

ผลกระทบระยะยาวต่อสุขภาพของผู้ที่เคยป่วยเป็นโควิด-19 (อาการลองโควิด) หลังจากติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ภายหลังจากที่ ได้รับวัคซีนแล้ว

บทคัดย่อ (Abstract)

ได้เคยมีการอธิบายเกี่ยวกับผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน หรือที่เรียกกันว่า อาการลองโควิด (ผลกระทบระยะยาวต่อสุขภาพของผู้ที่เคยป่วยเป็นโรคโควิด-19) มาบ้างแล้ว แต่ประเด็นที่เกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนมาแล้ว (breakthrough SARS-CoV-2 infection - BTI) จะสามารถทำให้เกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อได้หรือไม่นั้นยังไม่เป็นที่ชัดเจน ในการวิจัยนี้เราได้ใช้ฐานข้อมูลการดูแลสุขภาพแห่งชาติของกระทรวงกิจการทหารผ่านศึกของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Department of Veterans Affairs) ในการสร้างกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 33,940 คนที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ภายหลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group) และกลุ่มควบคุมต่าง ๆ (controls) จากผู้ที่ไม่ได้มีหลักฐานว่าติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ซึ่งได้แก่กลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) ($n = 4,983,491$) กลุ่มควบคุมอดีต (historical control) ($n = 5,785,273$) และกลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (vaccinated control) ($n = 2,566,369$) หลังจากการติดเชื้อผ่านไปได้ 6 เดือนเราได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อพ้นเลยจากช่วง 30 วัน แรก หลัง การ เจ็บ ป่วย ไป แล้ว ผู้ ที่ มี ก า ร ตี ด เชื้อ ไ ว ร ส ซาร์ส-โควี-2 ภายหลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) คือมีอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratio - HR) อยู่ที่ $= 1.75$ (ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 1.59, 1.93) และผลสืบเนื่องของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์หลังระยะเฉียบพลันของโควิด 19 (incident post-acute sequelae) ที่สูงกว่า (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายหรือ HR = 1.50, ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 1.46, 1.54) รวมทั้งความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular) การแข็งตัวของเลือดและโลหิตวิทยา (coagulation and hematologic) ทางเดินอาหาร (gastrointestinal) ไต (kidney) สุขภาพจิต (mental health)

การเผาผลาญอาหาร (metabolic) กล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal) ตลอดจนระบบประสาท (neurologic) ผลที่ได้เหล่านี้มีความสอดคล้องกันเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มควบคุมอดีต (historical control) และกลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (vaccinated control) และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ($n = 113,474$) แล้ว ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 0.66, ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 0.58, 0.74) และผลสืบเนื่องของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์หลังระยะเฉียบพลันของโควิด 19 (incident post-acute sequelae) อยู่ในระดับที่ต่ำกว่า (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 0.85, ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 0.82, 0.89) เมื่อเชื่อมโยงประกอบกันแล้ว สิ่งที่ค้นพบเหล่านี้บ่งบอกว่าการได้รับวัคซีนก่อนหน้ามีการติดเชื้อสามารถให้การป้องกันได้แค่เพียงบางส่วนในช่วงระยะหลังจากระยะเฉียบพลันของโรค ด้วยเหตุนี้การพึงพาไว้วางใจวัคซีนในฐานะที่เป็นกลยุทธ์วิธีการลดผลกระทบแค่เพียงอย่างเดียวจึงอาจจะไม่สามารถลดผลกระทบทางด้านสุขภาพที่ตามมาในระยะยาวจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ได้อย่างดีที่สุด สิ่งที่พบเหล่านี้เน้นย้ำถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการเพิ่มประสิทธิภาพอย่างต่อเนื่องของกลยุทธ์วิธีการต่าง ๆ สำหรับการป้องกันในระดับปฐมภูมิต่อการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้ว และจะเป็นแนวทางในการพัฒนาหนทางในการดูแลรักษาหลังระยะเฉียบพลันสำหรับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว

เนื้อหาหลัก (Main)

ได้มีการอธิบายถึงลักษณะของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน หรือที่เรียกกันว่า อาการลองโควิด (ผลกระทบระยะยาวต่อสุขภาพของผู้ที่เคยป่วยเป็นโควิด-19) ต่าง ๆ มาบ้างแล้ว ยอดผู้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่เป็นผู้ที่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้นทุกวัน ซึ่งเป็นผลมาจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนโรคโควิด-19 มาแล้ว (BTI) ส่วนประเด็นที่ว่าผู้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่เป็นผู้ที่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนจะมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันหรือไม่นั้นยังเป็นที่ไม่ชัดเจน การหยิบยกพูดถึงช่องว่างความรู้ (knowledge gap) นี้เป็นสิ่งสำคัญในการที่จะเป็นแนวทางต่อยอดนโยบายทางด้านสาธารณสุขและกลยุทธ์วิธีการในการดูแลผู้ป่วยโควิด-19 หลังการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน ในการศึกษาวิจัยนี้ เราได้ใช้ประโยชน์จากความกว้างและความลึกของฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ด้านการดูแลสุขภาพของกระทรวงกิจการทหารผ่านศึกของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Department of Veterans Affairs) ในการหยิบยกตั้งคำถามว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วมีการพัฒนาผลสืบเนื่องระยะยาว

หลังจากติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันหรือไม่ เราได้อธิบายถึงลักษณะของความเสี่ยงและภาวะในช่วงระยะ 6 เดือนของผลลัพธ์ที่ได้ที่มีการระบุมาก่อน (panel of pre-specified outcomes) ในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนครบเข็มแล้วที่อยู่ในกลุ่มรวมทั้งหมด (overall cohort) และโดยจำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (คือว่าผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ในระหว่าง 30 วันแรกหลังจากที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกหรือไม่) ต่อจากนั้นเราได้ทำการประเมินเชิงเปรียบเทียบสำหรับขนาดของความเสี่ยง (magnitude of risk) ของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว เปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนโควิด-19 มาก่อน และเปรียบเทียบแยกต่างหากระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วที่เข้าพักรักษาด่วนในโรงพยาบาล กับผู้ที่เข้าพักรักษาด่วนในโรงพยาบาลที่ป่วยด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (seasonal influenza)

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัย (Results)

ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (control) ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2

ผู้เข้าร่วมในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group) มีจำนวน 33,940 คน และผู้เข้าร่วมในกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) มีจำนวน 4,983,491 คน ซึ่งเป็นผู้ที่ให้บริการของหน่วยบริการสุขภาพทหารผ่านศึก (Veterans Health Administration) นี้ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564 ที่ไม่มีประวัติว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก ผู้เข้าร่วมในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group) มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก และมีบันทึกประวัติการได้รับวัคซีนครบเข็มมาแล้วก่อนหน้านี้ ซึ่งได้ระบุไว้ตามแนวปฏิบัติของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (CDC) หลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรกของ Janssen (บริษัท Johnson & Johnson)(Ad26.COV2.S) ผ่านไปได้ 14 วัน และวัคซีนเข็มที่ 2 ของบริษัท Pfizer-BioNTech (BNT162b2) หรือ Moderna (mRNA-1273) ผ่านไปได้ 14 วัน ลักษณะทางประชากรศาสตร์และลักษณะทางสุขภาพของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group) และของกลุ่มควบคุม (control groups)

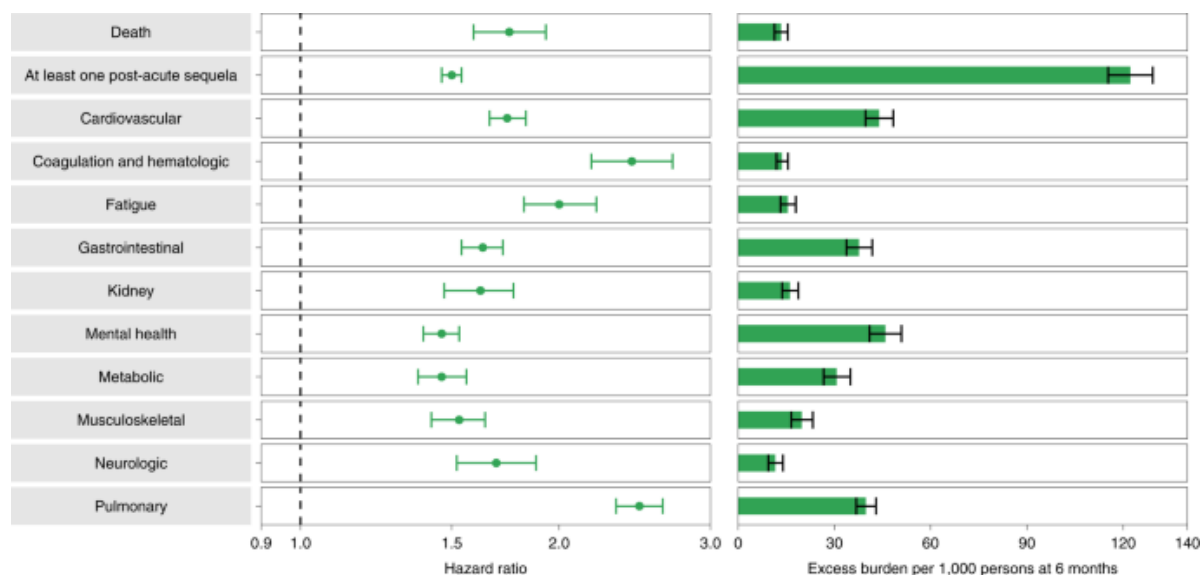
ก่อนและหลังการถ่วงน้ำหนัก (weighting) แสดงไว้ในตารางเสริมที่ 1 – 4 ในระหว่างช่วงเวลาการลงทะเบียนรับสมัครอัตราโดยรวม (overall rate) ของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ในกลุ่มผู้ที่ได้รับวัคซีนครบเข็มแล้วอยู่ที่ 10.60 ราย (ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 10.52, 10.70) ต่อ 1,000 คนที่ระยะเวลา 6 เดือน อัตราการติดเชื้อหลังจากที่ได้รับวัคซีนแต่ละประเภทแสดงไว้ในตารางที่ 1 ในส่วนข้อมูลเสริม

สำหรับการวิเคราะห์ทั้งหมดเราให้การวัดความเสี่ยง 2 ชนิด: (1) เราประมาณการสำหรับอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HRs) ที่ปรับแล้ว (adjusted) ของผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่มีการระบุมาก่อน (pre-specified) แล้วชุดหนึ่งในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (control group) และ (2) เราประมาณการสำหรับภาระส่วนเกิน (excess burden) ที่ปรับแล้ว (adjusted) ของแต่ละผลลัพธ์ (outcome) ที่เนื่องมาจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ต่อ 1,000 คน หลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 6 เดือน บนพื้นฐานของความแตกต่างระหว่างอัตราการเกิดอุบัติการณ์ที่ได้รับการประมาณการ (estimated incidence rate) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วกับในกลุ่มควบคุม การประเมินผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ของลักษณะต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วม (จากโดเมนข้อมูลต่าง ๆ ซึ่งรวมทั้งการตรวจวินิจฉัย การสั่งยา ตลอดจนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ) หลังจากมีการถ่วงน้ำหนัก (weighting) แล้วแสดงให้เห็นว่ามีการสมดุลกันเป็นอย่างดี (well-balanced) ในแต่ละการวิเคราะห์ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (ภาพประกอบเสริมที่ 1)

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) แล้ว ผู้ที่มีชีวิตรอดผ่านช่วง 30 วันแรกของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.75, ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 1.59, 1.93) และภาระส่วนเกิน (excess burden) ของการเสียชีวิตที่ได้รับการประมาณการอยู่ที่ 13.36 (ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 11.36, 15.55) ต่อผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) จำนวน 1,000 คนในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ค่าประมาณการของภาระทั้งหมดเป็นตัวแทนของภาระส่วนเกิน และคำนวณต่อจำนวนผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) 1,000 คนในช่วงระยะเวลา 6 เดือน (ภาพประกอบที่ 1) ผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ก็มีอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะ

เฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.50, ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 1.46, 1.54; ภาวะเท่ากับ 122.22, ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95%: 115.31, 129.24) (ตารางเสริมที่ 5)

ภาพประกอบที่ 1: ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group).



ความเสี่ยงและภาระส่วนเกิน (excess burden) ของการเสียชีวิต ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) โดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะเวลา 6 เดือนได้รับการพล็อต. ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไป 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ($n = 33,940$) กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) ซึ่งประกอบไปด้วยผู้ที่ไม่มีประวัติว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก ($n = 4,983,491$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HRs) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด ๆ) และช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% (error bars) ได้รับการแสดงไว้ เช่นเดียวกันกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประเมิน (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1,000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) เป็นเวลา 6 เดือน

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมแล้ว ผู้ที่มีชีวิตรอดผ่านช่วง 30 วันแรกในกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วมีการแสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันในปอด (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.48 (2.33, 2.64) และภาวะเท่ากับ 39.82 (36.83, 42.99)) ตลอดจนในระบบอวัยวะอื่น ๆ มากมายนอกเหนือจากปอด ซึ่งรวมถึงความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.74 (1.66, 1.83) และภาวะเท่ากับ 43.94 (39.72, 48.35)) ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดและโลหิตวิทยา (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.43 (2.18, 2.71) และภาวะเท่ากับ 13.66 (11.95, 15.56)) อาการอ่อนล้าไม่มีแรง (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.00 (1.82, 2.21) และภาวะเท่ากับ 15.47 (13.21, 17.96)) ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.63 (1.54, 1.72) และภาวะเท่ากับ 37.68 (33.76, 41.80)) ความผิดปกติของไต (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.62 (1.47, 1.77) และภาวะเท่ากับ 16.12 (13.72, 18.74)) ความผิดปกติของสุขภาพจิต (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.46 (1.39, 1.53) และภาวะเท่ากับ 45.85 (40.97, 50.92)) ความผิดปกติของการเผาผลาญอาหาร (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.46 (1.37, 1.56) และภาวะเท่ากับ 30.70 (26.65, 35.00)) ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.53 (1.42, 1.64) และภาวะเท่ากับ 19.81 (16.56, 23.31)) ตลอดจนความผิดปกติของระบบประสาท (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.69 (1.52, 1.88) และภาวะเท่ากับ 11.60 (9.43, 14.01)) ความเสี่ยงและภาวะส่วนเกินของผลสืบเนื่องแต่ละอย่างและผลสืบเนื่องแต่ละระบบอวัยวะจะแสดงไว้ในภาพประกอบที่ 1 ในข้อมูลส่วนขยาย (ตารางเสริมที่ 6) และภาพประกอบที่ 1 (ตารางเสริมที่ 5) ตามลำดับ

ผลที่ได้มีความสอดคล้องกันในการวิเคราะห์ ซึ่งพิจารณาให้กลุ่มควบคุมอดีต (historical control group) (n = 5,785,273) เป็นประเภทอ้างอิง (referent category) (ภาพประกอบที่ 2 ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 7) และให้ผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิด-19 ที่ไม่ติดเชื้อหลังจากได้รับวัคซีน (n = 2,566,369) เป็นกลุ่มควบคุมทางเลือก (alternative control group) แยกออกไปต่างหากอีกกลุ่มหนึ่ง (ภาพประกอบที่ 3 ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 8)

ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมีการเพิ่มขึ้นในช่วงระหว่าง 30 - 90 วัน และก็ยังเพิ่มขึ้น (แต่ในขอบเขตปริมาณที่น้อยกว่า) ในช่วงระหว่าง 90 - 180 วันหลังจากที่มีผล

การตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก (ตารางเสริมที่ 9) ความเสี่ยงของผลสืบเนื่องของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident sequelae) มีการเพิ่มสูงขึ้นในช่วงระหว่าง 30 – 90 วันหลังจากที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก ในช่วงระหว่าง 90 วัน และ 180 วันหลังจากที่มีผลการตรวจเป็นบวกมีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นของทั้งผลสืบเนื่องของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (ถึงแม้ว่าในขนาดปริมาณที่น้อยกว่าความเสี่ยงในช่วงระหว่าง 30 – 90 วัน) และความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นของผลสืบเนื่องที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ หรือเรื้อรัง (ตารางเสริมที่ 9)

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) แล้ว ผู้ที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอมาก่อนหน้าที่จะเกิดการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนมีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นต่อการเสียชีวิต ต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ รวมทั้งต่อการเกี่ยวข้องของอวัยวะ (ภาพประกอบที่ 4a ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 10) และความเสี่ยงเหล่านี้ก็มีการเพิ่มสูงขึ้นโดยทั่วไปในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (immunocompromised) มาก่อนหน้าที่จะเกิดการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีน (ภาพประกอบที่ 4a ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 10) ผลการวิเคราะห์ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วแสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ความเสี่ยงต่อการมีผลสืบเนื่องระยะยาว หลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ รวมทั้งความเสี่ยงต่อการเกี่ยวข้องของอวัยวะมีการเพิ่มสูงขึ้นอย่างสม่ำเสมอ (consistently) ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (immunocompromised) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงภูมิคุ้มกันอ่อนแอมาก่อนการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีน (BTI) (ภาพประกอบที่ 4b ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 10)

ในบรรดาผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ผลการวิเคราะห์ที่แยกตามประเภทของวัคซีนบ่งชี้ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหลังการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute death) ในบรรดาวัคซีนโควิด-19 ทั้ง 3 ชนิด (Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) และ Janssen (Johnson & Johnson) (Ad26.COV2.S)) ทั้งวัคซีนชนิด BNT162b2 และชนิด mRNA-1273 มีความสัมพันธ์กันกับความเสี่ยงที่ลดลงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อยหนึ่งอย่าง (การเกี่ยวข้องกับปอดและอวัยวะอื่น ๆ นอกจากปอด) ไม่มีความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์ใด ๆ เหล่านี้ระหว่างวัคซีนชนิด BNT162b2 กับชนิด mRNA-1273 (ตารางเสริมที่ 11)

ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว จำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค

