

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

SARS-CoV-2 Omicron Variant is as Deadly as Previous Waves After Adjusting for Vaccinations, Demographics, and Comorbidities

<https://www.researchsquare.com/article/rs-1601788/v1>

## เชื้อไวรัสโควิด-19 สายพันธุ์โอไมครอนอันตรายถึงชีวิตไม่แตกต่างจาก สายพันธุ์ที่แพร่ระบาดในระลอกก่อนหน้านี้เมื่อปรับค่าจากปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การฉีดวัคซีน ข้อมูลประชากรศาสตร์และโรคที่เกิดร่วมแล้ว

ซัคคารี สเตรสเซอร์ (zstrasser@mgh.harvard.edu )

โรงพยาบาลแมสซาชูเซตส์ <https://orcid.org/0000-0002-4846-6059>

อนุชาร์ เฮเคนด์

มหาวิทยาลัยมินเนอรัว

ฌอน เมอร์ฟี

โรงพยาบาลแมสซาชูเซตส์ <https://orcid.org/0000-0002-1905-8806>

โฮสเซน เอสตีร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด <https://orcid.org/0000-0002-0204-8978>

ข้อมูลเบื้องต้น

คำสำคัญ:

วันที่เผยแพร่: 2 พฤษภาคม 2022

รหัสทรัพยากรสารสนเทศดิจิทัล: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1601788/v1>

ใบอนุญาตใช้งาน: ผลงานนี้ได้รับการคุ้มครองตามใบอนุญาตใช้งานสากลของ Creative Commons Attribution 4.0

อ่านใบอนุญาตฉบับเต็ม

**เชื้อไวรัสโควิด-19** สายพันธุ์โอไมครอนอันตรายถึงชีวิตไม่แตกต่างจากสายพันธุ์ที่แพร่ระบาดในระลอกก่อนหน้าเมื่อปรับค่าจากปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การฉีดวัคซีน ข้อมูลประชากรศาสตร์และโรคที่เกิดร่วมแล้ว

ซัคคารี สเตรสเซอร์ พ.บ., รัช. ม., บร.ม. (1,2), อูซาร์ เฮเวินด์ ค. (3),  
ฌอน เมอร์ฟี พ.บ., ค. (1,2)\*, โยสเซน เอสตริ ค. (1,2)\*

1. โรงพยาบาลเมสซาชูเซตส์ เมืองบอสตัน รัฐแมสซาชูเซตส์
2. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด เมืองบอสตัน รัฐแมสซาชูเซตส์
3. มหาวิทยาลัยมินเนอร่า เมืองซานฟรานซิสโก รัฐแคลิฟอร์เนีย

\* ผู้ประพันธ์ร่วม

จำนวนคำของบทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ): 148

จำนวนคำ: 1,999 (ภาษาอังกฤษ) (บทคัดย่อ เนื้อหาหลัก:1,503; รายการอ้างอิง: 496]

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ซัคคารี สเตรสเซอร์ พ.บ.

ที่อยู่: MGH Laboratory of Computer Science, 50 Staniford Street, Suite 750,  
Boston, MA 02114, USA.

อีเมล: [zstrasser@mgm.harvard.edu](mailto:zstrasser@mgm.harvard.edu)

## บทคัดย่อ

มีรายงานก่อนหน้านี้ว่าสายพันธุ์ B.1.1.529 (โอไมครอน) ของเชื้อไวรัสโควิด-19 หรือ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) นั้นมีอัตราแพร่เชื้อสูงกว่าแต่ความรุนแรงของโรคน้อยกว่าสายพันธุ์อื่น ๆ เราจึงทดสอบสมมติฐานนี้ด้วยการเชื่อมโยงข้อมูลการฉีดวัคซีนระดับรัฐและข้อมูลสุขภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ที่ได้รับการควบคุมคุณภาพจากระบบดูแลสุขภาพขนาดใหญ่ซึ่งครอบคลุมแต่ไม่จำกัดเพียงโรงพยาบาล 13 แห่งในรัฐแมสซาชูเซตส์ ประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับงานวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุมและการถ่วงน้ำหนักเพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงในการต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและการเสียชีวิตของผู้ป่วยโควิดจำนวนกว่า 130,000 คนช่วงการแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ในระลอกต่าง ๆ แม้ว่าอัตราการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตในระลอกอื่นจะสูงกว่าระลอกที่แพร่ระบาดเพราะสายพันธุ์โอไมครอน แต่เราพบว่าเมื่อมีการปรับค่าอัตราดังกล่าวโดยคำนึงถึงปัจจัยรบกวน อาทิ ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ค่าคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson comorbidity index) และสถานะการฉีดวัคซีน (และค่าคงที่ของการให้บริการดูแลสุขภาพ) แล้ว ความเสี่ยงในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิตแทบจะไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างระลอก ผลวิเคราะห์ของเราชี้ให้เห็นว่าโดยเนื้อแท้แล้ว สายพันธุ์โอไมครอนมีความรุนแรงไม่ต่างจากสายพันธุ์ที่ระบาดในระลอกก่อน

