	57	56	62	66	82	73	73	49	35	74	81	68	49	40	46	43	28	58	47	1470
Rota +ve	1	1	1	3	13	16	31	14	9	9	9	15	17	13	11	2	22	18	4	4	2	0	0	0	1	0	216
Rota +ve rate	33.3%	2.6%	1.9%	6.1%	19.1%	19.0%	34.8%	24.6%	16.1%	14.5%	13.6%	18.3%	23.3%	17.8%	22.4%	5.7%	29.7%	22.2%	5.9%	8.2%	5.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.0%	14.7%
Petchaboon																											
Total tested	3	38	32	35	45	56	98	73	53	52	59	66	42	34	33	24	184	168	86	38	46	55	38	33	55	41	1487
Rota +ve	0	2	10	3	5	13	47	33	13	7	3	1	2	6	4	6	131	114	41	9	4	2	1	0	0	0	457
Rota +ve rate	0.0%	5.3%	31.3%	8.6%	11.1%	23.2%	48.0%	45.2%	24.5%	13.5%	5.1%	1.5%	4.8%	17.6%	12.1%	25.0%	71.2%	67.9%	47.7%	23.7%	8.7%	3.6%	2.6%	0.0%	0.0%	0.0%	30.7%

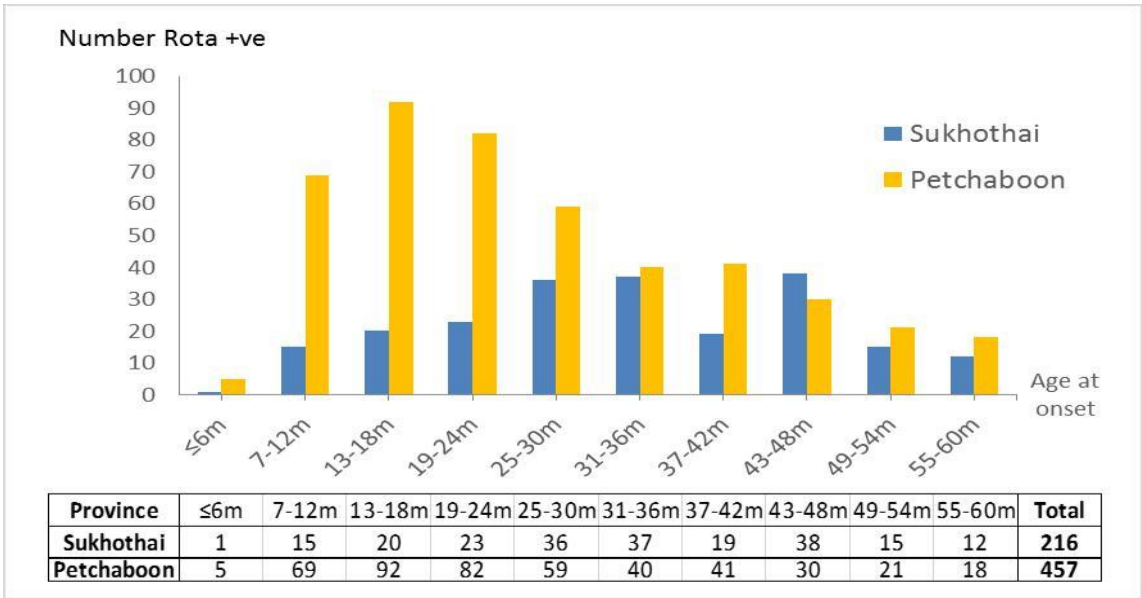
แผนภูมิที่16 สัดส่วนของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) และอัตราการติดเชื้อไวรัสโรต้า จำแนกตามความรุนแรง (Vesikari score)



แผนภูมิที่17 สัดส่วนของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) กลุ่มติดเชื้อไวรัสโรต้าจำแนกตามอาการป่วย