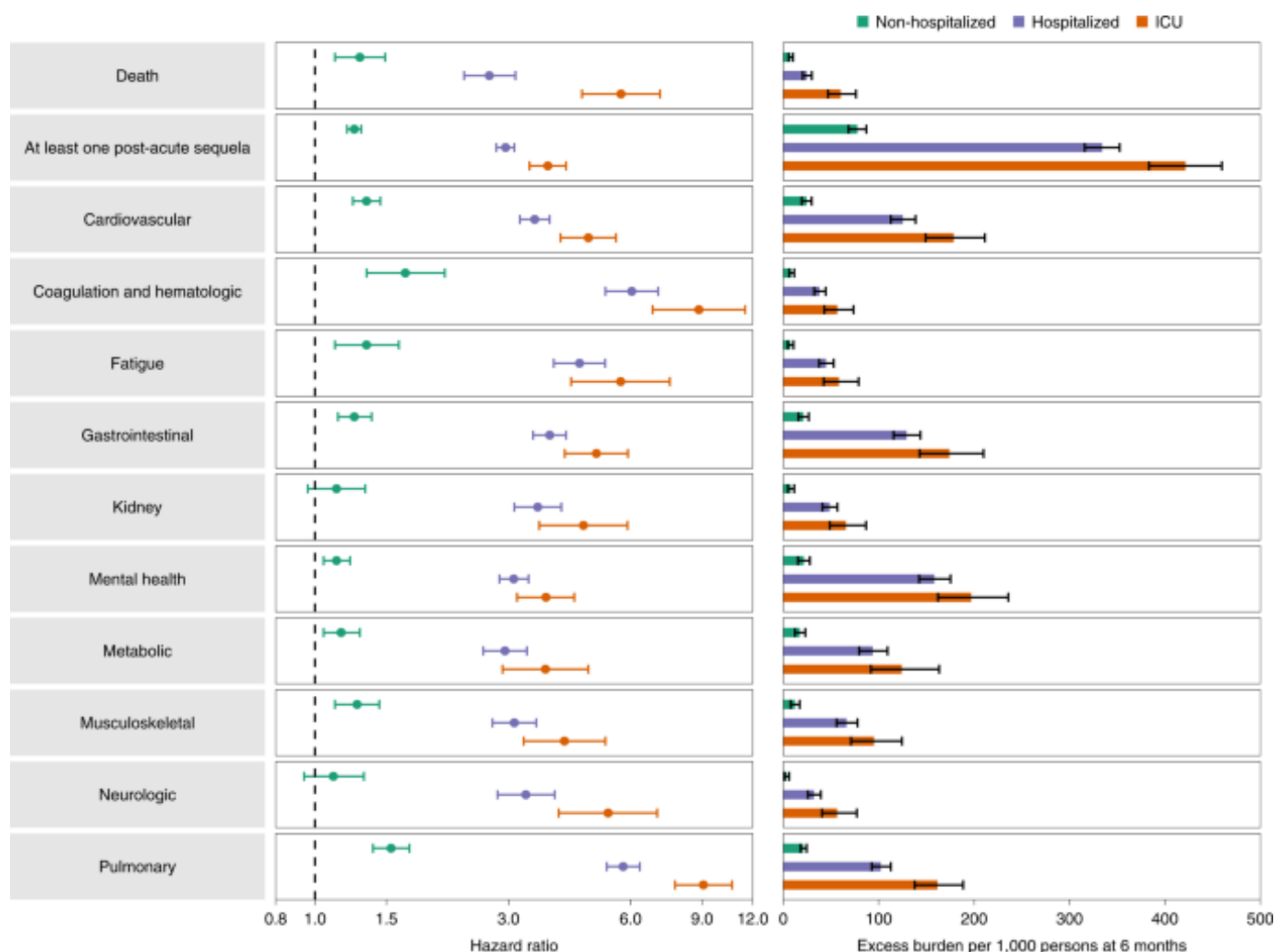
ลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์และลักษณะทางด้านสุขภาพของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล ที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล และที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรคก่อนและหลังการถ่วงน้ำหนัก (weighting) ได้รับการรวบรวมไว้ในตารางเสริมที่ 12 และ 13 การประเมินผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ของข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วม ภายหลังจากที่ใช้การถ่วงน้ำหนักแสดงถึงสมดุลที่ดี (ภาพประกอบเสริมที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ที่ไม่มีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ผู้ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลในระหว่าง 30 วันแรกหลังจากมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) มีการแสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเสียชีวิต (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.29 (1.12, 1.49) และภาวะเท่ากับ 7.77 (5.62, 10.24)) ความเสี่ยงยิ่งเพิ่มสูงมากขึ้นไปอีกในผู้ที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.69 (2.33, 3.12) และภาวะเท่ากับ 24.79 (20.39, 29.86)) และสูงสุดในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 5.68 (4.55, 7.09) และภาวะเท่ากับ 60.02 (46.85, 76.19)) ความเสี่ยงต่อการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการมีความชัดเจนในผู้ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.25 (1.20, 1.30) และภาวะเท่ากับ 77.60 (68.40, 87.04)) ความเสี่ยงยิ่งเพิ่มสูงมากขึ้นไปอีกในผู้ที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.95 (2.80, 3.10) และภาวะเท่ากับ 334.10 (315.90, 352.53)) และสูงสุดในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 3.75 (3.38, 4.16) และภาวะเท่ากับ 421.39 (383.37, 459.56)) (ภาพประกอบที่ 2 และตารางเสริมที่ 14)

ภาพประกอบที่ 2: ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2

ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในช่วงระยะ

6 เดือนในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว จำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยใน
ระยะเฉียบพลันของโรค (acute phase care setting).



ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเสียชีวิต ของการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) โดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะ 6 เดือนได้รับการพล็อตโดยจำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (คือผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต). ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไป 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล $n = 30,273$; ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาทันทีใน

โรงพยาบาล $n = 3,667$; ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต $n = 811$) กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) ที่ไม่มีหลักฐานว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก ($n = 4,983,491$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HRs) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น (CIs) 95% (error bars) ได้รับการแสดงไว้ เช่นเดียวกันกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น (CIs) 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1,000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน

ผู้ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมีการแสดงถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อยแต่นัยสำคัญต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ซึ่งรวมทั้งความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ การแข็งตัวของเลือดและโลหิตวิทยา ทางเดินอาหาร สุขภาพจิต การเผาผลาญอาหาร กล้ามเนื้อและกระดูก ตลอดจนปอด และรวมทั้งความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเกิดอาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (ภาพประกอบที่ 2 และตารางเสริมที่ 14) ความเสี่ยงยิ่งเพิ่มสูงมากขึ้นไปอีกในผู้ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (ภาพประกอบที่ 2 และตารางเสริมที่ 14) และสูงสุดในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) (ภาพประกอบที่ 2 และตารางเสริมที่ 14) การวิเคราะห์ผลสืบเนื่องระยะยาวแต่ละอาการแสดงไว้ในภาพประกอบที่ 5 ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 15

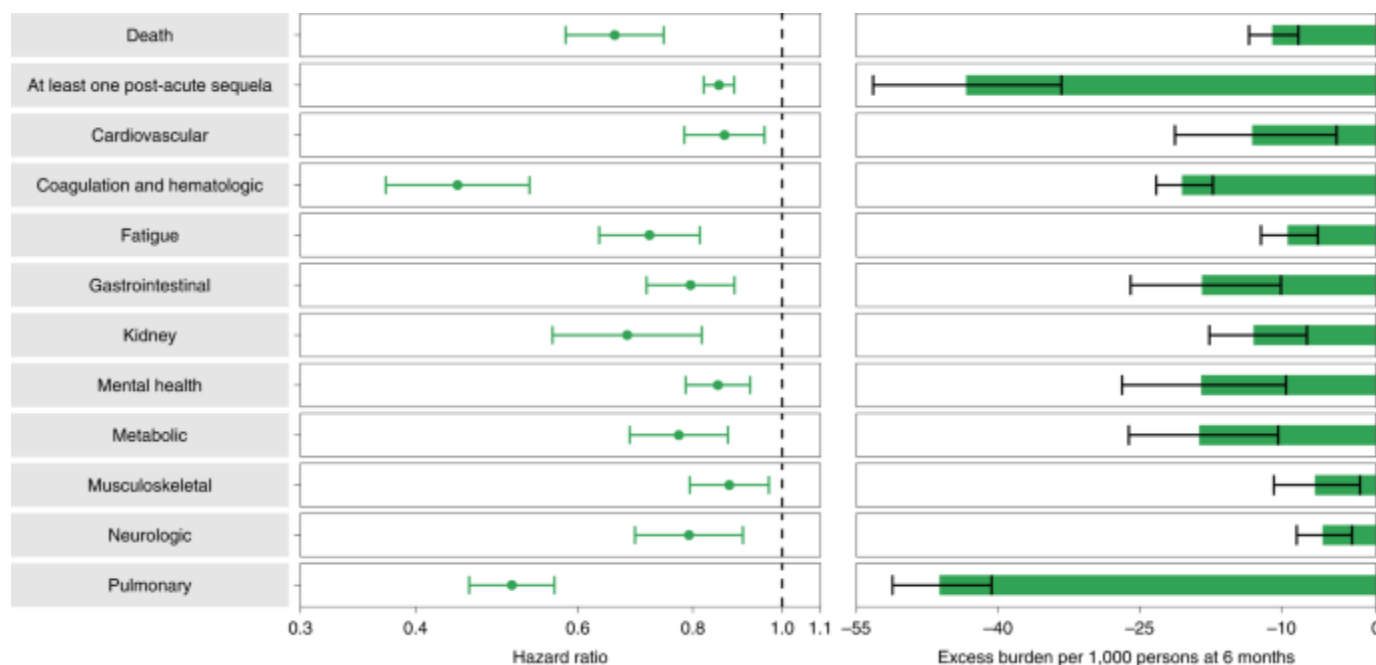
ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับผู้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ไม่ได้รับวัคซีนมาก่อน

เพื่อที่จะหาขนาดของความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วในบริบทกว้าง ๆ ของการแสดงออกของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน เราจึงได้พัฒนาวิธีการเชิงเปรียบเทียบเพื่อที่จะประเมินความเสี่ยงของความเสี่ยงของของระบบอวัยวะ ระหว่างในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ($n = 33,940$) กับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนมาก่อน ($n = 113,474$) (ตารางเสริมที่ 1 และ 16) การประเมินผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ของข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ในกลุ่มที่ได้รับการถ่วงน้ำหนัก (weighted cohorts) บ่งบอกถึงสมดุลที่ดี (ภาพประกอบเสริมที่ 3 และ 4 และตารางเสริมที่ 4 และ 17)

ผู้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วแสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ลดต่ำลง (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 0.66 (0.58, 0.74) และภาวะเท่ากับ -10.99 (-13.45 , -8.22) และค่าที่เป็นลบนี้หมายถึงภาระที่ลดน้อยลงในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนมาก่อน) และความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ที่ลดต่ำลง (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 0.85 (0.82, 0.89) และภาวะเท่ากับ -43.38 (-53.22 , -33.31)) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนมาก่อน (ภาพประกอบที่ 3 และตารางเสริมที่ 18) เมื่อเทียบกันแล้วความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในทุกระบบอวัยวะที่ได้รับการตรวจของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) อยู่ในระดับที่ต่ำกว่าของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วมีส่วนสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ต่ำกว่าในการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาว 24 อาการในบรรดาผลสืบเนื่องระยะยาวจำนวน 47 อาการที่ได้รับการตรวจ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน (ภาพประกอบที่ 6 ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 19) ความเสี่ยงที่ลดต่ำลงนี้มีความชัดเจน (ถึงแม้ว่าจะอ่อน ๆ ก็ตาม) ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอและในผู้ที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (ตารางเสริมที่ 20)

ภาพประกอบที่ 3: ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในช่วงระยะเวลา

6 เดือนของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว เปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน.

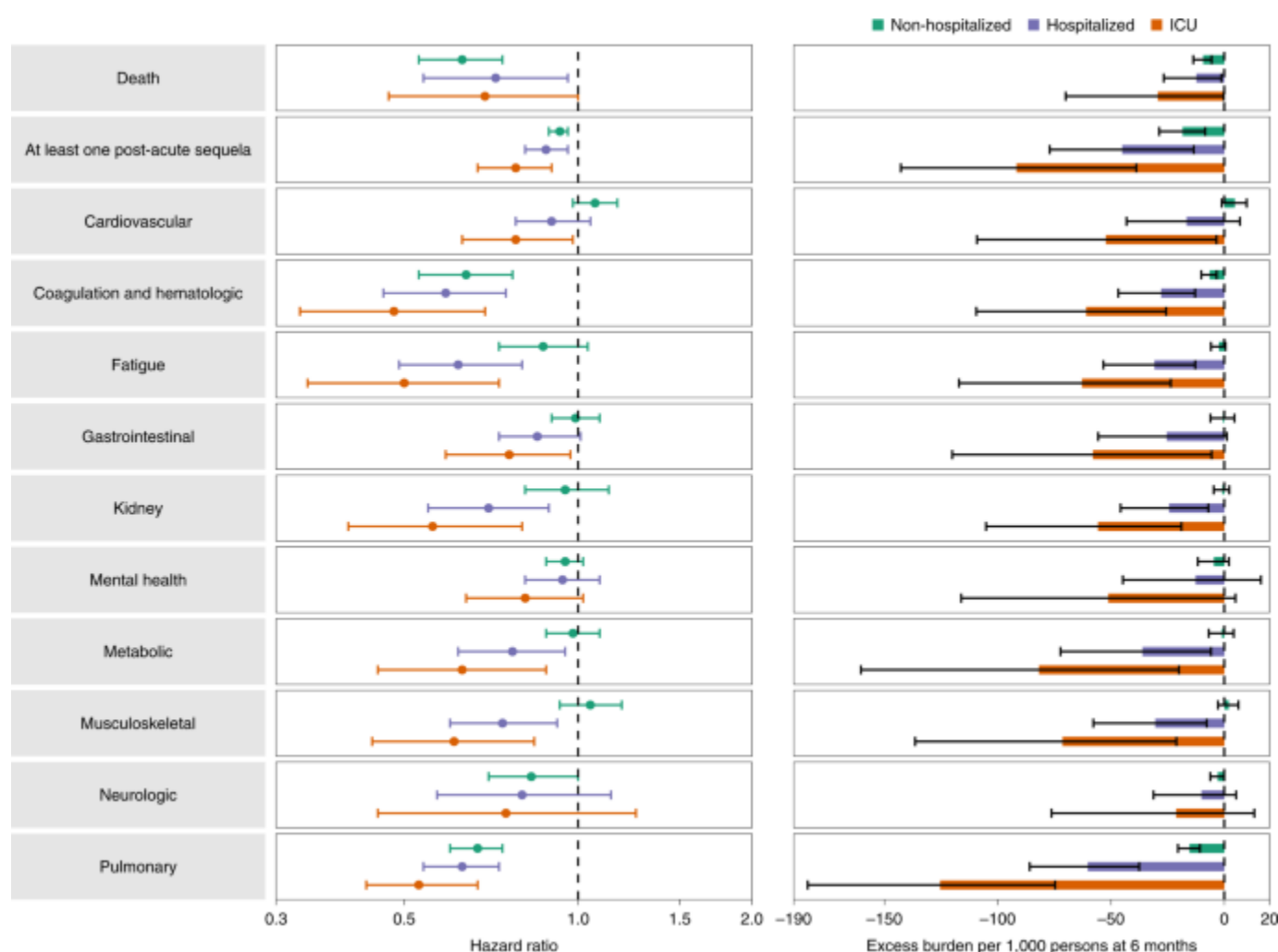


ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเสียชีวิต ของการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันโดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะ 6 เดือนได้รับการพล็อต. ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ($n = 33,940$) กับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ($n = 113,474$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HRs) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น (CIs) 95% (error bars) ได้รับการแสดงไว้ เช่นเดียวกันกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น (CIs) 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1,000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน.

การวิเคราะห์ภายในแต่ละระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (acute phase care setting) บ่งชี้ว่าการลดลงของความเสี่ยงในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว เปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ทั้งในด้านขนาดสัมพัทธ์ (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย) และในด้านขนาดสัมบูรณ์ (ภาระ) โดยทั่วไปแล้วมีความเด่นชัดมากยิ่งขึ้นในขณะที่ระดับของการจัดการดูแลรักษาผู้ป่วยทวีความเข้มข้นมากขึ้น (จากที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ไปจนถึงมีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต) (ภาพประกอบที่ 4 และตารางเสริมที่ 21) ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ต่ำกว่าต่อการเสียชีวิต และต่อการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการในทุกระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (acute phase care setting) นอกจากนี้แล้วผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วก็ยังมีความเสี่ยงที่ลดต่ำลงอย่างสม่ำเสมอต่อการเกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดและโลหิตวิทยา ตลอดจนความผิดปกติของปอดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนในทุกระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (acute phase care setting)

ภาพประกอบที่ 4: ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว เปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน จำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (acute phase care setting).



ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเสียชีวิต ของการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) โดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะ 6 เดือนได้รับการพล็อตโดยจำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (คือผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต). ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้สำหรับระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรคเปรียบเทียบกับระหว่างใน

กลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล $n = 30,273$; ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล $n = 3,667$; และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต $n = 811$) กับกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน (ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล $n = 100,700$; ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล $n = 12,774$; และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต $n = 2,982$) ที่ได้รับระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรคอย่างเดียวกัน อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HRs) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น (CIs) 95% (error bars) ได้รับการแสดงไว้เช่นเดียวกันกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น (CIs) 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1,000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน.

ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลเพราะติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว เปรียบเทียบกับผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน ในผู้ที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลเพราะติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล

เราได้พัฒนาการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบ เพื่อให้มีความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับว่าผู้ที่ต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วที่ ($n = 3,667$) มีประสิทธิผลอย่างไรเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลเนื่องจากติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ($n = 14,337$) ลักษณะทางประชากรศาสตร์และลักษณะทางสุขภาพก่อนและหลังการถ่วงน้ำหนัก (weighting) แสดงไว้ในตารางเสริมที่ 22 และ 23 การทดสอบผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ของข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ภายหลังจากใช้วิธีการถ่วงน้ำหนักชนิด overlap weighting แสดงให้เห็นถึงสมดุลที่ดี (ภาพประกอบเสริมที่ 5)

เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลเนื่องจากติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแล้ว ผู้ที่ต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในระยะเฉียบพลันของโรคและมีชีวิตรอดในช่วง 30 วันแรกมีการแสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเสียชีวิต (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.43 (2.02, 2.93) และภาระเท่ากับ 43.58 (31.21, 58.26)) และความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการมีผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 1.27 (1.19, 1.36) และภาระเท่ากับ 87.59 (63.83, 111.40))

(ภาพประกอบที่ 7 ในข้อมูลส่วนขยาย และตารางเสริมที่ 24) ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วแสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาว หลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลันในทุกะบบอวัยวะที่ได้รับการตรวจ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล ผลที่ได้ของผลสืบเนื่องระยะยาวแต่ละอาการแสดงไว้ในภาพประกอบเสริมที่ 6 และตารางเสริมที่ 25

กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวกและกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ

เพื่อที่จะประเมินว่าวิธีการของเราให้องค์ความรู้ใหม่หรือไม่ เราจึงได้ทำการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนกับความเสี่ยงต่อการเกิดอาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (ผลสืบเนื่องที่สำคัญหลังจากการติดเชื้อโรคโควิด-19 ระยะเฉียบพลัน ซึ่งเราคาดว่าจะมีความสัมพันธ์กันเมื่ออิงจากหลักฐานก่อนหน้านี) ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) แล้ว ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนมีความเสี่ยงเพิ่มสูงขึ้นต่อการเกิดอาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) = 2.79 (2.57, 303)) (ตารางที่ 1a ในข้อมูลส่วนขยาย)

เพื่อที่จะประเมินการมีอยู่ของความสัมพันธ์ลวง (spurious associations) ที่เล้าลือกัน เราจึงได้ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว กับกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบกลุ่มต่าง ๆ ที่ไม่มีความเป็นไปได้ทางชีววิทยาหรือหลักฐานทางด้านระบาดวิทยาว่าน่าจะมี ความสัมพันธ์กัน เราใช้แหล่งข้อมูลแหล่งเดียวกัน กระบวนการสร้างกลุ่มอย่างเดียวกัน วิธีการเลือกตัวแปรร่วม (covariates) อย่างเดียวกัน (รวมทั้งตัวแปรร่วมที่ได้รับการระบุไว้ก่อนหน้านี้ และตัวแปรร่วมมิติสูง (high-dimensional) ที่เลือกโดยขั้นตอนวิธีอัลกอริทึม) วิธีการถ่วงน้ำหนักอย่างเดียวกัน ตลอดจนการแปลผลอย่างเดียวกัน ผลที่ได้บ่งชี้ว่าไม่มีความสัมพันธ์ใด ๆ ที่มีนัยสำคัญระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว กับความเสี่ยงของกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ (ตารางที่ 1a ในข้อมูลส่วนขยาย)

เพื่อที่จะทดสอบความเข้มงวด (rigor) ของวิธีการของเราต่อไป เราจึงได้ทดสอบการได้รับวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ของกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบเป็นคู่ ๆ ระหว่างวันที่ตามปฏิทินที่เป็นเลขคี่ ($n = 605,453$) เปรียบเทียบกับวันที่ตามปฏิทินที่เป็นเลขคู่ ($n = 571,291$) ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 15 มกราคม พ.ศ. 2564 การทดสอบความสัมพันธ์กันของการได้รับวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่สำหรับวันที่ตามปฏิทินที่เป็นเลขคี่เปรียบเทียบกับวันที่ตามปฏิทินที่เป็นเลขคู่ และแต่ละผลลัพธ์ให้ผลที่ได้ที่ไม่

มีนัยสำคัญ (non-significant results) ซึ่งสอดคล้องกับการคาดการณ์ที่เป็นการอนุมาน (priori expectations) ของเราสำหรับการใช้กลุ่มควบคุมที่ไม่เคยได้รับสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง (negative exposure controls) อย่างประสบผลสำเร็จ (ตารางที่ 1b ในข้อมูลส่วนขยาย)

การอภิปรายผลการวิจัย (Discussion)

ในการวิจัยนี้ซึ่งดำเนินการวิจัยกับผู้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) จำนวน 33,940 คน กลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) จำนวน 4,983,491 คน กลุ่มควบคุมอดีต (historical control) จำนวน 5,785,273 คน กลุ่มที่ได้รับวัคซีนจำนวน 2,566,369 คน กลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนจำนวน 113,474 คน รวมทั้งกลุ่มที่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจำนวน 14,337 คน เราได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีการติดเชื้อแล้ว ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีน (BTI) และมีชีวิตรอดในช่วง 30 วันแรกมีความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเสียชีวิต และต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในปอดและระบบอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากปอด ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันมีความชัดเจนในผู้ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ระดับความเสี่ยงมีการเพิ่มสูงขึ้นในผู้ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และสูงสุดในผู้ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรค วิธีการเชิงเปรียบเทียบของเราได้แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) มีระดับต่ำลงในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ผลจากการวิเคราะห์การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ที่ได้รับระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรคอย่างเดียวกัน แสดงให้เห็นว่าการลดลงของความเสี่ยงปรากฏให้เห็นชัดเจนยิ่งขึ้นไปเรื่อย ๆ ในขณะที่ระดับของการดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรคมีความเข้มข้นเพิ่มมากขึ้น จากที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ไปสู่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล จนถึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) และมีความชัดเจนมากที่สุดอย่างสม่ำเสมอสำหรับความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด และความผิดปกติของปอด ในการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบในผู้ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรค พบว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน (post-

acute sequelae) สูงกว่าในผู้ที่ติดเชื้อไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล การค้นพบเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการะของการเสียชีวิตและการเกิดโรคในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ประสบไม่ใช่เรื่องเล็กน้อยเลย การวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบของเราได้ให้เค้าโครง (framework) ในการประเมินและทำความเข้าใจตามบริบทได้ดีขึ้นสำหรับความเสี่ยงของภาวะหลังการติดเชื้อไวรัสในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ติดเชื้อ และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ตลอดจนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล การค้นพบเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการได้รับวัคซีนแค่ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ได้เพียงส่วนหนึ่งเท่านั้น และบ่งชี้ว่าการพึงพาวัคซีนในฐานะที่เป็นกลยุทธ์วิธีการในการลดความเสี่ยงเพียงอย่างเดียวนั้น อาจจะไม่ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลกระทบทางด้านสุขภาพในระยะยาวจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ได้อย่างดีที่สุด ผลที่ได้ของเราเน้นย้ำถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการเพิ่มประสิทธิภาพที่ต่อเนื่องของกลยุทธ์วิธีการป้องกันในระดับปฐมภูมิสำหรับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว และให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการในการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันสำหรับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI)

เราได้ทดสอบหาความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมต่าง ๆ หลายกลุ่มซึ่งเป็นผู้ที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ได้แก่ (1) กลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) ซึ่งเป็นผู้ที่อยู่ในสภาพเงื่อนไขอย่างเดียวกันในระหว่างการแพร่ระบาดใหญ่ของโรคโควิด-19 (การปิดเมืองปิดประเทศ และความกดดันทางด้านเศรษฐกิจ สังคม และสิ่งแวดล้อม) (2) กลุ่มควบคุมอดีต (historical control) จากช่วงก่อนหน้าที่จะเกิดการระบาดใหญ่ของโรคโควิด-19 ซึ่งเป็นตัวแทนของผู้คนทั่วไป (baseline) ซึ่งไม่มีผลกระทบจากการระบาดใหญ่ของโรคโควิด-19 และ (3) กลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ได้รับวัคซีน (vaccinated control) ผลที่ได้แสดงให้เห็นถึงการค้นพบ 2 เรื่องสำคัญ คือ (1) ผู้ที่ได้รับวัคซีนและมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ก็มีอาการลงโควิด (ผลกระทบระยะยาวต่อสุขภาพของผู้ที่เคยป่วยเป็นโรคโควิด-19) เช่นเดียวกัน รวมถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเสียชีวิตและต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) จำนวนมากมายในปอดและในระบบอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากปอด และ (2) ไม่ปรากฏว่าขอบเขต (range) ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในระบบอวัยวะต่าง ๆ ของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว มีความแตกต่างจากในผู้ที่ป่วยเป็นโรคโควิด-19 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมา

ก่อน ผลการวิเคราะห์การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนของเราแสดงให้เห็นว่า โดยเปรียบเทียบกันแล้วขนาดของความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) มีระดับต่ำลงในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ผลที่ได้เหล่านี้แสดงให้เห็นว่า ถึงแม้ว่าการได้รับวัคซีนอาจจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและต่อภาวะโรคระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันได้บางส่วนก็ตามแต่ในการลดภาระเหล่านี้ให้ดีที่สุดก็จำเป็นจะต้องมีการเน้นย้ำอย่างต่อเนื่องในเรื่องการป้องกันในระดับปฐมภูมิต่อการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ในฐานะที่เป็นเป้าหมายของนโยบายทางด้านสาธารณสุข

ถึงแม้ว่าการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) จะมีอัตราสัมบูรณ์ (absolute rate) ที่ต่ำกว่าในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน แต่จากขนาดขอบเขต (scale) ของการระบาดใหญ่และศักยภาพ (potential) ในการทำให้ติดเชื้อได้หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วยังคงมีการสะสมอย่างต่อเนื่อง จึงทำให้ภาระโดยรวมของการเสียชีวิตและภาวะโรคหลังการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) มีความเป็นไปได้ที่จะมีปริมาณมากมาย รวมทั้งจะเพิ่มปริมาณความเสียหายจากการระบาดใหญ่นี้ และส่งผลกระทบต่อระบบงานสาธารณสุขซึ่งในขณะนี้กำลังรับภาระอันหนักอึ้งอย่างท่วมท้นอยู่แล้ว ในการวางแผนและพัฒนาทรัพยากรด้านสุขภาพ (health resources) รัฐบาลของประเทศต่าง ๆ และระบบสุขภาพควรจะต้องคำนึงถึงความจำเป็นในการดูแลผู้ที่มีเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) หลังจากมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ด้วย

ผลการวิเคราะห์ของเราบ่งชี้ว่าการลดลงของความเสี่ยงนี้ (ความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน) มีความชัดเจนมากที่สุดสำหรับผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิด BNT162b2 และวัคซีนชนิด mRNA-1273 (เมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีนชนิด Ad26.COV2.S) แต่ถึงแม้ว่าผลที่ได้เหล่านี้จะเป็นการกล่าวอ้างถึงหลักฐานของประสิทธิภาพของวัคซีนในระยะเฉียบพลันของโรคโควิด-19 แต่กลไกที่เป็นมูลเหตุอยู่เบื้องหลังของการลดลงของความเสี่ยงนี้ จากระยะเฉียบพลันไปจนถึงระยะหลังจากระยะเฉียบพลันของโรคก็ยังไม่มีความชัดเจนอย่างสิ้นเชิง การอธิบายเชิงอนุมานอย่างหนึ่งของผลที่ได้เหล่านี้ก็คือ การลดลงของความรุนแรงของการติดเชื้อระยะเฉียบพลันที่ได้รับการเหนี่ยวนำกระตุ้นจากวัคซีน อาจจะส่งผลให้มีความเสี่ยงลดลงในระยะยาวต่อการเกิดผลลัพธ์ต่อสุขภาพหลังจากการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน ในการวิเคราะห์อื่น ๆ เราก็ได้แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงที่ลดต่ำลงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อ

ไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ถูกกักเซาะกร่อนไปเป็นบางส่วนในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (immunocompromised) ซึ่งเป็นการบ่งชี้ถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันในการแสดงออกของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันที่อาจจะได้รับผลกระทบหรือได้รับอิทธิพลจากการได้รับวัคซีน

นอกจากนี้เรายังได้แสดงให้เห็นว่าผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ที่สูงกว่าในผู้ที่ติดเชื้อไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล ซึ่งเป็นโรคชนิดหนึ่งจากเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจที่ได้รับการอธิบายลักษณะเป็นอย่างดี สิ่งนี้เป็นการให้หลักฐานเพิ่มเติมจากที่มีอยู่แล้วก่อนหน้านี้ ที่แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน มีระดับที่สูงกว่าในผู้ที่ติดเชื้อไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล และก็เป็นการเน้นย้ำถึงความสำคัญของการป้องกันทั้งการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนและการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI)

การวิจัยนี้มีจุดแข็งอยู่หลายประการ เท่าที่เรารู้นี่เป็นการศึกษาวิจัยขนาดใหญ่ครั้งแรกที่อธิบายลักษณะของความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนของผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เราได้ใช้ประโยชน์จากฐานข้อมูลการดูแลสุขภาพขนาดใหญ่ระดับชาติของกระทรวงกิจการทหารผ่านศึก ประเทศสหรัฐอเมริกา (เป็นระบบการให้บริการดูแลสุขภาพที่บูรณาการทั้งประเทศที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในสหรัฐอเมริกา) ในการอธิบายลักษณะของความเสี่ยงและภาวะในช่วงระยะเวลา 6 เดือนต่อการเกิดผลลัพธ์ด้านสุขภาพที่ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับการระบุไว้ก่อนหน้า (predefined) ชุดหนึ่ง (ซึ่งมีความละเอียดและครอบคลุม) ในผู้ที่มิมีชีวิตรอดผ่านช่วง 30 วันแรกของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมกลุ่มต่าง ๆ (กลุ่มควบคุมร่วมสมัย, กลุ่มควบคุมอดีต และกลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว) นอกจากการประเมินความเสี่ยงในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีน เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในกลุ่มรวมทั้งหมด (overall cohort) และโดยแยกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (คือผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาดัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาดัวในโรงพยาบาล และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต) แล้ว เราก็ยังได้ทำการประเมินเชิงเปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน และระหว่าง

การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับ การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ใหญ่ตามฤดูกาลแยกต่างหาก เราได้ใช้วิธีการทางสถิติที่มีความก้าวหน้า และปรับโดยการถ่วงน้ำหนัก (weighting) สำหรับตัวแปรร่วมที่ได้รับการระบุไว้ก่อนหน้า (predefined) จำนวนหนึ่งที่ได้รับการเลือกโดยอิงตามความรู้ที่มีมาก่อน และตัวแปรร่วมที่เลือกโดยขั้นตอนวิธีอัลกอริทึมจากโดเมนข้อมูลมิติสูง (high-dimensional data domains) รวมทั้งการตรวจวินิจฉัย บันทึกการสั่งยา ตลอดจนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เราได้ประเมินความเข้มงวด (rigor) ของวิธีการของเราโดยการทดสอบกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวกและกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ เพื่อกันหาว่าวิธีการของเราจะให้ผลที่สอดคล้องตรงกันกับความคาดหวังก่อนหน้าการทดสอบ (pre-test expectations) หรือไม่

การวิจัยนี้ก็มีข้อจำกัดอยู่หลายประการเช่นกัน กลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) และกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนรวมเอาเฉพาะผู้ที่มีการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกเท่านั้น และไม่ได้รวมเอาผู้ที่อาจจะมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 แต่ไม่ได้รับการตรวจหาเชื้อ แต่อย่างไรก็ตามถ้าหากว่ามีอยู่จริง สิ่งนี้จะทำให้ค่าประมาณการต่าง ๆ มีลักษณะโน้มเอียงไปสู่ศูนย์ ถึงแม้ว่าประชากรของหน่วยงานกิจการทหารผ่านศึกส่วนใหญ่เป็นเพศชาย แต่ก็มีเพศหญิงอยู่ 8 – 10% ซึ่งในทุกกลุ่มในการศึกษาวิจัยของเรานี้รวมเอาผู้เข้าร่วมที่เป็นเพศหญิงจำนวน 1,300,744 คน ถึงแม้ว่าเราได้ปรับโดยวิธีการถ่วงน้ำหนักชนิด overlap weighting สำหรับตัวแปรร่วมที่ได้รับการระบุไว้ก่อนหน้า และตัวแปรร่วมที่เลือกโดยขั้นตอนวิธีอัลกอริทึมชุดใหญ่ และถึงแม้ว่าวิธีการของเราแสดงให้เห็นถึงสมดุลที่ดี (good balance) สำหรับตัวแปรร่วมมากกว่า 734 ตัว (รวมถึงตัวแปรร่วมทั้งหมดที่มีอยู่ในฐานข้อมูลแต่ไม่ได้รวมอยู่ในกระบวนการถ่วงน้ำหนัก) จากโดเมนข้อมูลจำนวนหนึ่ง ซึ่งรวมทั้งการตรวจวินิจฉัย บันทึกการสั่งยา ตลอดจนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และส่งผลให้เกิดการทดสอบกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวกและกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบที่ประสบผลสำเร็จก็ตาม แต่เราก็ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของตัวกวนที่เหลืออยู่ (residual confounding) ออกไปได้อย่างสิ้นเชิง วิธีการของเราไม่ได้ประเมินความรุนแรงของแต่ละผลลัพธ์ที่ได้ ประการสุดท้ายการระบาดใหญ่ทั่วโลกของโรคโควิด-19 ครั้งนี้มีไดนามิกที่สูงมาก ในขณะที่มีการฉีดวัคซีนเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ตารางการฉีดวัคซีนได้รับการเพิ่มประสิทธิภาพอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ประสิทธิภาพของวัคซีนมีการลดลงเมื่อเวลาผ่านไป ในขณะที่มีการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น ในขณะที่วิธีการในการรักษาผู้ป่วยโควิด-19 ในระยะเฉียบพลันได้รับการปรับปรุงให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น และในขณะที่มีการอุบัติขึ้นของสายพันธุ์กลายพันธุ์ใหม่ ๆ จึงมีความเป็นไปได้ว่าระบาดวิทยาของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) และผลสืบเนื่องระยะยาวที่ตามมาของมันก็อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงเช่นกันเมื่อเวลาผ่านไป

กล่าวโดยสรุป การค้นพบของเราได้ให้หลักฐานของความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นต่อการเสียชีวิต และต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ความเสี่ยงเหล่านี้มีระดับลดต่ำลงในการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ผลที่ได้ของเราแสดงให้เห็นว่าการได้รับวัคซีนโควิด-19 ก่อนหน้าการติดเชื้อก็แค่เพียงช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันได้เป็นบางส่วนเท่านั้น จำเป็นจะต้องมีมาตรการต่าง ๆ สำหรับการป้องกันจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เพื่อที่จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลกระทบระยะยาวด้านสุขภาพจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ให้ได้มากที่สุด

วิธีดำเนินการวิจัย (Methods)

ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดที่มีคุณสมบัติเหมาะสมสำหรับการวิจัยนี้ได้รับการลงทะเบียน การวิเคราะห์ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เป็นการอนุมาน (priori sample size analyses) ได้รับการดำเนินการเพื่อเป็นแนวทางในการรับสมัคร การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้การสังเกต (observational) และผู้วิจัยตระหนักถึงสถานะของการรับสัมผัส (exposure) และผลลัพธ์ (outcome) ของผู้เข้าร่วมอยู่แล้ว เนื้อหาโดยสรุป (summary) ขององค์ประกอบหลัก ๆ ในการออกแบบการวิจัย (major design elements) แสดงไว้ในตารางเสริมที่ 26 และผังงานการวิเคราะห์ (analytic flowchart) อยู่ในภาพประกอบเสริมที่ 7

บริบทแวดล้อม (Setting)

ผู้เข้าร่วมในกลุ่ม (cohort participants) ได้รับการระบุจากฐานข้อมูลสุขภาพอิเล็กทรอนิกส์ของหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (US Veterans Health Administration หรือ VHA) หน่วยงานนี้จัดหาบริการด้านการดูแลสุขภาพให้แก่ทหารผ่านศึกของกองทัพสหรัฐฯ ที่ปลดประจำการแล้ว เป็นเครือข่ายของระบบการดูแลสุขภาพที่ได้รับการบูรณาการทั่วประเทศ ซึ่งรวมเอาสถานพยาบาลจำนวนมากกว่า 1,415 แห่งในเครือข่ายนี้ ทหารผ่านศึกที่ลงทะเบียนในหน่วยงานนี้สามารถเข้าถึงชุดผลประโยชน์ (benefits package) ทางด้านการแพทย์ที่ละเอียดครอบคลุม ซึ่งรวมถึงบริการสำหรับผู้ป่วยนอก การดูแลเชิงป้องกัน การดูแลรักษาระดับปฐมภูมิและระดับเฉพาะทาง การดูแลสุขภาพจิต การดูแลผู้สูงอายุ การดูแลรักษาผู้ป่วยใน การดูแลผู้ป่วยเรื้อรัง การส่งยา การดูแลรักษาที่