## เนื้อหาหลัก

มีรายงานก่อนหน้านี้ว่าสายพันธุ์ B.1.1.529 (โอไมครอน) ของเชื้อไวรัสโควิด-19 หรือ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) มีอัตราแพร่เชื้อสูงกว่าแต่ความรุนแรงของโรคน้อยกว่าสายพันธุ์อื่น ๆ ในหลายพื้นที่ อาทิ แอฟริกาใต้ สกอตแลนด์ อังกฤษและแคนาดา (1-4) แต่การจะเข้าใจถึงความรุนแรงของสายพันธุ์โอไมครอน โดยเนื้อแท้ยังถือเป็นเรื่องท้าทาย (5) เพราะมีปัจจัยรบกวนหลายปัจจัยที่กระทบต่อความรุนแรงของโรคโควิด-19 และปัจจัยรบกวนเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงนับตั้งแต่เริ่มเกิดการระบาด ยกตัวอย่างเช่นการเปิดตัววัคซีนใหม่และการรักษาโรคโควิด-19 แบบใหม่ (6) กลยุทธ์ด้านสาธารณสุข (7) ความผันแปรด้านความเปราะบางต่อโรคที่สามารถแทนค่าได้ด้วยปัจจัยทางประชากรศาสตร์ (8) รวมถึงความแตกต่างด้านการให้บริการสาธารณสุข ณ สถาบันหรือเวลาที่แตกต่างกันด้วย ด้วยเหตุนี้ การเปรียบเทียบสายพันธุ์ต่าง ๆ ของเชื้อไวรัสโควิด-19 โดยมีได้ปรับค่าและควบคุมปัจจัยรบกวนที่เกี่ยวข้องและอาจเปลี่ยนแปลงไปตามเวลาอย่างเพียงพอ ไม่ว่าจะเป็นสถานะการฉีดวัคซีนหรือการให้บริการดูแลสุขภาพอาจส่งผลให้สาธารณสุขและผู้เชี่ยวชาญเข้าใจเรื่องความอันตรายที่แท้จริงของสายพันธุ์โอไมครอนคลาดเคลื่อน รวมถึงนำไปสู่ความไม่ไว้วางใจในหมู่สาธารณสุข และส่งผลให้ผู้เชี่ยวชาญด้านนโยบายเรื่องสุขภาพตัดสินใจใช้ทางเลือกที่ไม่เหมาะสม

เพื่อวัตถุประสงค์ในการลดอคติเกี่ยวกับปัจจัยรบกวนต่าง ๆ สำหรับการเปรียบเทียบความรุนแรงของโอไมครอนกับสายพันธุ์อื่น ๆ เราเลือกใช้วิธีสร้างแบบจำลองเหตุและผลโดยอ้างอิงจากวิธีการถ่วงน้ำหนักแบบ inverse probability of treatment weighting (IPTW) สำหรับข้อมูลที่ได้รับมาจากทะเบียนผู้ฉีดวัคซีนระดับรัฐแมสซาชูเซตส์และข้อมูลประวัติสุขภาพในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ที่ได้รับมาจาก Mass General Brigham (MGB) ทั้งนี้ ข้อมูลดังกล่าวได้รับการจัด

ระเบียบแล้ว ที่สำคัญ การใช้ข้อมูลจากแหล่งดังกล่าวได้รับการยกเว้นให้ใช้งานได้โดยไม่ต้องขอความยินยอมจากเจ้าของข้อมูลตามมติของคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบันของ MGB ทั้งนี้ MGB เป็นระบบดูแลสุขภาพที่ใหญ่ที่สุดระบบหนึ่งของสหรัฐอเมริกา และให้บริการผู้ป่วยราว 1.5 ล้านคนต่อปีในโซนนิวยอร์กแลนด์ การเลือกใช้ข้อมูลจากระบบเดียวที่ครอบคลุมหลายโรงพยาบาลช่วยให้ได้ค่าคงที่ของการใช้บริการดูแลสุขภาพเนื่องจากระบบของโรงพยาบาลในเครือข่าย MGB มีขั้นตอนการทำงานแบบเดียวกัน