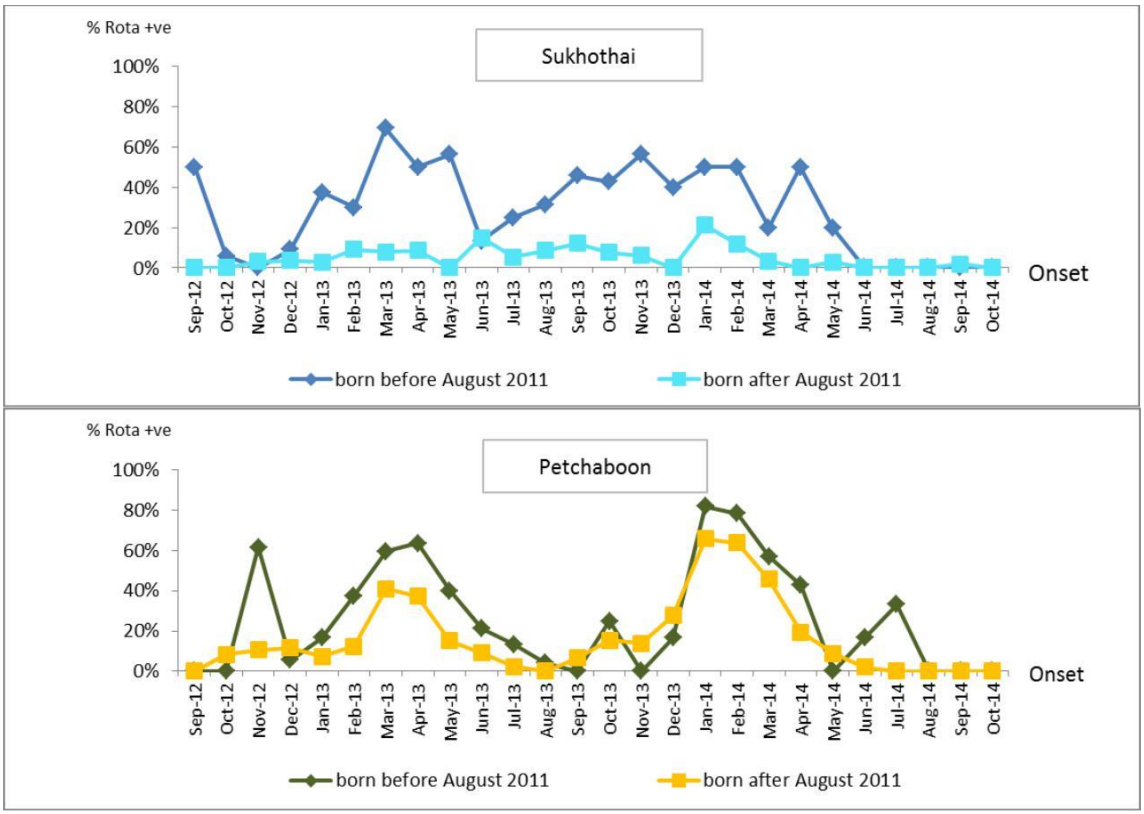


แผนภูมิที่18 จำนวนของอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) กลุ่มติดเชื้อไวรัสโรต้าจำแนกตามอายุเมื่อเริ่มมีอาการป่วย