บ้าน อุปกรณ์การแพทย์ ตลอดจนอวัยวะเทียม ฐานข้อมูลด้านสุขภาพของหน่วยงานนี้ได้รับการอัปเดตเป็นรายวัน

กลุ่มผู้ป่วย (Cohorts)

อันดับแรกเราได้รับผู้ให้บริการจากหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (US Veterans Health Administration หรือ VHA) ที่ยังมีชีวิตอยู่ในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ($n = 5,430,912$) การใช้ประโยชน์จากหน่วยงานนี้กำหนดจากการที่มีบันทึกประวัติการให้บริการผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน การได้รับยา หรือใช้บริการห้องปฏิบัติการกับระบบการดูแลสุขภาพของหน่วยงานนี้ในช่วง 2 ปีก่อนหน้านี้ (ภาพประกอบเสริมที่ 8) ในจำนวนนี้ 163,024 คน มีประวัติว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกครั้งแรกในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564 และจำนวน 5,140,387 คนไม่มีประวัติว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกใด ๆ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ผู้เข้าร่วมได้รับการติดตามจนกระทั่งถึงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2564

เพื่อที่จะสร้างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เราได้คัดเลือกผู้ที่มีบันทึกประวัติว่าเคยได้รับวัคซีนชนิด Ad26.COV2.S ชนิด mRNA-1273 หรือชนิด BNT162b2 ครบเข็มก่อนหน้าวันที่จะมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกครั้งแรก ($n = 34,863$) จากผู้ที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวก ($n = 163,024$) การได้รับวัคซีนครบเข็มกำหนดตามแนวปฏิบัติของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (CDC) คือหลังจากได้รับวัคซีนชนิด mRNA-1273 หรือชนิด BNT162b2 เข็มที่ 2 ผ่านไปได้ 14 วัน หรือหลังจากได้รับวัคซีนชนิด Ad26.COV2.S เข็มแรกผ่านไปได้ 14 วัน หลังจากกำหนดให้วันที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกครั้งแรกเป็นวันที่ 0 (T_0) แล้ว ต่อจากนั้นเราก็คัดเลือกผู้ที่รอดชีวิตในช่วง 30 วันหลังจากวันที่ 0 ผลที่ได้คือกลุ่มผู้เข้าร่วมจำนวน 33,940 คนในกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group)

ต่อจากนั้นเราได้สร้างกลุ่มควบคุมกลุ่มต่าง ๆ หลักการและเหตุผลสำหรับกลุ่มควบคุมแต่ละกลุ่มอยู่ในภาพประกอบเสริมที่ 9 เพื่อที่จะสร้างกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) ของผู้ที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เราจึงได้ใช้ผู้ให้บริการหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (VHA) จำนวน 5,140,387 คนที่ไม่มีประวัติว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัส

ซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวก จากจำนวนผู้เข้าร่วมเหล่านี้เราได้กำหนดวันที่ศูนย์ (T0) โดยการสุ่มให้กับผู้เข้าร่วมแต่ละคนในกลุ่มโดยอิงตามการกระจายวันที่ศูนย์ (T0) ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) สุดท้ายเราได้เลือกผู้ที่มีชีวิตรอดในช่วง 30 วันหลังจากวันที่ศูนย์ ($n = 4,983,491$) กลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) เป็นตัวแทนของผู้ใช้บริการร่วมสมัยของหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (VHA) ผู้ซึ่งอยู่ภายใต้สภาพเงื่อนไขอย่างเดียวกันของการแพร่ระบาดใหญ่ของโรคโควิด-19 แต่ไม่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในจำนวนนี้ 2,566,369 คนที่มีประวัติของการได้รับวัคซีนโควิด-19 ก่อนวันที่ศูนย์ (T0) ทำหน้าที่เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีน กลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีนนี้เป็นตัวแทนของผู้ใช้บริการหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (VHA) ร่วมสมัยผู้ซึ่งมีลักษณะร่วมกันกับกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) อย่างหนึ่งคือการได้รับวัคซีน และมีความแตกต่างที่สำคัญ กล่าวคือกลุ่มนี้ไม่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ภายหลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว

เพื่อที่จะสร้างกลุ่มควบคุมทางเลือก (alternate control group) ในระหว่างช่วงระยะเวลาที่ผู้เข้าร่วมไม่ได้อยู่ภายใต้อิทธิพลหรือผลกระทบของการระบาดใหญ่ เราจึงได้กำหนดผู้ให้บริการหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (VHA) ที่มีชีวิตอยู่ในวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ($n = 6,084,973$) และไม่มีประวัติของการมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวก ($n = 5,938,519$) หลังจากการกำหนดวันที่ศูนย์ (T0) ด้วยการสุ่มในปี พ.ศ. 2561 โดยอิงจากการกระจายวันที่ศูนย์ตามปฏิทินในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) จำนวนผู้ที่มีชีวิตรอดหลังจากวันที่ศูนย์ (T0) ผ่านไปได้ 30 วันอยู่ที่ 5,785,273 คน ผู้เข้าร่วมในกลุ่มนี้ได้รับการติดตามจนถึงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2561 กลุ่มนี้ทำหน้าที่เป็นกลุ่มควบคุมอดีต (historical control group)

เพื่อที่จะสร้างกลุ่มของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 และไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ในฐานะที่เป็นวิธีการในการศึกษาถึงผลกระทบของการได้รับวัคซีนมาก่อนต่อความเสี่ยงในการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) เราจึงได้ระบุผู้ที่ไม่มีประวัติของการได้รับวัคซีนโควิด-19 ใด ๆ ภายในช่วง 30 วันหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกครั้งแรก (วันที่ศูนย์) จำนวน 118,185 คน จากบรรดาผู้ที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกครั้งแรกในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564 จำนวน 163,024 คน ต่อจากนั้นเราก็ได้เลือกผู้ที่มีชีวิตรอดหลังจากวันที่ศูนย์ (T0) ผ่านไปได้ 30 วัน จำนวน 113,474 คน เพื่อสร้างกลุ่มของผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 และไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน

สุดท้ายเพื่อที่จะเปรียบเทียบผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ของผู้ที่เข้ารับการรักษาด้านในโรงพยาบาลในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรคจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับผู้ที่เข้ารับการรักษาด้านในโรงพยาบาลเนื่องจากติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล เราจึงได้ระบุผู้ใช้บริการหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (VHA) จำนวน 15,160 คน ที่เข้ารับการรักษาด้านในโรงพยาบาลที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเป็นบวกในช่วง 5 วันก่อนการตรวจหรือ 30 วันหลังการตรวจระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 แยกกัน เรากำหนดให้วันที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเป็นบวกเป็นวันที่ศูนย์ (T0) เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการทับซ้อนคาบเกี่ยวกัน (overlap) กับกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group) ผู้เข้าร่วมที่ไม่มีประวัติบันทึกว่ามีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกก็ได้รับการคัดเลือก (n = 14,431) จากในกลุ่มนี้เราได้คัดเลือกผู้เข้าร่วมจำนวน 14,337 คนที่มีชีวิตรอดในช่วง 30 วันหลังจากวันที่ศูนย์ (T0) เพื่อที่จะสร้างกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ช่วงระยะเวลาในการติดตามกำหนดโดยการสุ่ม โดยอิงตามการติดตามสำหรับกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI group)

แหล่งที่มาของข้อมูล (data sources)

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาวิจัยนี้ได้มาจากคลังข้อมูลทั้งองค์กรของหน่วยงานบริหารจัดการสุขภาพทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (VHA) ในคลังข้อมูลนี้โดเมนข้อมูลผู้ป่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางด้านประชากรศาสตร์ โดเมนการให้บริการของผู้ป่วยนอกและโดเมนการให้บริการของผู้ป่วยในให้ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางด้านสุขภาพ ซึ่งรวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับเวลาและสถานที่ของการมีปฏิสัมพันธ์กับระบบการดูแลสุขภาพนี้ การตรวจวินิจฉัยและหัตถการต่าง ๆ โดเมนห้องยาและการบริหารจัดการยาโดยใช้บาร์โค้ดให้ข้อมูลด้านเวชระเบียน และโดเมนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งในผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ทรัพยากรข้อมูลโควิด-19 ที่แบ่งปันแลกเปลี่ยนให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 และสถานะของการได้รับวัคซีนโควิด-19 ดัชนีความขาดแคลนในพื้นที่ (Area Deprivation Index หรือ ADI) สำหรับปี พ.ศ. 2562 ในบริเวณพื้นที่อยู่อาศัยของผู้เข้าร่วมแต่ละคนในกลุ่มถูกใช้เป็นตัววัดตามบริบทของความด้อยโอกาสทางด้านสังคมและเศรษฐกิจ

ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae)

เราได้ระบุผลลัพธ์ต่าง ๆ ชุดหนึ่งไว้ล่วงหน้า โดยอิงตามหลักฐานที่มีมาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันหรือที่เรียกกันว่าอาการลองโควิด ผลลัพธ์ต่าง ๆ เหล่านี้กำหนดโดยการใช้นิยามที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ซึ่งใช้ประโยชน์จากข้อมูลจากโดเมนข้อมูลต่าง ๆ รวมทั้งการตรวจวินิจฉัย การสั่งยา และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในเวลาที่มียืนยันของเหตุการณ์ครั้งแรกในข้อมูล ผลสืบเนื่องของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์หลังระยะเฉียบพลันของโควิด 19 (incident post-acute sequelae) ได้รับการทดสอบในกลุ่มที่ไม่มีบันทึกประวัติภาวะสุขภาพในช่วงระยะเวลา 2 ปีก่อนวันที่ศูนย์ (T0) นอกจากนี้เรายังได้ทดสอบผลลัพธ์ที่เป็นการเสียชีวิต และการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ ซึ่งระบุในคราวที่เกิดผลสืบเนื่องของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์หลังระยะเฉียบพลันของโควิด 19 ที่ระบุไว้ก่อนล่วงหน้านั้นเป็นครั้งแรกในผู้เข้าร่วมแต่ละคน

นอกจากนี้แล้วเรายังได้กำหนดผลลัพธ์ชุดหนึ่ง ซึ่งเราได้รวบรวมผลสืบเนื่องต่าง ๆ ในระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) ที่ระบุไว้ก่อนล่วงหน้าเข้าไว้ด้วยกัน (จำแนกโดยระบบอวัยวะ ในกรณีที่ใช้ได้) ผลลัพธ์เหล่านี้ได้แก่ความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดและโลหิตวิทยา อาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย ความผิดปกติของทางเดินอาหารความผิดปกติของไต ความผิดปกติของสุขภาพจิต ความผิดปกติของการเผาผลาญอาหาร ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก ความผิดปกติของระบบประสาท ตลอดจนความผิดปกติของปอด ผลลัพธ์ทั้งหมดนี้ได้รับการประเมินโดยเริ่มต้นหลังจากที่วันที่ศูนย์ (T0) ผ่านไปได้ 30 วัน

ตัวแปรร่วม (Covariates)

เราได้รวมเอาตัวแปรร่วมต่าง ๆ (covariates) ชุดหนึ่งที่กำหนดไว้ก่อนล่วงหน้า (predefined) โดยอิงตามข้อมูลที่ทราบมาก่อน และตัวแปรร่วมที่เลือกโดยขั้นตอนวิธีอัลกอริทึม ตัวแปรร่วมที่กำหนดไว้ก่อนล่วงหน้าเหล่านี้ได้แก่ ข้อมูลทางด้านประชากรศาสตร์ (อายุ เชื้อชาติ และเพศ) ข้อมูลตามบริบทแวดล้อม (ดัชนีความขัดสนในพื้นที่) การวัดความเข้มข้นของปฏิสัมพันธ์การดูแลสุขภาพในช่วงระยะเวลา 2 ปีก่อนวันที่ศูนย์ (T0) ซึ่งรวมถึงจำนวนครั้งของการใช้บริการของผู้ป่วยนอก จำนวนครั้งของการใช้บริการของผู้ป่วยใน จำนวนยาพิเศษเฉพาะที่ผู้เข้าร่วมได้รับการสั่งยา ตลอดจนจำนวนรายการในการตรวจเลือดตามปกติประจำวัน รวมทั้ง

ประวัติการได้รับวัคซีนไข้วัดใหญ่มาก่อนหน้านั้น นอกจากนี้แล้วเรายังได้รวมเอาการสูญบุหรืให้เป็นตัวแปรอย่างหนึ่งด้วย ลักษณะทางด้านสุขภาพรวมเอาประวัติการเจ็บป่วยหรือความผิดปกติที่มีมาก่อนหน้า ได้แก่ อาการวิตกกังวล มะเร็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ภาวะสมองเสื่อม โรคซึมเศร้า โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ค่าอัตราการกรองของไต ค่าความดันโลหิตในช่วงที่หัวใจบีบตัว ค่าความดันโลหิตในช่วงที่หัวใจคลายตัว ตลอดจนดัชนีมวลกาย นอกจากนี้แล้วเรายังได้รวมเอาสัปดาห์ตามปฏิทินของการลงทะเบียนเข้าร่วม (enrollment) และเขตพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ (geographic region) ของการได้รับบริการการดูแลสุขภาพที่กำหนดโดยเครือข่ายการบริการแบบบูรณาการสำหรับทหารผ่านศึก (Veterans Integrated Services Networks หรือ VISN) ในฐานะที่เป็นค่าการวัดความแตกต่างเชิงปริภูมิกาล (spatiotemporal differences)

ในการพิจารณาเกี่ยวกับพลวัต (dynamicity) ของการระบาดครั้งใหญ่นี้ สำหรับการวิเคราะห์ที่เปรียบเทียบระหว่างการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (BTI) กับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน และในกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) นั้น มีตัวแปรร่วมเพิ่มเติมเข้ามา ซึ่งได้แก่ ชีตความสามารถในการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อัตราการมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวก ความสามารถของระบบโรงพยาบาล (จำนวนเตียงผู้ป่วยในทั้งหมด) และอัตราการครองเตียงของผู้ป่วยใน ตลอดจนการวัดสัดส่วนของสายพันธุ์กลายพันธุ์ (variants) ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 โดยหน่วยงานบริการสุขภาพและมนุษย์เขตพื้นที่ 26 (Health and Human Services region26) ค่าการวัดเหล่านี้ได้รับการค้นหาเพื่อให้แน่ใจสำหรับผู้เข้าร่วมแต่ละคนในสัปดาห์ก่อนหน้าการลงทะเบียนกลุ่มผู้เข้าร่วมที่บริเวณที่ตั้งหน่วยบริการการดูแลสุขภาพที่ซึ่งผู้เข้าร่วมได้รับการดูแล ในการวิเคราะห์กลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีน เราได้รวมเอาสัปดาห์ตามปฏิทินที่ได้รับวัคซีนเข็มแรกเพิ่มเติมเข้ามาด้วย ตัวแปรร่วมทั้งหมดที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องได้รับการ treat เป็นเส้นโค้งอันดับสาม (natural cubic splines) เว้นเสียแต่ว่ามีความเบ้เข้าสู่ศูนย์เป็นอย่างมาก

นอกเหนือจากตัวแปรร่วมที่กำหนดไว้ก่อนแล้วนี้ เรายังได้ใช้ประโยชน์จากมิติที่สูง (high dimensionality) ของข้อมูลกิจการทหารผ่านศึก (VA data) ที่เราได้พัฒนาและใช้ขั้นตอนวิธีอัลกอริทึมการเลือกตัวแปรมิติสูง เพื่อที่จะกำหนดตัวแปรร่วมที่อาจจะมัยกัยภาพความเป็นไปได้ในการทำให้ความสัมพันธ์เชื่อมโยงที่ทดสอบเกิดความสับสน จากการที่ใช้การจำแนกประเภท (classifications) จาก Clinical Classifications Software Refined version 2021. 1 ซึ่งได้จาก Healthcare Cost and Utilization Project ซึ่งได้รับการสนับสนุนเงินทุนจาก Agency for Healthcare Research and Quality ใ้ดการตรวจวินิจฉัย (ICD-10 diagnoses

codes) จำนวนมากกว่า 70,000 รายการในปีก่อนหน้าวันที่ยุติ (T0) สำหรับผู้เข้าร่วมแต่ละคนได้รับการจัดแบ่งประเภทออกเป็น 540 ประเภทของการตรวจวินิจฉัย จากการที่ใช้ระบบการจำแนกประเภทของยาของกิจการทหารผ่านศึก (VA drug classification system) ยาต่าง ๆ กันจำนวน 3,425 รายการได้รับการจัดแบ่งประเภทออกเป็น 543 ประเภทของยา สุดท้ายผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากค่าการวัดทางห้องปฏิบัติการที่แตกต่างกันจำนวน 38 รายการได้รับการจัดแบ่งประเภทออกเป็นความผิดปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำนวน 62 รายการ ซึ่งกำหนดจากการที่สูงหรือต่ำกว่าช่วงอ้างอิงที่สอดคล้องตรงกัน (corresponding reference ranges) และอิงตามมาตรฐานรหัสการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ (Logical Observation Identifiers Names and Codes) ที่ได้รับการบันทึกในบรรดาตัวแปรมิติสูงที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 100 ครั้งในผู้เข้าร่วมในแต่ละกลุ่ม (มากถึง 821) เราได้เลือกตัวแปรบนสุดจำนวน 100 ตัวที่มีค่าความเสี่ยงเชิงสัมพัทธ์ (relative risk) สูงสุดสำหรับความแตกต่างของการเป็นสมาชิกในกลุ่ม (group membership) สำหรับการรวมเข้าไว้ในแบบจำลอง

การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical analysis)

ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และความถี่ (เป็นร้อยละ) ของลักษณะที่ผ่านการเลือกเฟ้น (select characteristics) ได้รับการรายงานในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (BTI) กลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน กลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) กลุ่มควบคุมอดีต (historical control group) กลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีน และกลุ่มที่ติดเชื้อไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาลตามความเหมาะสม ลักษณะของผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (BTI) ซึ่งจำแนกตามสถานะของการเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลได้รับการนำเสนอเพิ่มเติม ลักษณะของการได้รับวัคซีนสำหรับผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (BTI) ได้รับการรายงาน รวมทั้งอัตราการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนมาแล้ว (BTI) ต่อประชากร 1,000 คน ในช่วง 6 เดือนสำหรับผู้ที่ได้รับวัคซีนระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564