ทั้งนี้ การศึกษาแบบสังเกตการณ์มีวิธีควบคุมการรบกวนหลายวิธี อาทิ การถดถอยหลายตัวแปร (multivariable regression) (9) การจัดช่วงชั้น (stratification) (10) และการจับคู่ตามคะแนนความโน้มเอียง (propensity-score matching) (11) โดยการถ่วงน้ำหนักแบบ IPTW ซึ่งจัดอยู่ในหมวดการจับคู่ตามคะแนนความโน้มเอียงกำลังได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายในการประเมินความสัมพันธ์ในเชิงเหตุและผลสำหรับแวดวงการแพทย์ (12) เราเลือกวิธี IPTW เป็นแบบจำลองในการประเมินความรุนแรงของโรคโควิด-19 ด้วยเหตุผลหลายประการ ประการแรก วิธีการจับคู่ตามคะแนนความโน้มเอียงโดยทั่วไปแล้วสามารถสรุปค่าตัวแปรร่วมหลายตัวแปรเป็นค่าเดียวได้ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการศึกษของเราที่มีตัวแปรร่วมเป็นจำนวนมาก ประการที่สอง เมื่อเทียบกับเทคนิคการจับคู่ตามคะแนนความโน้มเอียงอื่น ๆ แล้ว การวิเคราะห์แบบ IPTW จะป้องกันการคัดบุคคลที่ไม่ได้รับการจับคู่ออกซึ่งจะช่วยเสริมประสิทธิภาพของกลุ่มตัวอย่างในเชิงขนาด ประการถัดมา การถ่วงน้ำหนักแบบพหุ (multiple weighting) ตามความหลากหลายของปัจจัยที่เกี่ยวข้อง อาทิ ผู้ที่มีน้ำหนักตัวมากเป็นพิเศษ จะช่วยสะท้อนถึงเหตุของผลการรักษาที่หลากหลายตามบริบทแท้จริง (14)

ข้อมูลจากระบบ MGB เผยว่ามีผู้ป่วยโรคโควิด-19 จำนวนทั้งสิ้น 148,876 รายตามผลการตรวจเช็ดด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอร์ หรือ positive polymerase chain reaction (PCR) ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2020 และ 28 กุมภาพันธ์ 2022 จากจำนวนดังกล่าว มีผู้ป่วยจำนวน 131,174 รายที่เข้าเกณฑ์ของการศึกษาในครั้งนี้ ตารางที่ 1 แสดงผลเชิงประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มตัวอย่างแบ่งตามระลอกการแพร่ระบาดของโควิด ในทุกระลอก จะมีผู้หญิงป่วยเป็นโรคโควิด-19 มากกว่าผู้ชาย (57.8% - 61.5%) นอกจากนี้แล้ว ยังพบว่าผู้ป่วยในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 นั้นมีอายุโดยเฉลี่ยสูงกว่าระลอกอื่น ( $47.4 \pm 21.2$ ) เมื่อเทียบกับการระบาดในระลอกอื่น อีกทั้งยังพบว่าจำนวนผู้ติดเชื้อที่มีไข้คนผิวขาวลดลงในการระบาดสองระลอกหลังหากเทียบกับสองระลอกก่อนหน้า ส่วนค่าคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลตันนั้นอยู่ในระดับเดียวกันสำหรับทุกระลอก กระนั้นก็ตาม ในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 มีผู้ป่วยที่ได้คะแนน 0 น้อยกว่าระลอกอื่น ๆ และมีผู้ป่วยที่ได้คะแนน 4 มากกว่าระลอกอื่น ๆ ตามที่ได้คาดการณ์ไว้ หลังจากเริ่มทยอยฉีดวัคซีนในช่วงฤดูหนาวดังกล่าว อัตราร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนแล้วเปลี่ยนแปลงไปอย่างมากในการระบาดระลอกหลัง ๆ ทั้งนี้ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนแล้วมีน้อยมากในช่วงการระบาดสองระลอกแรก แต่ในการระบาดสองระลอกหลัง อัตราร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนแล้วเพิ่มสูงขึ้น