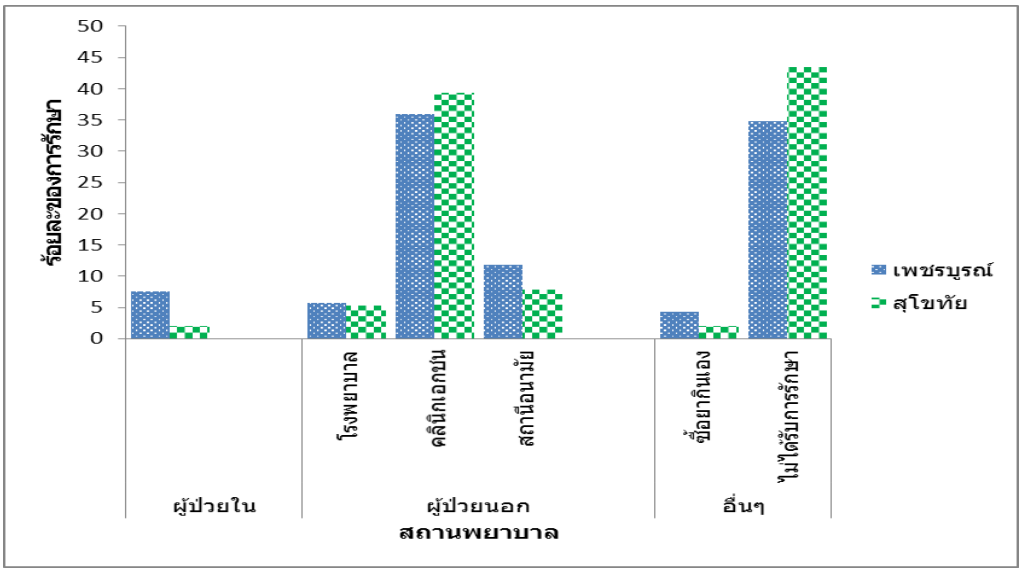


Province	≤6m	7-12m	13-18m	19-24m	25-30m	31-36m	37-42m	43-48m	49-54m	55-60m	Total
Sukhothai	1	15	20	23	36	37	19	38	15	12	**216**
Petchaboon	5	69	92	82	59	40	41	30	21	18	**457**

แผนภูมิที่19อัตราการติดเชื้อไวรัสโรต้าในอาสาสมัครประเภทที่2 (IPD case) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดก่อนและหลังเดือนสิงหาคม2554

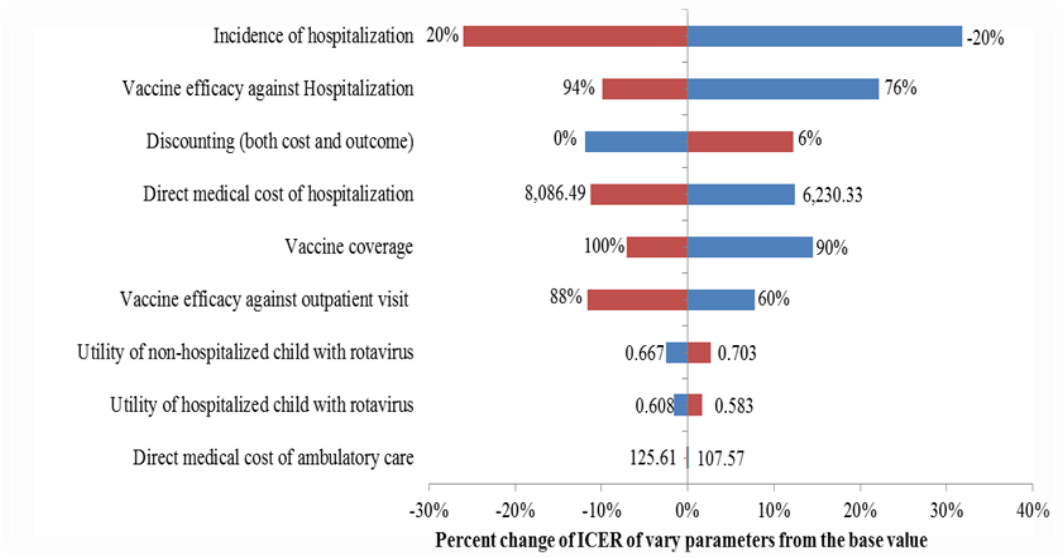


แผนภูมิที่20 ร้อยละของการรับรักษาของอาสาสมัครในสถานพยาบาลต่างๆของจังหวัดเพชรบูรณ์และสุโขทัย (ข้อมูลจากอาสาสมัครประเภทที่1–cohort group)