เพื่อที่จะปรับสมดุลข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ซึ่งรวมทั้งตัวแปรที่กำหนดไว้ก่อนล่วงหน้าและตัวแปรมิติสูงทั่วทุกกลุ่มที่เปรียบเทียบ เราจึงได้ใช้วิธีการถ่วงน้ำหนักชนิด overlap weighting ในการวิเคราะห์ของเรา โดยย่อ ๆ ก็คือการถดถอยโลจิสติกถูกสร้างขึ้นสำหรับความเป็นไปได้ของการเป็นสมาชิกในกลุ่ม (group membership) ของกลุ่มที่กำลังได้รับการเปรียบเทียบ โดยการใช้

ตัวแปรที่กำหนดไว้ก่อนล่วงหน้าและตัวแปรมิติสูงเป็นตัวแปรอิสระในกลุ่มย่อยต่าง ๆ ที่ไม่มีประวัติว่าเคยมีผลลัพธ์ที่กำลังได้รับการทดสอบมาก่อน ซึ่งเป็นการประมาณการคะแนนความโน้มเอียง (propensity scores) ของความเป็นไปได้ของการกำหนดกลุ่ม (group assignment) ในการพิจารณาความแปรปรวน (variability) ในช่วงระยะการติดตามที่อาจเป็นไปได้ เราจึงได้รวมเอาสัปดาห์ตามปฏิทินของการลงทะเบียน (enrollment) เข้าไปด้วย เพื่อปรับสมดุลความยาวนานของการติดตาม (length of follow-up) ระหว่างกลุ่มต่าง ๆ (ช่วงระยะเวลาการติดตามที่ไม่ถูกตรวจ (uncensored) ได้รับการรวมเข้าไว้ สำหรับการเปรียบเทียบกับไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล) ต่อจากนั้นคะแนนความโน้มเอียง (propensity scores) ก็ถูกใช้ในการสร้าง overlap weights ที่การใช้ overlap weights นั้นทำให้บรรลุการกระจายข้อมูลพื้นฐานที่คล้ายคลึงกันทั่วทุกกลุ่ม ในขณะที่ให้น้ำหนักมากกว่าแก่กลุ่มที่มีข้อมูลพื้นฐานที่คล้ายคลึงกับข้อมูลพื้นฐานในกลุ่มอื่น ๆ มากกว่า ต่อจากนั้นน้ำหนักก็ถูกใช้กับ Cox survival models เพื่อที่จะประมาณการอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HRs) ที่ซึ่งการติดตามเริ่มต้นขึ้นหลังจากวันที่มีผลการทดสอบเป็นบวกผ่านไปได้ 30 วัน ค่าการกระจายตัวของค่าเฉลี่ยหรือค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard errors) ได้รับการประมาณการโดยใช้วิธี robust sandwich variance estimator สมดุลของตัวแปรร่วมในบรรดาตัวแปรที่กำหนดไว้ก่อนล่วงหน้าและตัวแปรมิติสูง ทั้งหมดได้รับการประเมินสำหรับแต่ละโมเดลผ่านผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ซึ่งผลต่างที่ต่ำกว่า 0.1 ถูกใช้เป็นหลักฐานของการมีสมดุล เราประมาณการผลต่างอัตราการเกิดอุบัติเหตุ (ซึ่งหมายถึงภาระส่วนเกิน) ระหว่างกลุ่มต่อผู้เข้าร่วม 1,000 คน หลังจากการเริ่มต้นติดตามที่อิงตามผลต่างของความเป็นไปได้ในการมีชีวิตรอดในกลุ่มที่เกี่ยวข้องผ่านไปได้ 6 เดือน

อันดับแรกเราได้ทดสอบความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) แต่ละอย่าง ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 ระยะเฉียบพลันที่จำแนกตามระบบอวัยวะ การเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวเหล่านี้อย่างน้อย 1 อย่างตลอดจนการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน และกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) ต่อจากนั้นเราได้เปรียบเทียบความเสี่ยงของกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับกลุ่มควบคุมอดีต (historical control) และกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีนแยกกันต่างหาก

การวิเคราะห์เพิ่มเติมต่อไปได้รับการดำเนินการ เพื่อให้เข้าใจความเสี่ยงในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) ได้ดีขึ้น เพื่อที่จะศึกษาความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 ระยะ

เฉียบพลัน (post-acute sequelae) ก่อนหน้าและหลังจากการติดตามผ่านไปได้ 90 วัน เราจึงได้ทำการวิเคราะห์ที่ทดสอบความเสี่ยงในช่วงระหว่าง 30 - 90 วันแรก และในช่วงระหว่าง 90 - 180 วัน หลังจากวันที่ศูนย์ (T0) การทดสอบความเสี่ยงในช่วงระหว่าง 90-180 วัน ทำโดยรวมทั้งหมดสำหรับผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ในช่วงระหว่างเวลานี้ (ซึ่งไม่มีบันทึกประวัติการเกิดผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ในช่วงระหว่าง 30 - 90 วันแรก) และสำหรับผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ๆ หรือเรื้อรังในช่วงระหว่างเวลานี้ (ซึ่งมีบันทึกประวัติการเกิดผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ในช่วงระหว่าง 30 - 90 วันแรก) ต่อจากนั้นเราได้ประเมินเชิงเปรียบเทียบสำหรับความเสี่ยงระหว่างกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control) โดยอิงตามภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอของแต่ละกลุ่ม ซึ่งภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอได้รับการนิยาม (ตามคำแนะนำของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (CDC)) จากประวัติการปลูกถ่ายอวัยวะ โรคไตระยะก้าวหน้า (อัตราการกรองของไตที่ประมาณการต่ำกว่า 15 ml/min/1.73 m² หรือโรคไตระยะสุดท้าย) โรคมะเร็ง เอชไอวี หรือสภาวะเงื่อนไขที่มีการสั่งใช้ยากอิมมูโนกดหรือยากภูมิคุ้มกันเกิน 30 วัน รวมทั้งโรคแพ้ภูมิตัวเอง (systemic lupus erythematosus) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) สุดท้ายเราได้เปรียบเทียบความเสี่ยงและภาระของการเสียชีวิต ของการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ ของความผิดปกติของปอด และของความผิดปกติในอวัยวะอื่น ๆ นอกจากปอดภายในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ที่จำแนกตามประเภทของวัคซีนที่ได้รับ

ต่อจากนั้นเราได้ทดสอบความเสี่ยงและภาระส่วนเกินที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ที่จำแนกตามระดับการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค ความเสี่ยงต่าง ๆ ได้รับการประมาณการสำหรับผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (post-acute sequelae) แต่ละอย่าง และความเสี่ยงรวมทั้งภาระส่วนเกินของการเกี่ยวข้องกับระบบอวัยวะ ของการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันอย่างน้อย 1 อย่าง และของการเสียชีวิตในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) ที่ไม่ต้องเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล ที่ต้องเข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล และที่ต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ในช่วงระหว่าง 5 วันก่อนหน้าและ 30 วันภายหลังจากที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกได้รับการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group)

เราได้ทดสอบเพิ่มเติมสำหรับความแตกต่างของความเสี่ยงและภาระระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ที่จำแนกตามความรุนแรงในระยะเฉียบพลันของโรค (ผู้ป่วยไม่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต)

ท้ายสุดเราได้เปรียบเทียบความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลันแต่ละอย่าง ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลันที่จำแนกตามระบบอวัยวะ ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลันอย่างน้อย 1 อย่าง ตลอดจนของการเสียชีวิต ระหว่างผู้ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับผู้ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล

กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวกและกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ (Positive and negative controls)

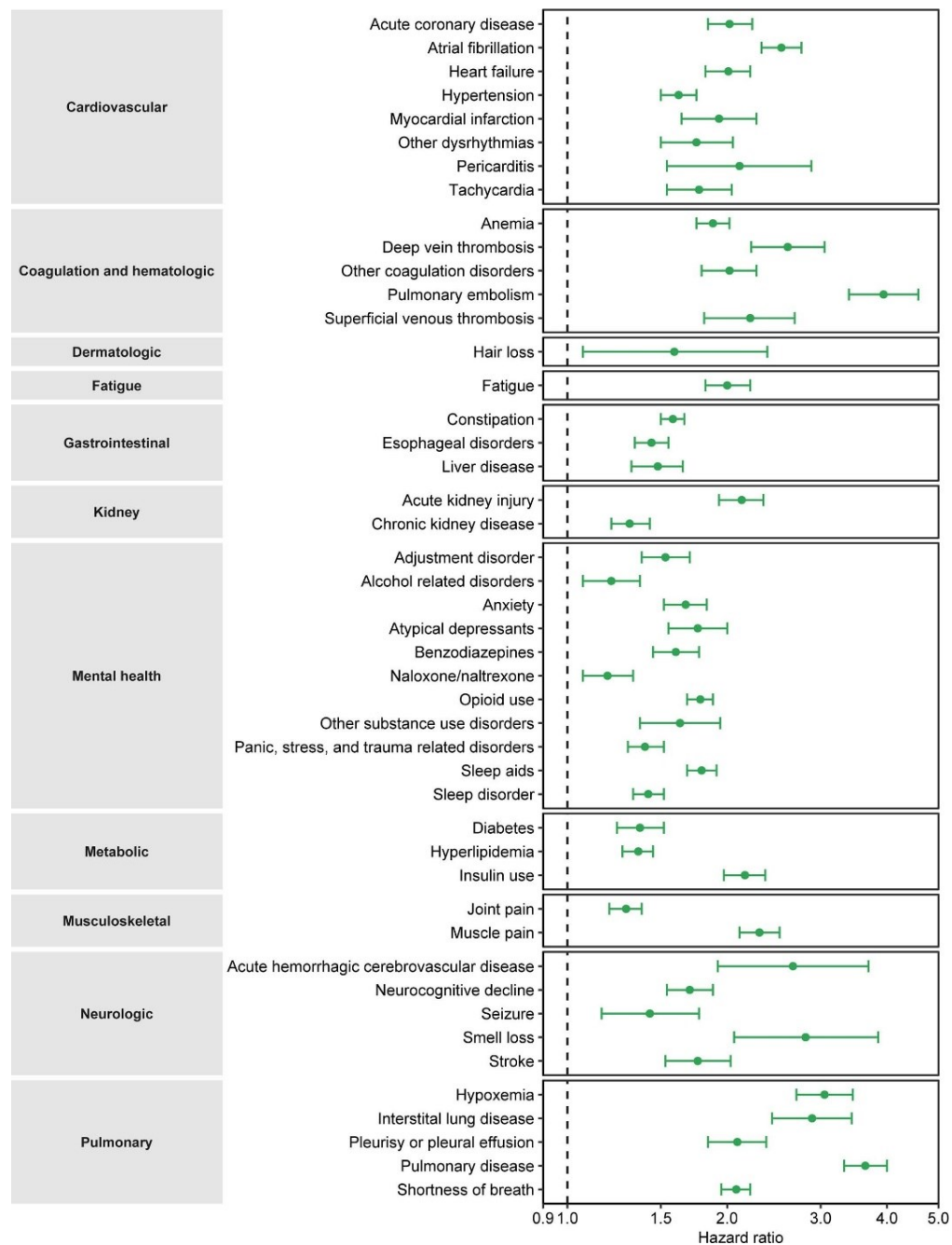
เราได้ทดสอบความเสี่ยงต่อการเกิดอาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลียในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ในฐานะที่เป็นกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวก (positive outcome controls) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) และกลุ่มควบคุมอดีต (historical control group) ในฐานะที่เป็นวิธีในการทดสอบว่าวิธีการของเราจะเป็นการทำซ้ำองค์ความรู้ที่ได้รับการพัฒนามาแล้วก่อนหน้านี้หรือไม่

การใช้กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบอาจจะช่วยในการตรวจหาแหล่งที่มาของความลำเอียงลง (spurious biases) ทั้งที่สงสัยและไม่สงสัย ด้วยเหตุนี้เราจึงได้ทดสอบโดยการเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัยและกลุ่มควบคุมอดีต ในฐานะที่เป็นกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ สำหรับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) การเป็นพิษโดยอุบัติเหตุ (accidental poisoning) การบาดเจ็บโดยอุบัติเหตุ (accidental injury) การสวมใส่อุปกรณ์ช่วยฟังหรือเลนส์สัมผัส (fitting of a hearing aid or contact lenses) การเกิดเล็บขบ (ingrown toenail) ตลอดจนการเกิดรอยแผลเป็น (scarring) ซึ่งองค์ความรู้ที่มีมาก่อนหน้านี้ไม่เคยบ่งชี้ว่าอาจมีความสัมพันธ์กัน นอกจากนี้แล้วเรายังได้ทดสอบกลุ่ม

ควบคุมที่ไม่เคยได้รับสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง (negative-exposure controls) คู่หนึ่ง และเราคาดว่า การได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ในวันที่ตามปฏิทินที่เป็นเลขคี่ ($n = 605,453$) เปรียบเทียบกับในวันที่ตามปฏิทินที่เป็นเลขคู่ ($n = 571,291$) ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2563 ถึง 15 มกราคม พ.ศ. 2564 น่าจะมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ใกล้เคียงกันต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ได้รับการทดสอบในการวิเคราะห์ของเรา การทดสอบที่ประสพผลสำเร็จกับกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวก กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ และกลุ่มควบคุมที่ไม่เคยได้รับสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง (negative exposure controls) อาจจะช่วยลดความกังวลในเรื่องของความลำเอียงเกี่ยวกับการออกแบบการวิจัย การเลือกตัวแปรร่วม วิธีการในการวิเคราะห์ การทำให้มั่นใจในผลลัพธ์ การมีปัจจัยกวนที่ไม่ได้วัด (unmeasured confounding) ตลอดจนแหล่งที่มาที่เป็นไปได้ของความลำเอียงแฝง (latent biases) การวิเคราะห์ทั้งหมดเป็นชนิด 2 ด้าน (two-sided) ในการวิเคราะห์ทั้งหมดนี้ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% ที่ไม่รวมเอาเอกภาพ (คือหนึ่ง) ได้รับการพิจารณาเป็นหลักฐานของนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ทั้งหมดนี้ดำเนินการในโปรแกรม SAS Enterprise Guide 8.2 และจำนวน (ตัวเลข) ทั้งหมดถูกสร้างขึ้นในโปรแกรม R version 4.0.4 การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยประจำสถาบันของระบบการดูแลสุขภาพทหารผ่านศึกเซนต์หลุยส์ (VA St. Louis Health Care System Institutional Review Board) (โ ค ร ง ร ำ ง ก ำ ร วิ จ ัย (protocol) เลขที่ 1606333)

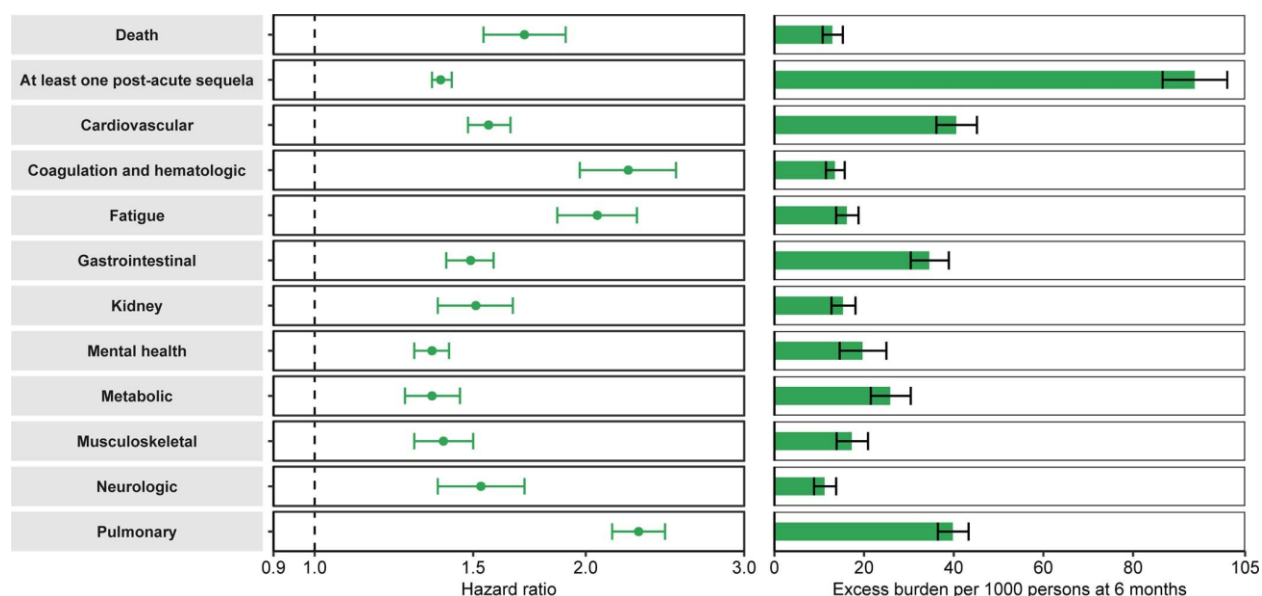
เพิ่มเติม (Additional information)

ข้อมูลส่วนขยาย (Extended data)



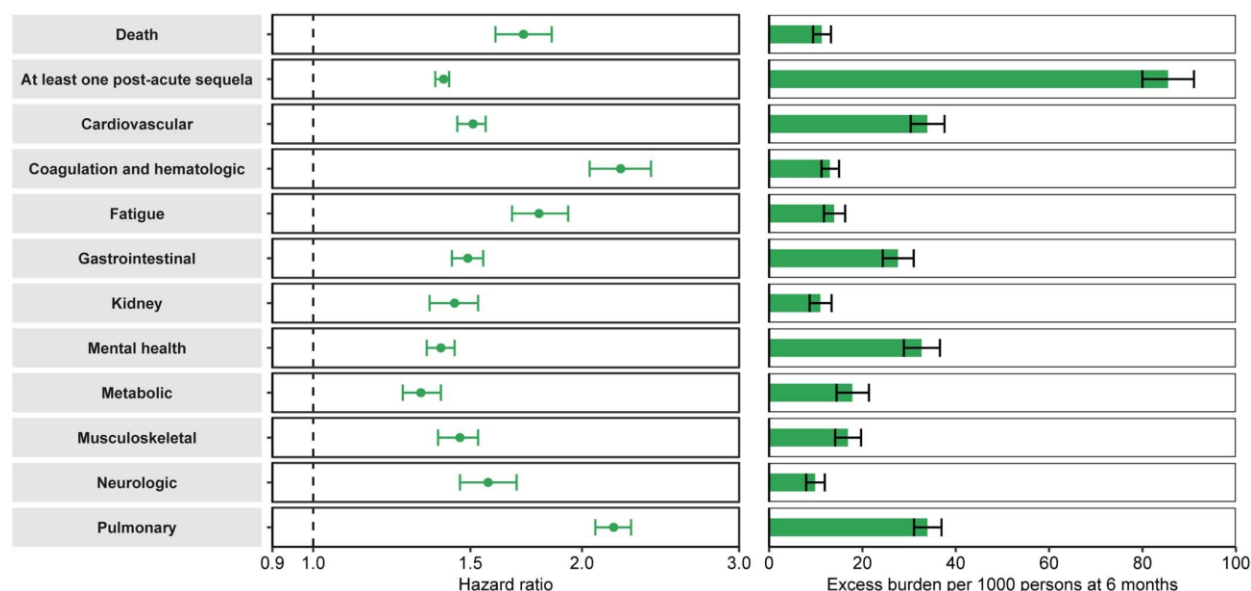
ภาพประกอบที่ 1 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (**post-acute sequelae**) ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (**BTI**) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (**contemporary control group**).

ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (**incident outcomes**) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับกันระหว่างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ($n = 33,940$) กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (**contemporary control group**) ซึ่งประกอบด้วยผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่มีผลเป็นบวก ($n = 4,983,491$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (**hazard ratios**) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (**error bars**) ได้รับการแสดง. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (**myocarditis**) (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย: 1.99; ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.47, 8.40) ไม่ได้พล็อตไว้เพื่อลบทั้งแกน x ส่วนเกิน



ภาพประกอบที่ 2 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมอดีต (historical control group).

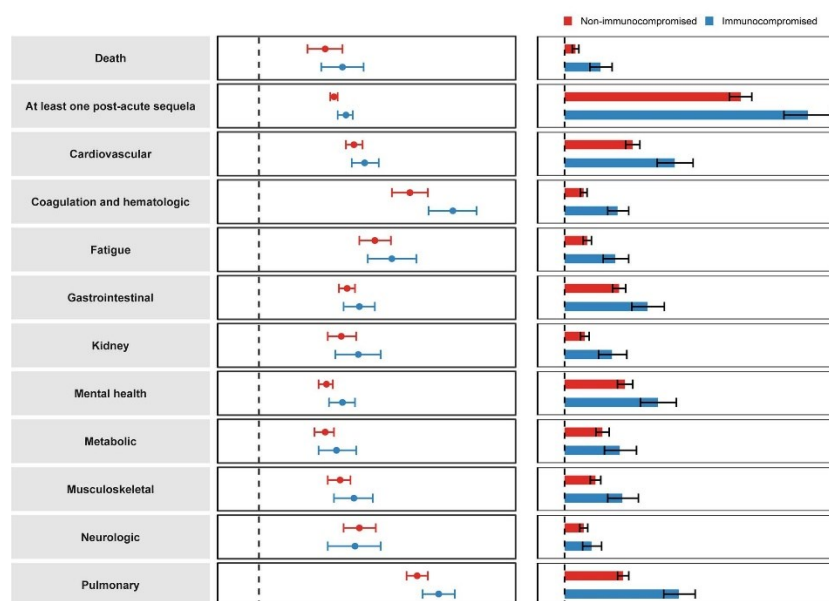
ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเสียชีวิต ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) โดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะเวลา 6 เดือนได้รับการพล็อต. ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ($n = 33,940$) กับกลุ่มควบคุมอดีต (historical control group) ซึ่งประกอบด้วยผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่มีผลเป็นบวก ($n = 5,785,273$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง เช่นเดียวกันกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน



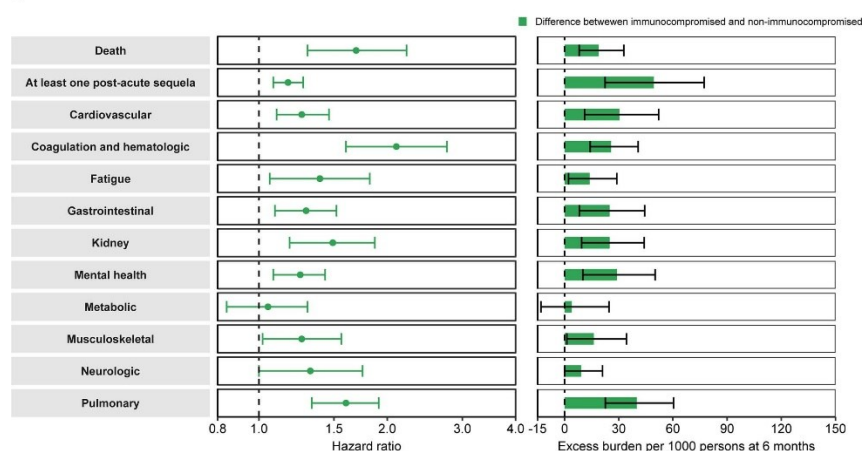
ภาพประกอบที่ 3 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีน.

ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเสียชีวิต ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) โดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะเวลา 6 เดือนได้รับการพล็อต. ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ($n = 33,940$) กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับวัคซีนซึ่งประกอบด้วยผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่มีผลเป็นบวก ($n = 2,566,369$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง เช่นเดียวกับกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน.

A

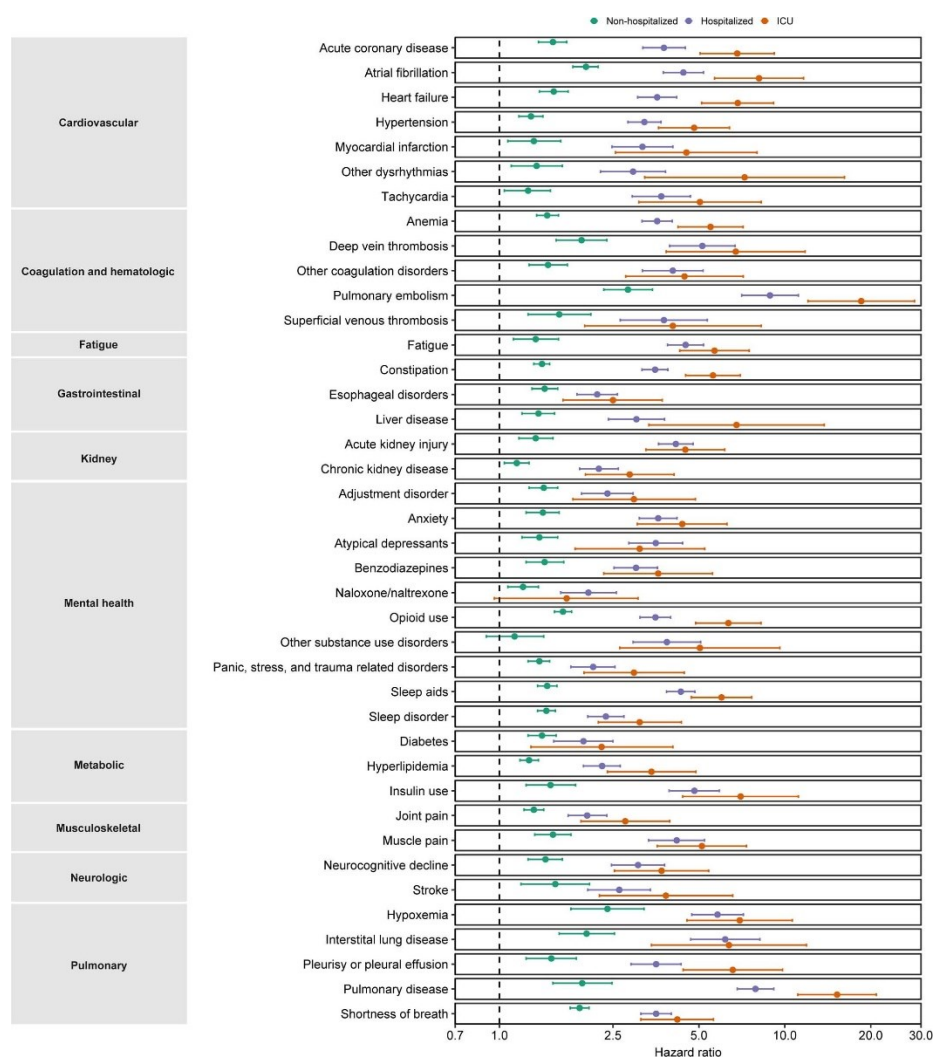


B



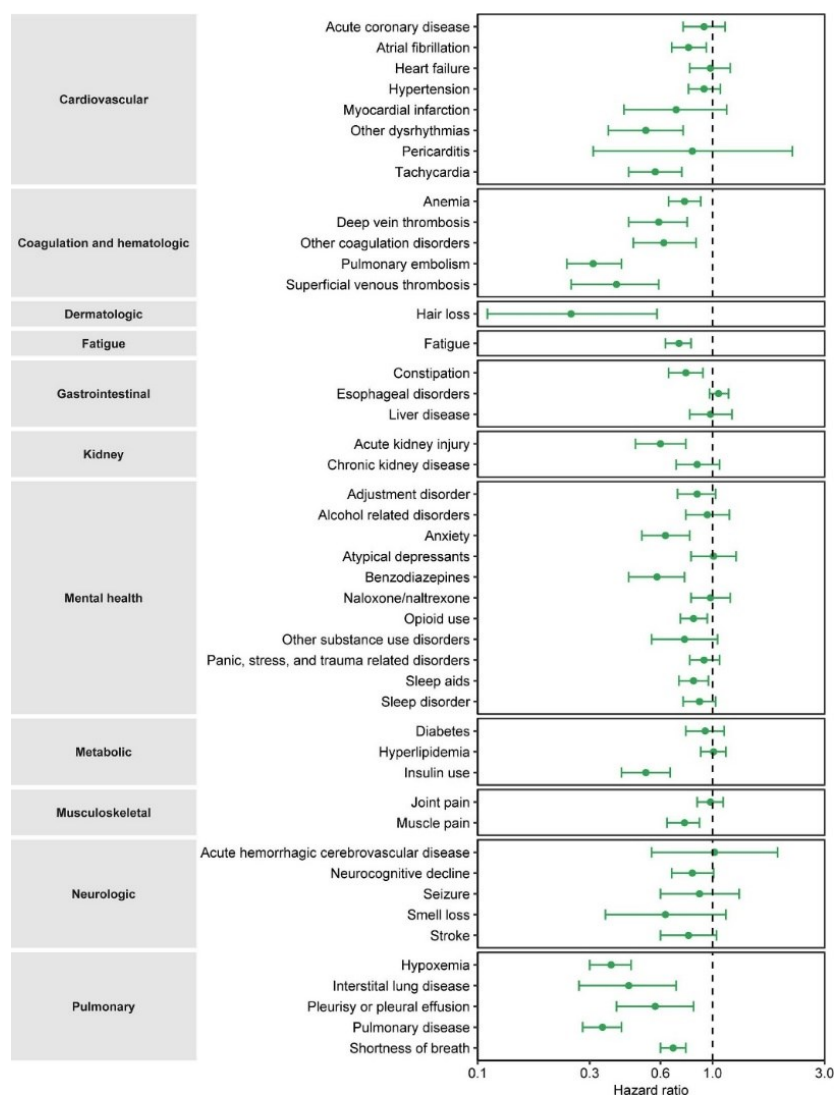
ภาพประกอบที่ 4 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) จำแนกตามภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (immunocompromised status).

(A) การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้วเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (n=4,983,491) ในผู้ที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (n=27,431) และในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (n=6,509). (B) การเปรียบเทียบภายในกลุ่มผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ระหว่างผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (n=6,509) กับผู้ที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (n=27,431). ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง เช่นเดียวกันกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน



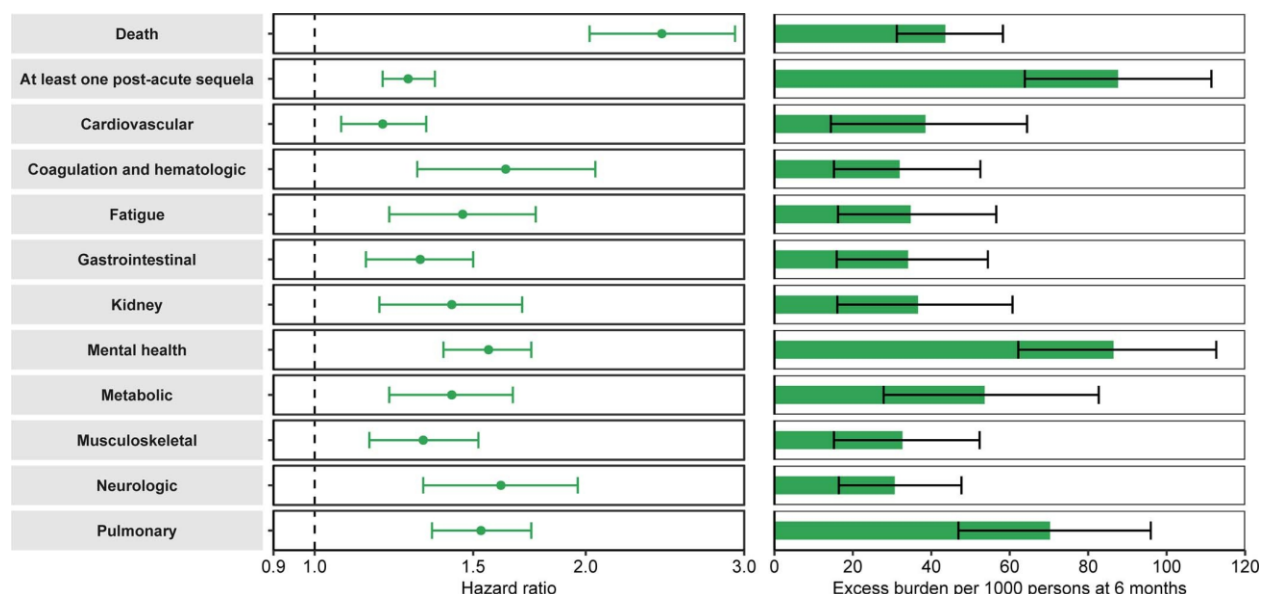
ภาพประกอบที่ 5 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) จำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค.

ค่าความเสี่ยงพล็อตโดยจำแนกตามระดับของการจัดการดูแลผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันของโรค (คือผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต). ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วัน จนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล $n=30,273$; ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล $n=3,667$; ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤต $n=811$) กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) ซึ่งประกอบด้วยผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่มีผลเป็นบวก ($n=4,983,491$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง. ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในผู้เข้าร่วมจำนวนต่ำกว่า 10 คนในกลุ่มไม่ได้ถูกรวมเข้าไว้.



ภาพประกอบที่ 6 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงต่อการเกิดผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่ได้รับวัคซีนมาก่อน.

ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกผ่านไปได้ 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว ($n = 33,940$) กับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่ได้รับวัคซีนมาก่อน ($n = 113,474$). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย: 0.05; ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 0.01, 0.38) ไม่ได้พล็อตไว้เพื่อลบทั้งแกน x ส่วนเกิน



ภาพประกอบที่ 7 ในข้อมูลส่วนขยาย. ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลันในช่วงระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในระยะเฉียบพลันของโรค จากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล.

ความเสี่ยงและภาระส่วนเกินของการเสียชีวิต ของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลัน (PASC) อย่างน้อย 1 อาการ และของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ระยะเฉียบพลันโดยแยกเป็นแต่ละระบบอวัยวะในช่วงระยะเวลา 6 เดือนได้รับการพล็อต. ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกผ่านไป 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (n = 3,667) กับกลุ่มผู้ที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (n = 14,337). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง เช่นเดียวกับกับภาระส่วนเกินที่ได้รับการประมาณการ (แสดงเป็นแท่ง) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars). ภาระแสดงเป็นต่อ 1000 คนหลังจากการติดตาม (follow-up) 6 เดือน

ตารางที่ 1 ในข้อมูลส่วนขยาย. กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวก และกลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ

(A)		
ผลลัพธ์	อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายของกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)	อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายของกลุ่มควบคุมอดีต (ช่วงความเชื่อมั่น 95%)
กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นบวก		
อาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย	2.79 (2.57, 3.03)	2.93 (2.68, 3.21)
กลุ่มควบคุมที่มีผลการทดสอบเป็นลบ		
โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง	1.01 (0.89, 1.15)	1.06 (0.96, 1.17)
การเป็นพิษโดยอุบัติเหตุ	0.98 (0.88, 1.09)	1.01 (0.90, 1.13)
การบาดเจ็บโดยอุบัติเหตุ	1.01 (0.89, 1.13)	1.00 (0.90, 1.11)
การสวมใส่อุปกรณ์ช่วยฟังหรือเลนส์สัมผัส	1.00 (0.93, 1.06)	1.00 (0.93, 1.07)
การเกิดเล็บขบ	0.99 (0.96, 1.03)	1.00 (0.96, 1.03)
การเกิดรอยแผลเป็น	1.01 (0.90, 1.14)	0.99 (0.88, 1.12)

แบบจำลองได้รับการถ่วงน้ำหนักสำหรับอายุ เชื้อชาติ ดัชนีความขัดสนในพื้นที่ จำนวนครั้งของการใช้บริการของผู้ป่วยนอก จำนวนครั้งของการใช้บริการของผู้ป่วยใน จำนวนครั้งของการสั่งยาพิเศษเฉพาะ จำนวนรายการในการตรวจเลือดตามปกติ ประจำวัน ประวัติการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ การสูบบุหรี่ อาการวิตกกังวล โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคไตเรื้อรัง ภาวะสมองเสื่อม โรคซึมเศร้า โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ค่าความดันโลหิตในช่วงที่หัวใจบีบตัว ตลอดจนดัชนีมวลกาย เขตพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ (geographic region) ของการได้รับบริการการดูแลสุขภาพที่กำหนดโดยเครือข่ายการบริการแบบบูรณาการสำหรับทหารผ่านศึก (Veterans