การเปรียบเทียบเผยให้เห็นว่าจำนวนผู้ป่วยโรคโควิด-19 เพิ่มขึ้นในช่วงฤดูหนาวหากเทียบกับฤดูร้อนและฤดูใบไม้ผลิ ในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 36,682 ราย ในช่วงฤดูใบไม้ผลิของปี 2021 จำนวนผู้ป่วยมีเพียง 10,281 ต่อมา จำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 18,892 ในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์เดลต้า และเพิ่มขึ้นเป็น 65,317 รายในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอน แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยจะเพิ่มมากขึ้นในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอน แต่ความเสี่ยงในการต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลและเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับการระบาดสามระลอกก่อน โดยอัตราผู้ป่วยที่ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอนอยู่ที่ 12.7 % แต่ในระลอกก่อนหน้านี้ อัตราจะอยู่ในช่วง 14.2 % - 15.8% อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบระลอกของสายพันธุ์โอไมครอนกับการระบาดในระลอกอื่น ความเสี่ยงในการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในเชิงสถิติจะต่ำกว่าในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 (อัตราเสี่ยง (OR): 1.24, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.19 - 1.29, ค่า  $p < 0.01$ ) รวมถึงช่วงฤดูใบไม้ผลิของปี 2021 (อัตราเสี่ยง (OR): 1.26, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.19 - 1.33,  $p < 0.01$ ) และช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์เดลต้า (อัตราเสี่ยง (OR): 1.11, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.06 - 1.17, ค่า  $p < 0.01$ ) ในด้านความเสี่ยงของการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ติดเชื้อโควิด-19 นั้น ความเสี่ยงในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอนจะต่ำกว่ามากเมื่อเทียบกับช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 (อัตราเสี่ยง (OR): 1.85, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.57 - 2.18, ค่า  $p < 0.01$ ) ช่วงฤดูใบไม้ผลิปี 2021 (อัตราเสี่ยง (OR): 1.40, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.05 - 1.85, ค่า  $p < 0.01$ ) และช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์เดลต้า (อัตราเสี่ยง (OR): 1.60, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.29 - 1.97, ค่า  $p < 0.01$ ).

กระนั้นก็ตาม ข้อมูลที่ได้รับจากงานวิจัยพบว่าสายพันธุ์โอไมครอนมิได้มีความรุนแรงน้อยกว่าอย่างที่เชื่อและรับรู้กันอยู่ทั่วไปเนื่องจากเมื่อมีการปรับค่าที่เกี่ยวข้องกับตัวแปรบวกรวมแล้วจะพบว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีความเสี่ยงในการต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอนไม่ต่างจากในระลอกอื่น ๆ หลังการปรับค่าจะพบว่าอัตราความเสี่ยงในการต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 ยังต่ำกว่าอัตราความเสี่ยงในช่วงการแพร่ระบาดของโอไมครอนเสียอีก (อัตราเสี่ยง (OR): 0.92, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 0.89 - 0.95 ค่า  $p < 0.005$ ) รวมถึงอัตราความเสี่ยงในการต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอนยังมิได้แตกต่างไปจากอัตราความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในช่วงฤดูใบไม้ผลิของปี 2021 (อัตราเสี่ยง (OR): 1.10, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 0.99 - 1.21 ค่า  $p = 0.06$ ) หรือช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์เดลต้า (อัตราเสี่ยง (OR): 1.00, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 0.99 - 1.01 ค่า  $p = 0.67$ ) แต่อย่างไรก็ตาม นอกจากนี้อัตราความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอนเองยังใกล้เคียงอย่างมากกับอัตราในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 (อัตราเสี่ยง (OR): 1.00, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.00 - 1.01, ค่า  $p = 0.4$ ) รวมถึงช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์เดลต้าด้วย (อัตราเสี่ยง (OR): 1.00, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.00 - 1.01, ค่า  $p = 0.08$ ) แม้ว่าเมื่อเทียบกับช่วงฤดูใบไม้ผลิของปี 2021 อัตราการเสียชีวิตดูเหมือนจะลดลงอย่างมี

นัยสำคัญในเชิงสถิติในช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอน แต่หากมีการปรับค่าแล้ว อัตราความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตนั้นเกือบจะเท่ากันทีเดียว (อัตราเสี่ยง (OR): 1.00, 95% ช่วงความเชื่อมั่น (CI): 1.00 - 1.01 ค่า  $p = 0.01$ )