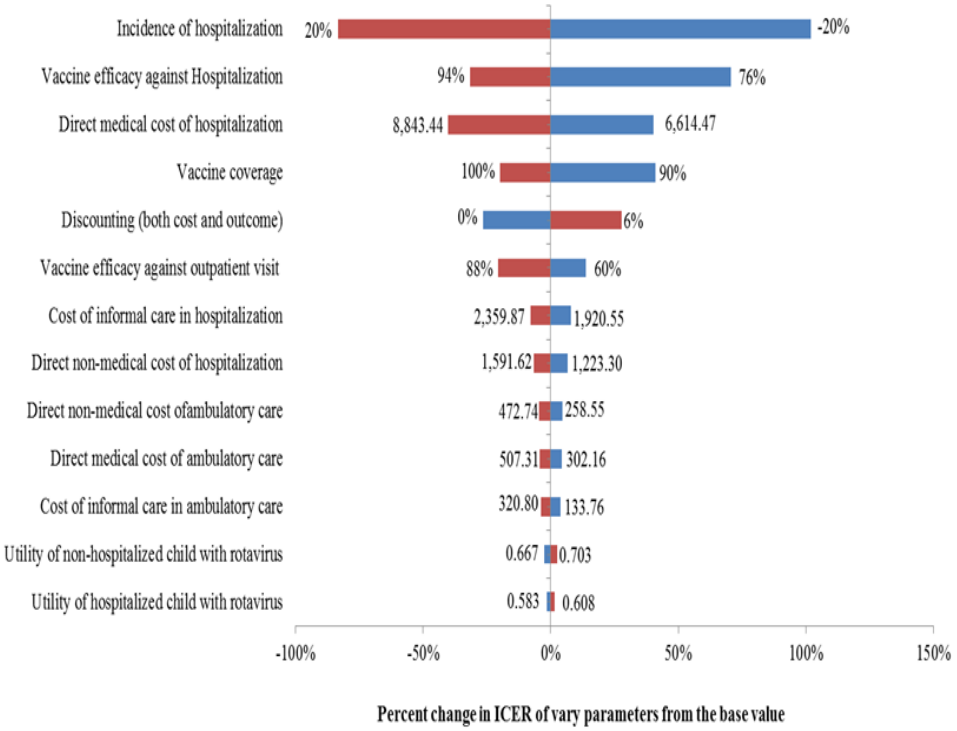


แผนภูมิที่21 การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว

มุมมองผู้ให้บริการ

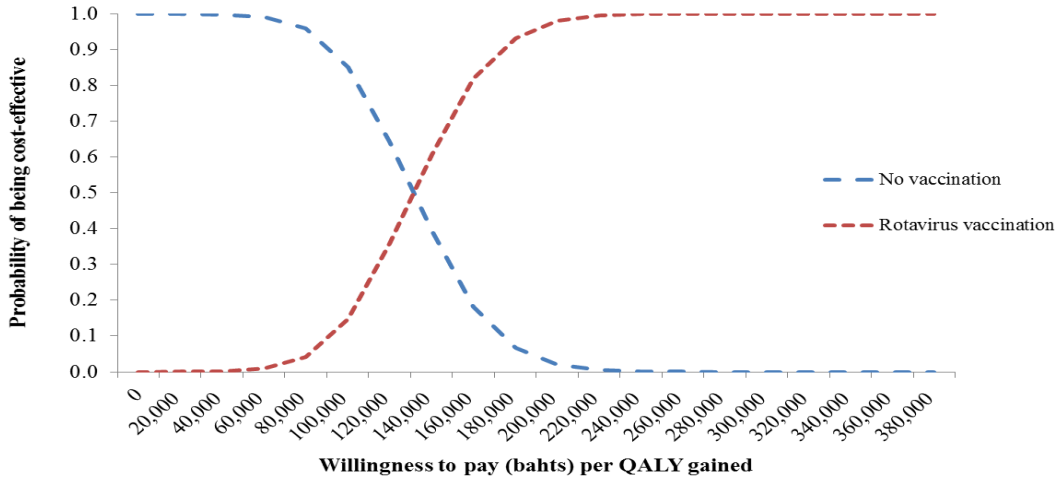


มุมมองสังคม

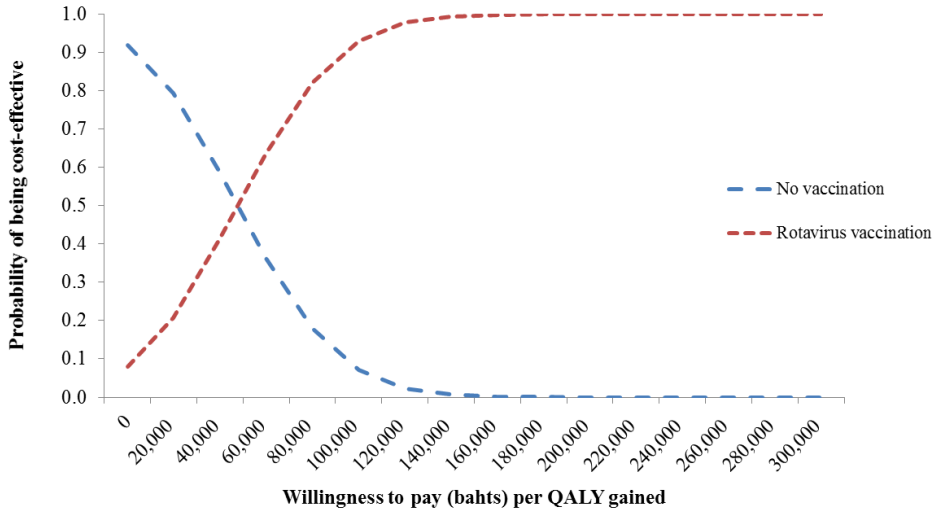


แผนภูมิที่22 Cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสเกิดความคุ้มค่าของวัคซีนที่ระดับความเต็มใจจ่ายต่างๆ