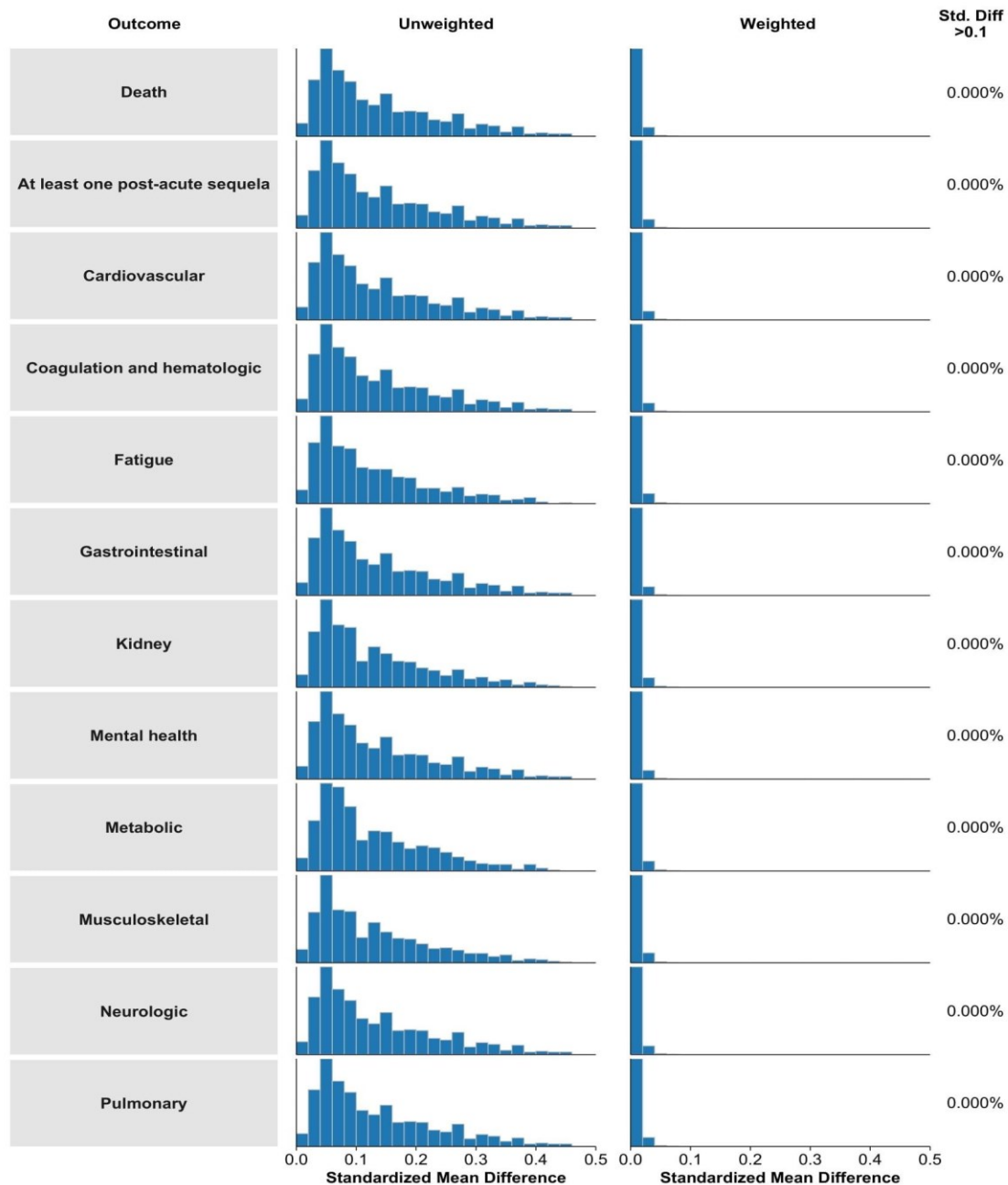
Integrated Services Networks หรือ VISN) ในปี ก่อนหน้าที่จะมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก และสัปดาห์ตามปฏิทินของการลงทะเบียนรับสมัคร ตลอดจนตัวแปรมิติสูงต่าง ๆ ที่เลือกตามขั้นตอนวิธีอัลกอริทึม การเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัยให้น้ำหนักเพิ่มเติมสำหรับอัตราการครองเตียงเฉลี่ยของระบบโรงพยาบาล จำนวนเตียงทั้งหมดของโรงพยาบาล อัตราการมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก จำนวนครั้งของการตรวจ ตลอดจนสัดส่วนของสายพันธุ์กลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ของเขตพื้นที่หน่วยงานบริการสุขภาพและมนุษย์ (Health and Human Services region) ในสัปดาห์ก่อนหน้าการลงทะเบียนรับสมัคร

(B)

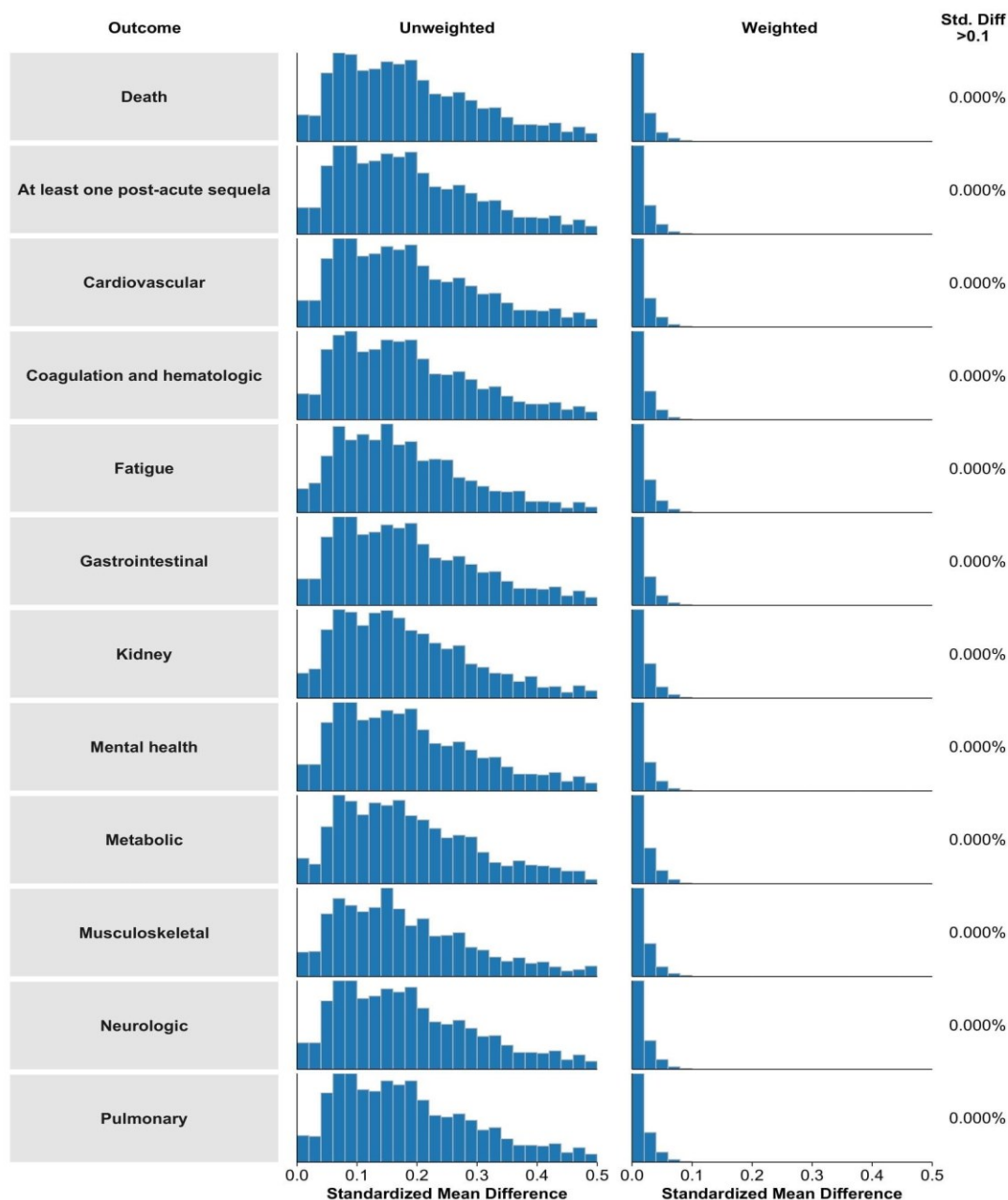
ผลลัพธ์	อัตราส่วนความเสี่ยง อันตราย (ช่วงความ เชื่อมั่น 95%)
การเสียชีวิต	1.00 (0.98, 1.02)
ผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ระยะเฉียบพลันอย่างน้อย 1 อาทิตย์	1.00 (0.99, 1.01)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	1.00 (0.99, 1.01)
การแข็งตัวของเลือดและโลหิตวิทยา	1.01 (0.98, 1.03)
อาการเหนื่อยล้าอ่อนเพลีย	1.00 (0.98, 1.02)
ทางเดินอาหาร	1.01 (0.99, 1.02)
ไต	1.00 (0.98, 1.02)
สุขภาพจิต	1.00 (0.99, 1.01)
การเผาผลาญอาหาร	1.00 (0.99, 1.01)
กล้ามเนื้อและกระดูก	0.99 (0.97, 1.01)
ประสาทวิทยา	1.01 (0.99, 1.02)
ปอด	1.00 (0.98, 1.02)

แบบจำลองได้รับการถ่วงน้ำหนักสำหรับอายุ เชื้อชาติ ดัชนีความขัดสนในพื้นที่ จำนวนครั้งของการใช้บริการของผู้ป่วยนอก จำนวนครั้งของการใช้บริการของผู้ป่วยใน จำนวนครั้งของการส่งยาพิเศษเฉพาะ จำนวนรายการในการตรวจเลือดตามปกติ ประจำวัน ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ อาการวิตกกังวล โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคไตเรื้อรัง ภาวะสมองเสื่อม โรคซึมเศร้า โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ค่าความดันโลหิต ในช่วงที่หัวใจบีบตัว ค่าความดันโลหิตในช่วงที่หัวใจคลายตัว อัตราการครองเตียงที่ประมาณการ เขตพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ (geographic region) ของการได้รับการดูแลสุขภาพที่กำหนดโดยเครือข่ายการบริการแบบบูรณาการสำหรับทหารผ่านศึก (Veterans Integrated Services Networks หรือ VISN) และระยะเวลาในการติดตามในปี ก่อนหน้าที่จะมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวก ตลอดจนตัวแปรมิติสูงต่าง ๆ ที่เลือกตามขั้นตอนวิธีอัลกอริทึม

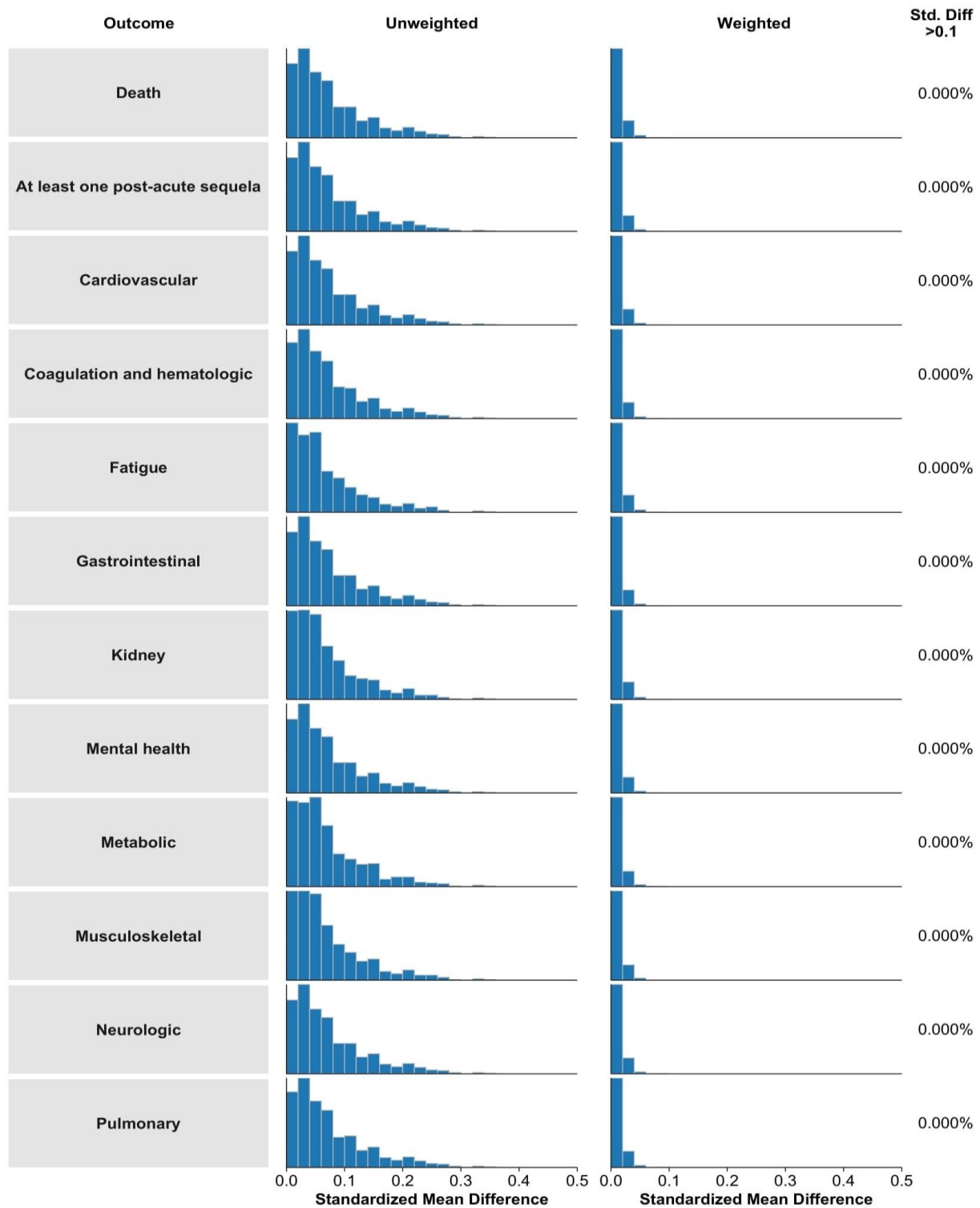
ภาพประกอบเสริมที่ 1: ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อกับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) ก่อนและหลังการถ่วงน้ำหนักจำแนกตามระบบอวัยวะ.



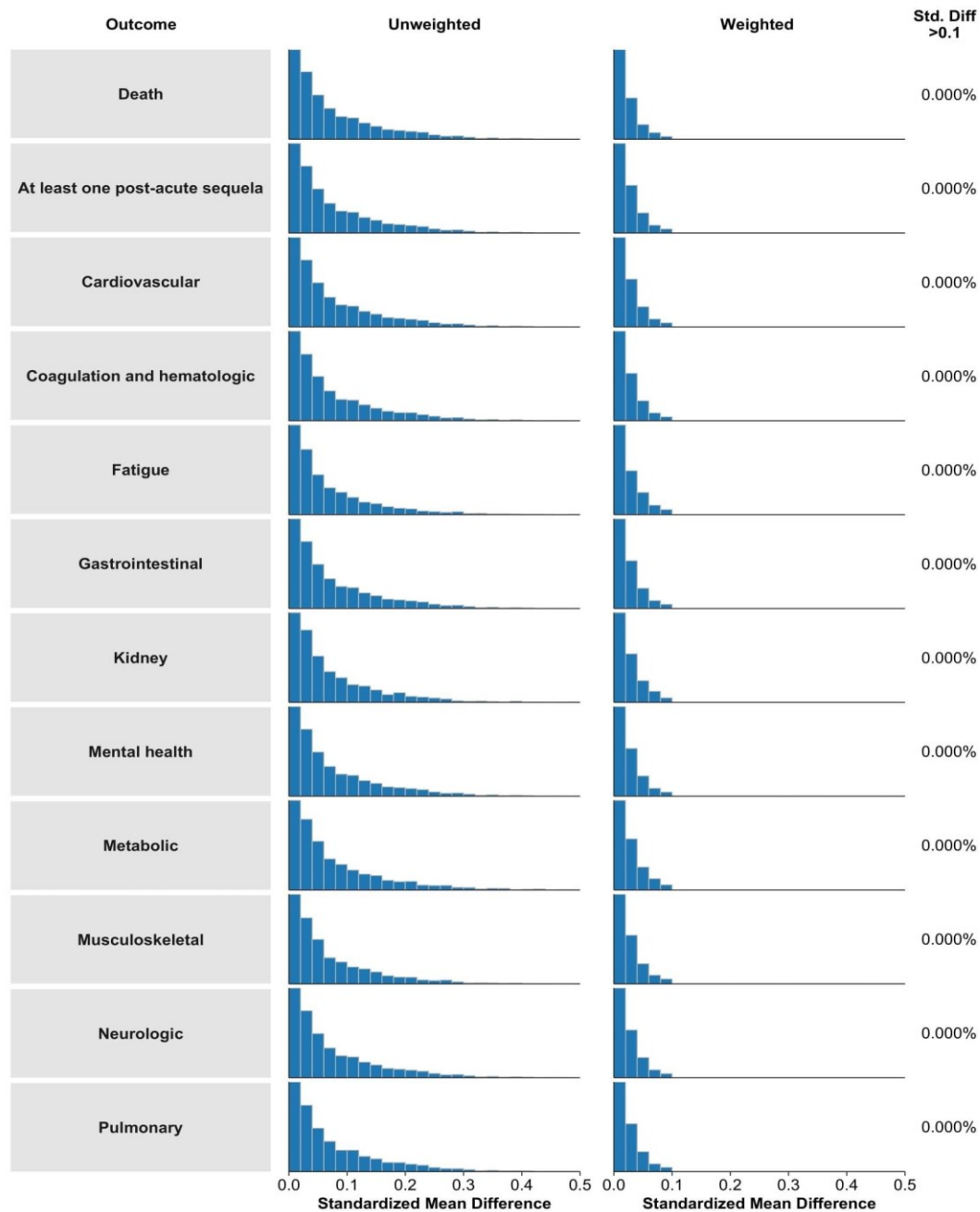
ภาพประกอบเสริมที่ 2: ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล และที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤตในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรค กับกลุ่มควบคุมร่วมสมัย (contemporary control group) ก่อนและหลังการถ่วงน้ำหนักจำแนกตามระบบอวัยวะ.