ผลวิจัยของเราชี้ให้เห็นว่าหากนำปัจจัยรบกวนมาร่วมพิจารณาด้วยแล้ว สายพันธุ์โอไมครอนมีอันตรายถึงชีวิตไม่แตกต่างจากสายพันธุ์อื่นที่ก่อให้เกิดการแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ในระลอกก่อนหน้านี้ ถึงแม้ความเสี่ยงที่จะต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้มีรูปแบบเหมือนกันนัก แต่ดูเหมือนว่าช่วงการแพร่ระบาดของสายพันธุ์โอไมครอนมีความเสี่ยงที่จะต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลสูงกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับการแพร่ระบาดในช่วงฤดูหนาวที่เริ่มต้นตอนปลายปี 2020 และต่อเนื่องมาถึงต้นปี 2021 และน้อยกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับการแพร่ระบาดในช่วงฤดูใบไม้ผลิปี 2021 โดยพบการเปลี่ยนแปลงในการกระจายตัวของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ระหว่างระลอกระบาดในด้านเพศ อายุ เชื้อชาติ และโรคที่เกิดร่วมของผู้ป่วย ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนถูกระบุว่ามีผลกระทบต่อระดับความรุนแรงของโรคโควิด-19 ที่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วย (15-17) มาก่อนหน้านี้แล้ว อีกทั้งยังพบว่าเมื่อมีการปรับค่าจากความเปลี่ยนแปลงนี้แล้ว จะพบว่านัยสำคัญของความรุนแรงของโรคนั้นลดลง ตัวแปรร่วมอย่างการฉีดวัคซีนเปลี่ยนแปลงมากที่สุดระหว่างระลอกต่าง ๆ งานศึกษาก่อนหน้านี้ชี้ชัดว่าวัคซีนช่วยป้องกันผู้ได้รับวัคซีนจากสายพันธุ์โอไมครอนได้ (18-20) อย่างไรก็ตาม แม้การศึกษาแบบจับคู่ตัวอย่างจากกลุ่มควบคุมหลายชิ้นจะชี้ว่ามีสายพันธุ์โอไมครอนก่อให้เกิดอาการที่รุนแรงน้อยกว่า แต่การศึกษาดังกล่าวมักมีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กและผู้ป่วยหลายรายในกลุ่มตัวอย่างยังถูกตัดออกเมื่อการศึกษาเข้าสู่ขั้นตอนของการวิจัยด้วย (4) งานวิจัยของเราจึงเลือกนำสถานะการฉีดวัคซีน ปัจจัยทางประชากรศาสตร์และประวัติการใช้บริการดูแลสุขภาพ รวมถึงวิธีการจับคู่แบบ IPTW มาใช้ ผลวิจัยของเราสรุปได้ว่าสายพันธุ์ต่าง ๆ ของเชื้อไวรัสโควิด-19 มีความรุนแรงเหมือนกัน

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ สถานะการฉีดวัคซีนนั้นใช้ข้อมูลจากทะเบียนผู้ฉีดวัคซีนระดับรัฐ แมสหราชอาณาจักรซึ่งอาจทำให้เราประเมินจำนวนผู้ฉีดวัคซีนแล้วต่ำกว่าจริงและประเมินตัวเลขผู้ที่ยังไม่ฉีดวัคซีนสูงกว่าจริงในช่วงการระบาดระลอกหลัง ๆ นอกจากนี้แล้ว เรายังนับจำนวนผู้ป่วยโรคโควิด-19 จากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันติดเชื้อด้วยวิธี PCR เท่านั้นซึ่งมีแนวโน้มจะทำให้จำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยต่ำกว่าจริงเพราะยังมิได้ครอบคลุมถึงผู้ป่วยที่เลือกใช้วิธีตรวจแบบเร่งด่วนที่บ้าน รับการตรวจจากผู้ให้บริการที่มีได้อยู่ในเครือข่าย MGB หรือไม่ยอมตรวจ โดยข้อจำกัดในการวิจัยเหล่านี้น่าจะมีอยู่ในงานศึกษาอื่นที่จัดทำในทุกระลอกเช่นกัน นอกจากนี้แล้ว งานวิจัยของเรายังมีข้อจำกัดอีกประการหนึ่งคือเรานับว่าการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 ช่วงเดือนธันวาคม 2564 - กุมภาพันธ์ 2565 เป็นการติดเชื้อเพราะสายพันธุ์โอไมครอนทั้งหมด อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าโอไมครอนจะเป็นสายพันธุ์หลักที่ก่อให้เกิดการระบาดในช่วงเวลาดังกล่าว แต่มีแนวโน้มว่าอาจมีผู้ติดเชื้อด้วยสายพันธุ์อื่นด้วยเช่นกัน