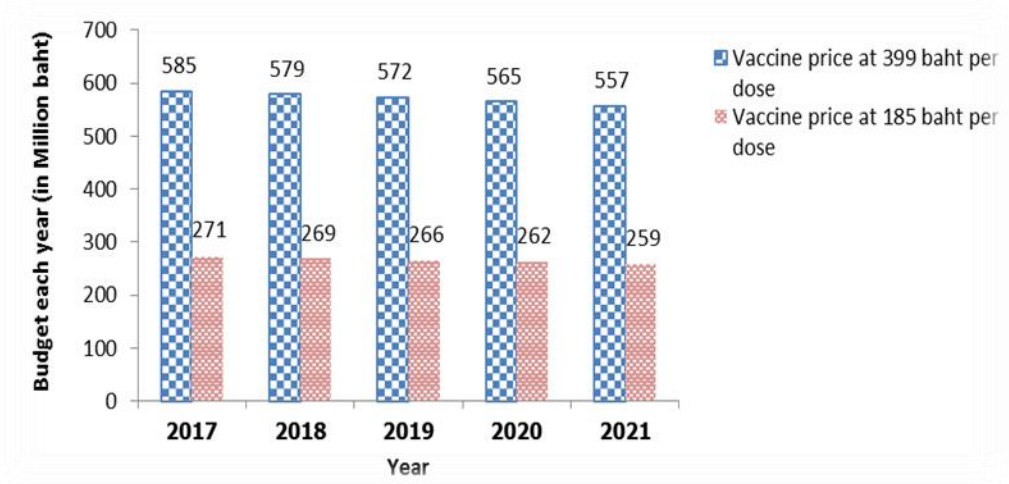
มุมมองผู้ให้บริการ



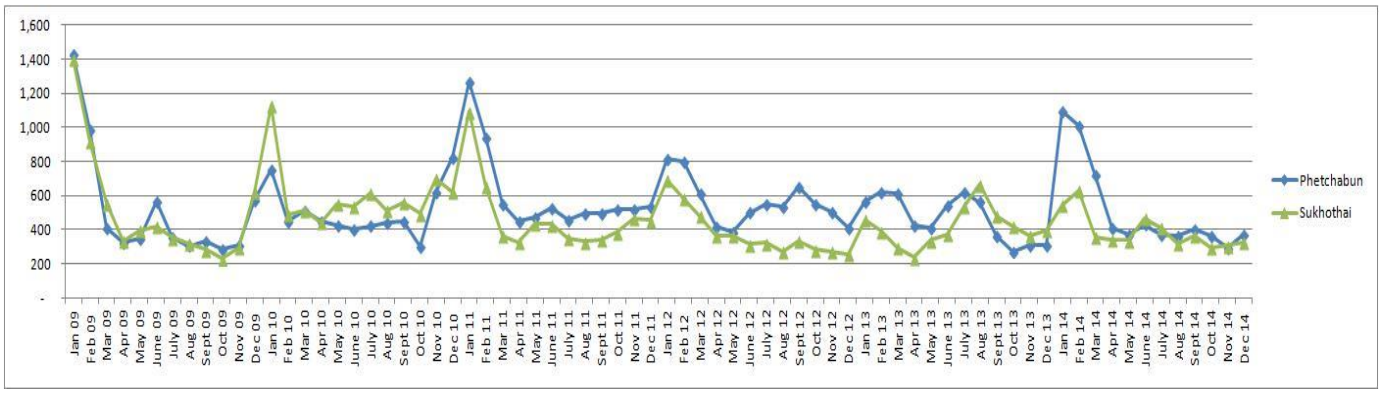
มุมมองสังคม



แผนภูมิที่ 23 งบประมาณที่ใช้ในแต่ละปีสำหรับวัคซีนไวรัสโรต้า (2017-2021)



แผนภูมิที่24 อัตราป่วยด้วยโรคติดเชื้อในลำไส้ (Intestinal Infectious diseases) ต่อแสนประชากร ในเด็กอายุ 0-5 ปี ในจังหวัดสุโขทัยและเพชรบูรณ์จากฐานข้อมูลเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา พ.ศ.2552-2557



เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Rotavirus vaccines position paper- January 2013. Weekly epidemiological record. 2009;84:533–540.

2. Jiraphongsa C et al. Epidemiology and burden of rotavirus diarrhea in Thailand: results of sentinel surveillance. J Infect Dis. 2005;192:S87-S93.

3. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. Rev Infect Dis.1987;9:461-469.

4. Maneekarn N, Ushijima H. Epidemiology of rotavirus infection in Thailand. Pediatr Int. 2000;42:415-421.

5. Koopman JS, Monto AS. The Tecumseh Study. XV: Rotavirus infection and pathogenicity. Am J Epidemiol.1989t;130:750-759.

6. Bernstein DI. Rotavirus overview. Pediatr Infect Dis J.2009;28:S50-S53.

7. O'Ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix: an oral human rotavirus vaccine. Expert Rev Vaccines.2009;8:1627-1641.

8. Merck. Rotateq indication. http://www.merckvaccines.com/Products/Rotateq/Pages/indication.aspx. Access 3 Sep 2015.