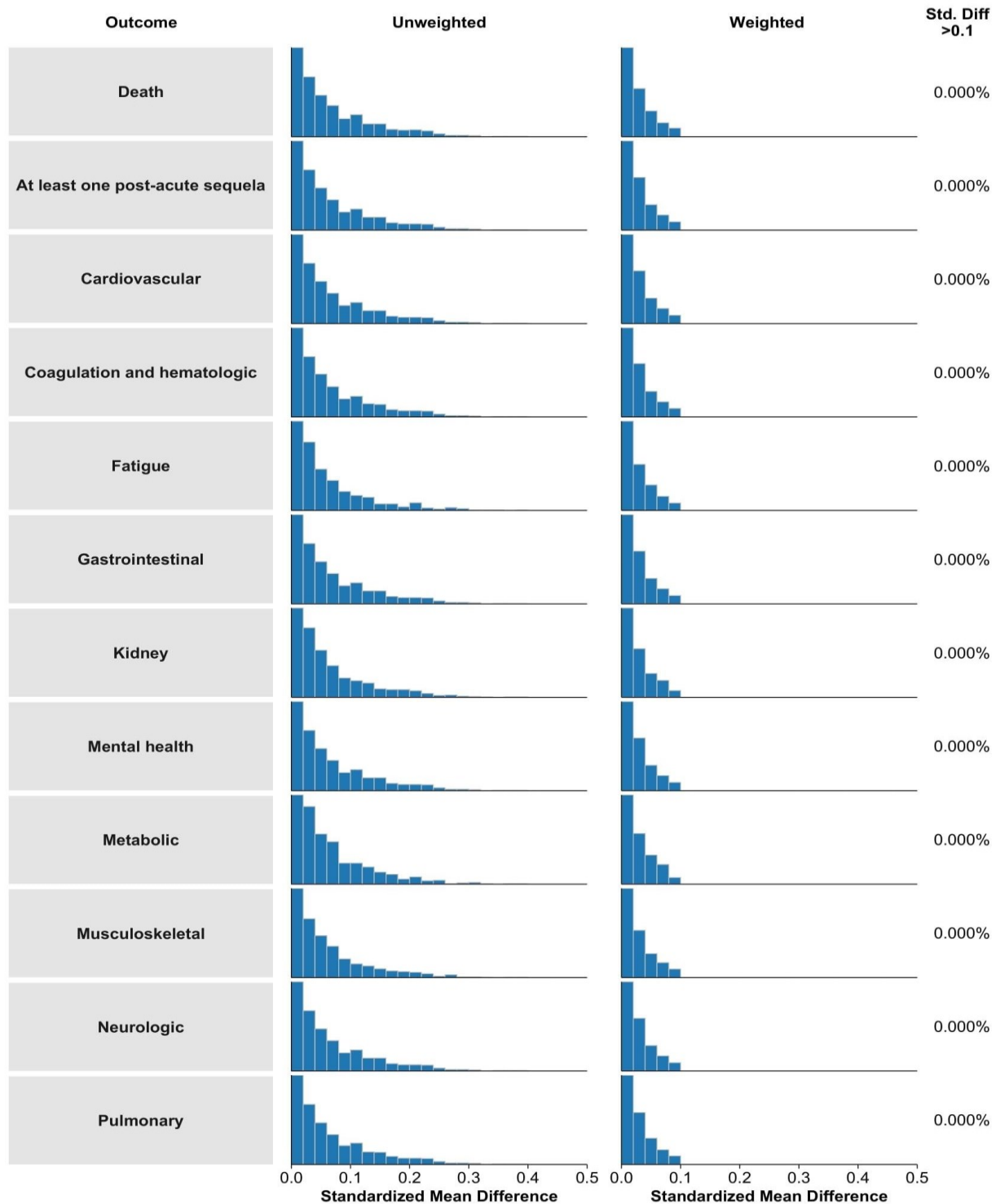
ภาพประกอบเสริมที่ 3: ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน จำแนกตามระบบอวัยวะ.



ภาพประกอบเสริมที่ 4: ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อกับผู้ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล ที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล และที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลในหน่วยดูแลผู้ป่วยวิกฤตในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรค จำแนกตามระบบอวัยวะ

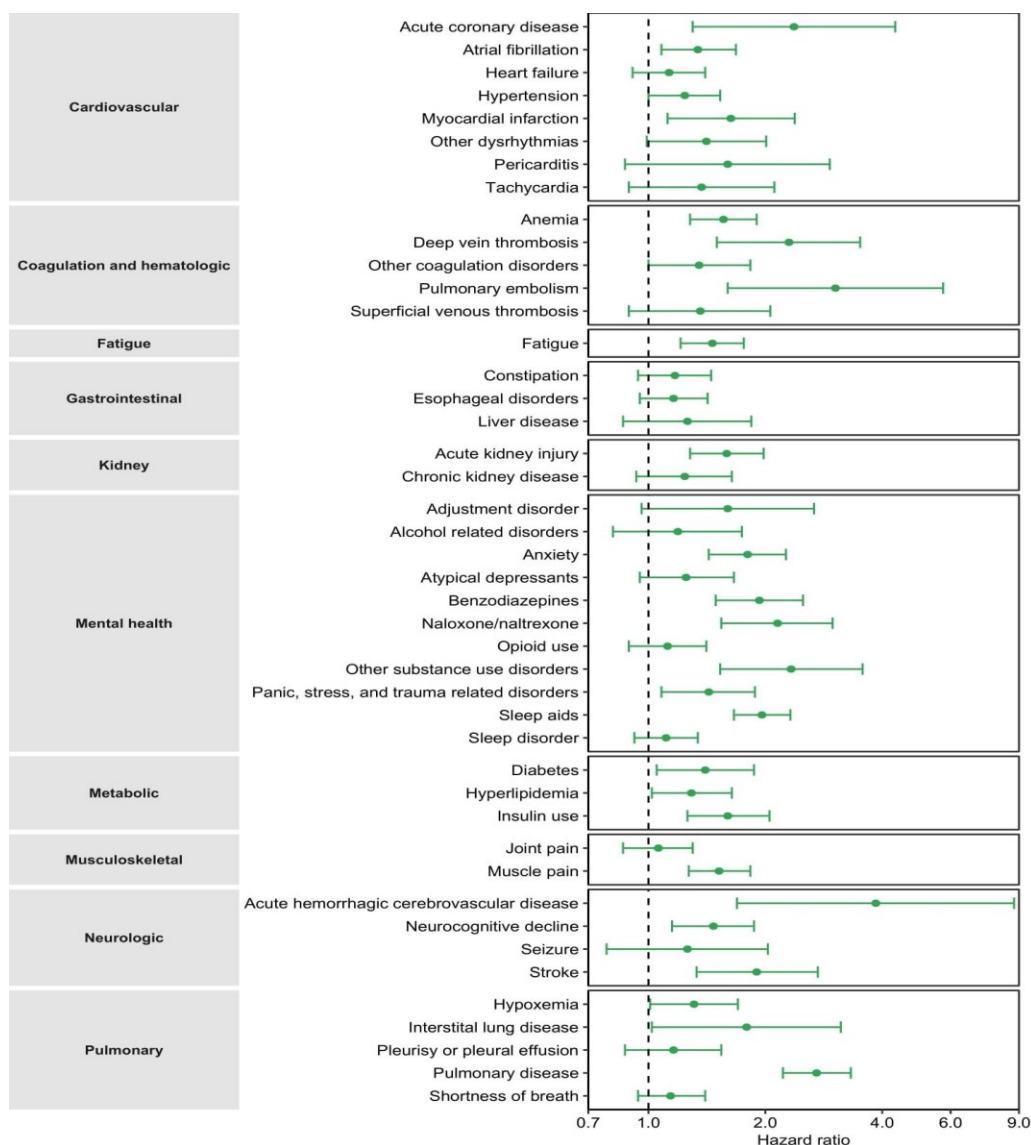


ภาพประกอบเสริมที่ 5: ผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean differences) ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในระหว่างระยะเฉียบพลันของโรค กับผู้ที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ก่อนและหลังการถ่วงน้ำหนัก จำแนกตามระบบอวัยวะ.

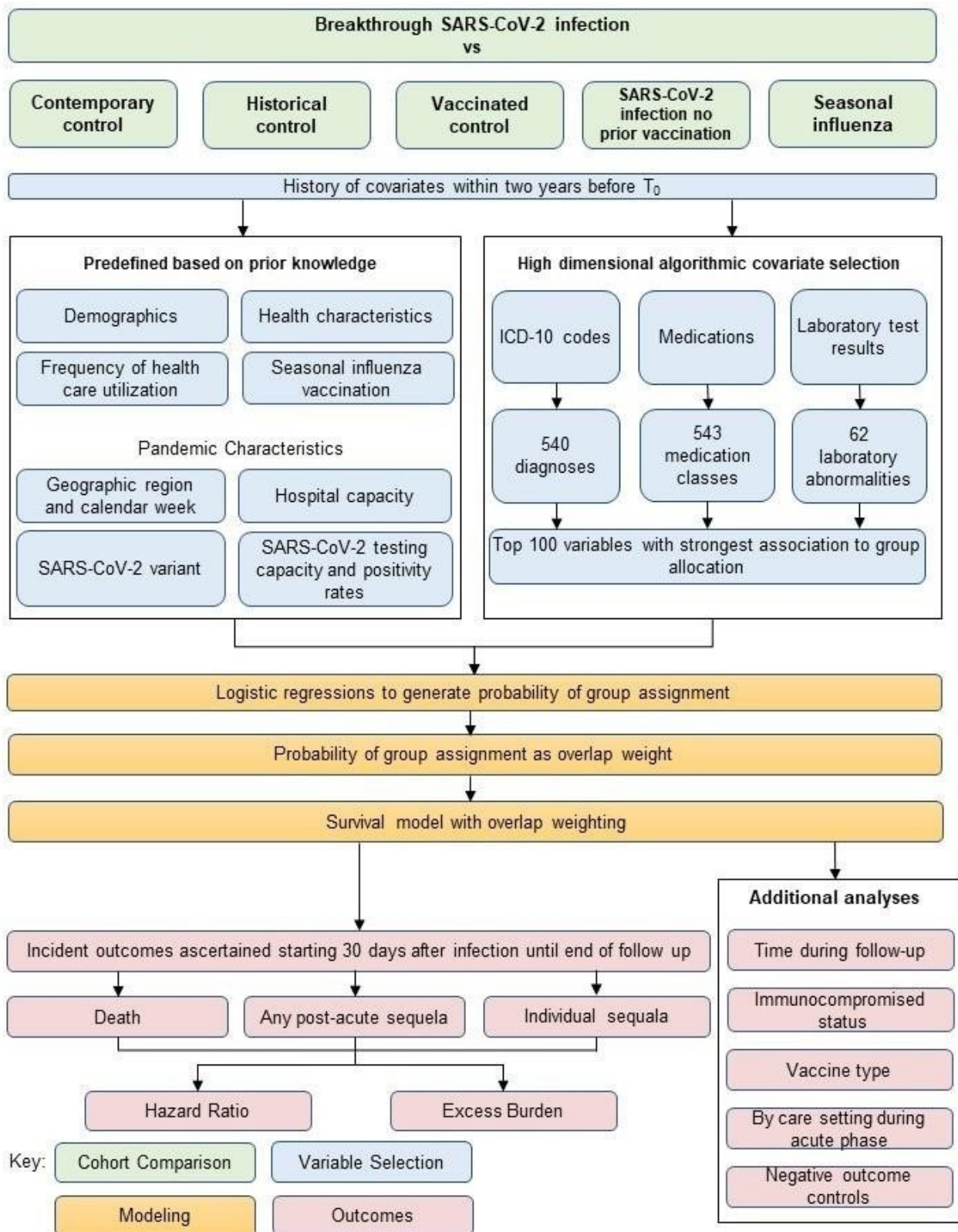


ภาพประกอบเสริมที่ 6: ความเสี่ยงของผลสืบเนื่องระยะยาวหลังจากการติดเชื้อไวรัส ระยะเวลาเฉียบพลัน ในผู้ที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในระหว่างระยะเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (BTI) เปรียบเทียบกับผู้ที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล.

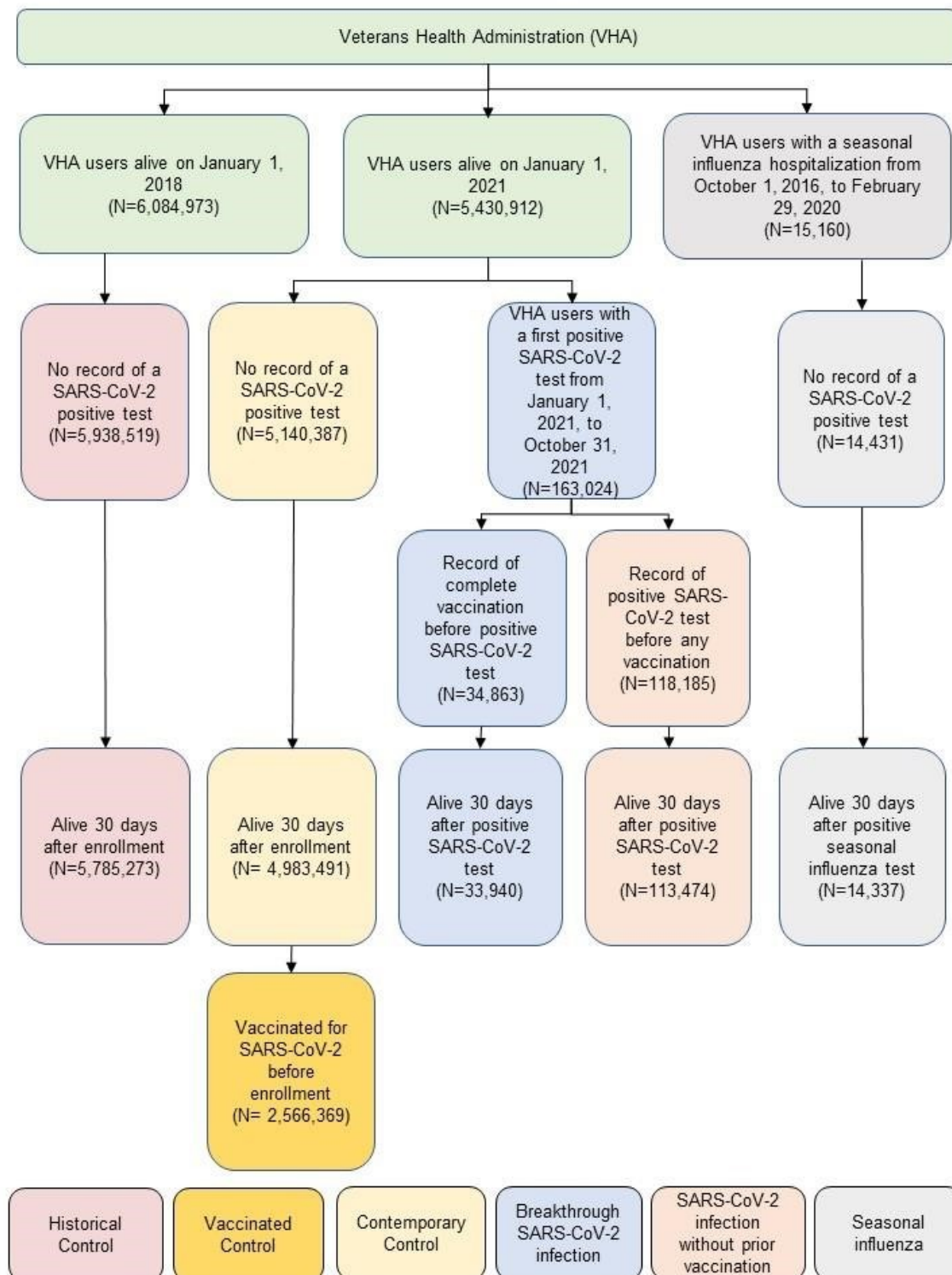
ผลลัพธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (incident outcomes) ได้รับการประเมินหลังจากมีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นบวกผ่านไป 30 วันจนถึงสิ้นสุดการติดตาม. ผลที่ได้เปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ที่เข้ารับการักษาตัวในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 หลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว (n = 3,667) กับกลุ่มผู้ที่เข้ารับการักษาตัวในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (n = 14,337). อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (hazard ratios) ที่ปรับแล้ว (แสดงเป็นจุด) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (error bars) ได้รับการแสดง. ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในผู้เข้าร่วมจำนวนต่ำกว่า 10 คนในกลุ่มไม่ได้ถูกรวมเข้าไว้



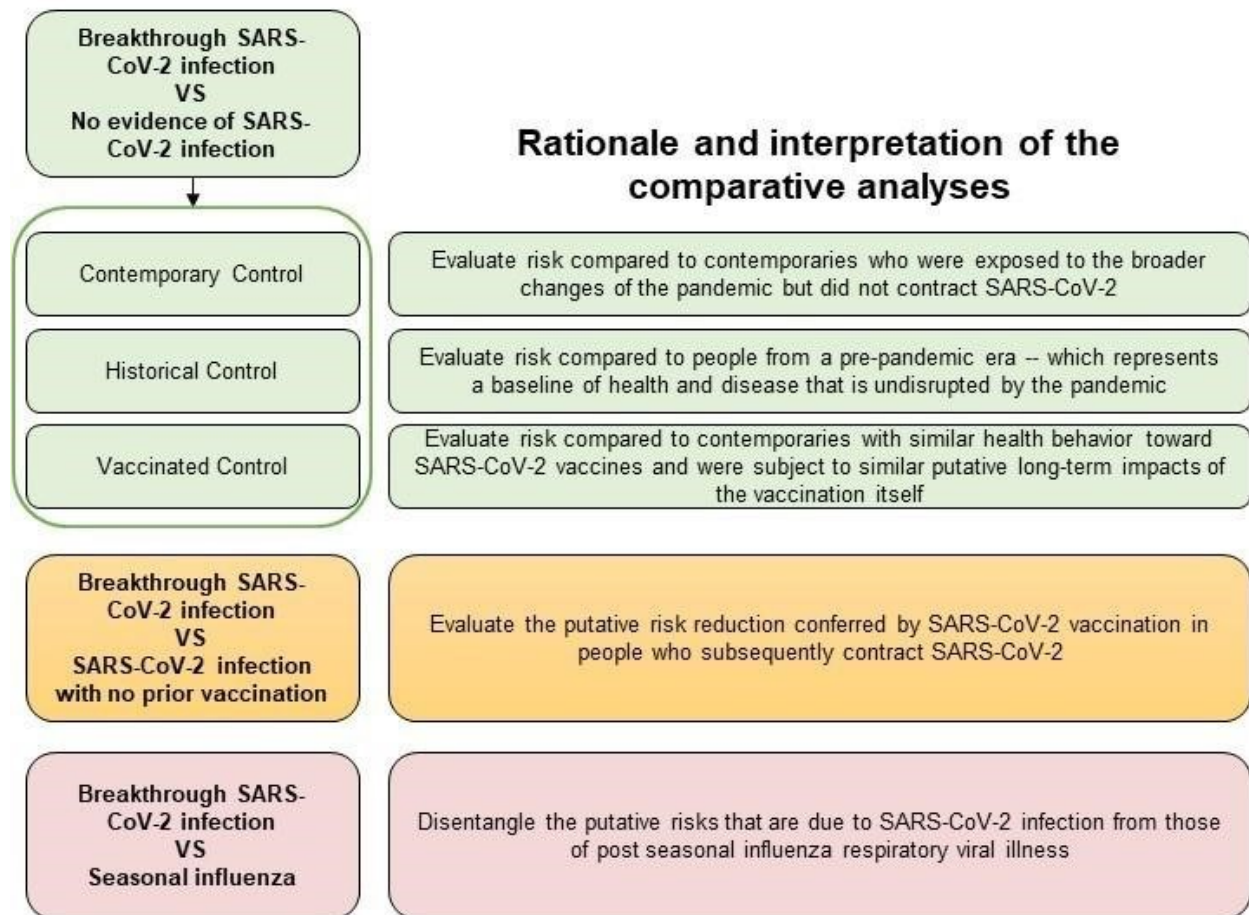
ภาพประกอบเสริมที่ 7: ผังงานการวิเคราะห์



ภาพประกอบเสริมที่ 8: ผังงานกลุ่มผู้เข้าร่วม



ภาพประกอบเสริมที่ 9: หลักการและเหตุผลและการแปลความหมายของการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบ



หมายเหตุผู้แปล: ในต้นฉบับของบทความนี้ยังมีตารางเสริมอยู่อีกจำนวน 26 ตาราง (Supplementary Data Tables 1-26) ซึ่งเป็น Excel Files โดยสามารถเข้าไปดูได้ตามลิงค์ข้างล่างนี้

[Supplementary Data 1](#)