9. Clark HF, Offit PA. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. Pediatr Ann. 2004;33:536-543.

10. World Health Organization. Global use of rotavirus vaccines recommended: Vaccines can protect millions of children from diarrhoeal disease. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/rotavirus_vaccines_20090605/en/index.html access 3 Sep 2015.

11. De Vos B, Han HH, Bouckenooghe A, Debrus S, Gillard P, Ward R, Cheuvart B. Live attenuated human rotavirus vaccine, RIX4414, provides clinical protection in infants against rotavirus strains

with and without shared G and P genotypes: integrated analysis of randomized controlled trials. Pediatr Infect Dis J.2009;28:261-266.

12. Linhares AC et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. Lancet.2008;371:1181-1189.

13. Madhi SA et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. N Engl J Med. 2010;362:289-98.

14. Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2006;354:23-33

15. Zaman K et al. Efficacy of pentavalent rotavirus Vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:615-623.

16. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. JAMA. 2009;301:2243-2251.

17. เนติ-สุขสมบูรณ์,ยศ ตีระวัฒนานนท์,สิริพรคงพิทยาชัย,อุษาฉายเกล็ดแก้ว.คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพส าหรับประเทศไทย.นนทบุรี: บริษัท เดอะ กราฟิ โกซิสเต็มส์จากัด;2552.

18. อาทร ิ ้วไพบูลย์.การประเมินต้นทุน.In: อุษาฉายเกล็ดแก้ว,ยศ ตีระวัฒนานนท์,editors. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพส าหรับประเทศไทย ฉบับที่2 พ ศ 2556. นนทบุรี: บริษัทโรงพิมพ์วัชรินทร์พี.พี.; 2557. p. 23-42.

19. อาทร ิ ้วไพบูลย์.รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ.กรุงเทพฯ: บริษัทธนาเพลส จ ากัด;2554.

20. Tongsiri S, Cairns J. Estimating population-based values for EQ-5D health states in Thailand. Value Health. 2011;14:1142-1145.

21. Jiraphongsa C, Laosiritaworn Y, Ngowabunpat A. Diarrhea Mortality in Children 0-5 Years Old in

Thailand, 2001-2004. Bulletin of the Department of Medical Services. 2005;30:43-51.

22. World Health Organizatin. Health Observatory Data Repository. Life tables by country. 2012; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61640>.

23. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. Pediatrics. 2010;125:e208-213.

24. Wilopo SA, Kilgore P, Kosen S, Soenarto Y, Aminah S, Cahyono A, et al. Economic evaluation of a routine rotavirus vaccination programme in Indonesia. Vaccine. 2009.;27:F67-74.

25. Riewpaiboon A, Sooksriwong C, Chaiyakunapruk N, Tharmaphornpilas P, Techathawat S, Rookkapan K, et al. Optimizing national immunization program supply chain management in Thailand: an economic analysis. Public Health. 2015 May 28.

26. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD008521.

27. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. Vaccine. 2015;33:2097-2107.

28. Muangchana C, Riewpaiboon A, Jiamsiri S, Thamapornpilas P, Warinsatian P. Economic analysis for evidence-based policy-making on a national immunization program: a case of rotavirus vaccine in Thailand. Vaccine. 2012;30:2839-2847.

29. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. J Infect Dis. 2010;201:363–369.

30. Steele AD, Neuzil KM, Cunliffe NA. Human rotavirus vaccine Rotarix™ provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial. BMC Infect Dis. 2012;12:213–220.

31. Matthijnssens J, Zeller M, Heylen E, RotaBel study group Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalized cases compared with unvaccinated hospitalized cases, despite high vaccine effectiveness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O702– 710.

32. Mast TC, Khawaja S, Espinoza F, Paniagua M, Del Carmen LP, Cardellino A, Sánchez E. Case-control study of the effectiveness of vaccination with pentavalent rotavirus vaccine in Nicaragua. Pediatr Infect Dis J. 2011 ;30:e209-215

33. Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med. 2006;354:11-12

34. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17840. Access 1 Sep 2015.

35. Sugawara T et al. Diarrhea as a minor adverse effect due to oral polio vaccine. Jpn J Infect Dis. 2009;62:51-53.

36. Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. New England Journal of Medicine, 2011; 364:2283–2292.

37. Velázquez FR et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the monovalent human Rotavirus Vaccine in Mexico_(UGG)_(EPI PLAN). The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012;31:736–744.

38. Shui IM et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2012;307:598–604.

39. Sanderson C et al. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region. Report to WHO/IVB, 2011 (www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/ - 45k).

40. Wu F.T. et al. Hospital-based surveillance and molecular epidemiology of rotavirus infection in

Taiwan, 2005-2007. Vaccine, 2009;27S;F50-54.

41. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. Vaccine, 1999;17:2207-2222.

42. Pollard SL, Malpica-Llanos T, Friberg IK, Fischer-Walker C, Ashraf S, Walker N. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. Vaccine,2015;33:3795-3800.

43. Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. New England Journal of Medicine, 2011;365:337–346.

44. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. New England Journal of Medicine, 1996;335:1022–1028.

45. Clemens J, et al. Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: prevention or postponement? Pediatrics.1993;92:680-685.

46. Chrystie IL, Totterdell BM, Banatvala JE. Asymptomatic endemic rotavirus infections in the newborn. Lancet. 1978;1:1176-1178.