การวัดความรุนแรงของสายพันธุ์ใหม่ถือเป็นเรื่องท้าทายเนื่องจากมีหลากหลายปัจจัยรบกวนและปัจจัยเหล่านี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงมาโดยตลอดนับตั้งแต่เกิดโรคระบาดโควิด-19 กระนั้นก็ตาม ถือเป็นเรื่องสำคัญที่จะเน้นย้ำให้ทราบกันว่า ความเสี่ยงที่ต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลและความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตในช่วงแพร่ระบาดโดยสายพันธุ์โอไมครอน

แตกต่างอย่างมากกับความเสี่ยงในโลกอื่นเฉพาะก่อนการปรับค่า เมื่อปรับค่าแล้ว ความแตกต่างนั้นจะลดลง ทั้งนี้เพื่อช่วยให้เข้าใจกันว่าสายพันธุ์ต่าง ๆ ของไวรัสโควิด-19 ล้วนเป็นอันตรายทั้งสิ้น

### **คำประกาศเพื่อทราบ**

งานวิจัยนี้มิได้รับการสนับสนุนด้านเงินทุนหรือการสนับสนุนในรูปแบบอื่นใดที่ใกล้เคียงกัน

### **ผลงานของผู้ประพันธ์**

ผู้ประพันธ์ทั้งหมดมีส่วนร่วมในการออกแบบงานวิจัย และโฮสเซน เอสตีร์รับผิดชอบการดึงข้อมูลก่อนที่เขาและซัคคารี สเตรสเซอร์จะจัดระเบียบและวิเคราะห์ข้อมูลภายใต้คำแนะนำของอนุชาร์ เฮเดวันด์ นอกจากนี้แล้ว สเตรสเซอร์ยังเป็นผู้เขียนงานวิจัยฉบับร่างเพื่อให้ผู้ประพันธ์ทุกท่านได้ตรวจสอบเนื้อหาสำคัญและอนุมัติ ผู้ประพันธ์ร่วมขอรับรองว่ารายชื่อผู้ประพันธ์ที่ปรากฏอยู่ในงานวิจัยสอดคล้องตามเกณฑ์ผู้ประพันธ์และไม่มีผู้ประพันธ์อื่นใดถูกเว้นไม่เอ่ยชื่อถึง

### **ถ้อยแถลงเรื่องความขัดแย้งทางผลประโยชน์**

ผู้ประพันธ์ขอประกาศว่าไม่มีความขัดแย้งทางผลประโยชน์ใด ๆ ทั้งสิ้นในการทำวิจัยครั้งนี้

**ตารางที่ 1: ข้อมูลเชิงประชากรศาสตร์และสถานะทางสุขภาพจากการแพร่ระบาดของโรคโควิด-14 ทั้งสี่ระลอก**

		ธ.ค. 2020 - ก.พ. 2021 (ฤดูหนาวคาบเกี่ยวปี 2020 – 2021) (จำนวนผู้ป่วย = 36,682)	มี.ค. 2021 - มิ.ย. 2021 (ฤดูใบไม้ผลิ 2021) (จำนวนผู้ป่วย = 10,281)	ก.ค. 2021 - พ.ย. 2021 (เดลต้า) (จำนวนผู้ป่วย = 18,894)	ธ.ค. 2021 - ก.พ. 2022 (โอไมครอน) (จำนวนผู้ป่วย = 65,317)
เพศหญิง (%)		58.3	58.1	57.8	61.5
อายุ (ปี)		47.4 ± 21.2	41.2 ± 21.1	43.2 ± 22.2	41.1 ± 21.6
เชื้อชาติที่มีชนผิวดำ (%)		28.1	29.0	20.4	26.6
ค่าคะแนน ดัชนีโรคร่วม ชาร์ลสัน	0 (%)	58.3	64.5	63.3	63.4
	1-3 (%)	32.1	27.9	29.2	29.0
	>4 (%)	9.7	7.6	7.5	7.60
สถานะการ ฉีดวัคซีน	ไม่ได้ฉีด วัคซีน (%)	99.9	96.1	70.1	38.2
	ฉีดแล้ว แต่ยัง ไม่ครบถ้วน (%)	0.1	1.1	1.9	2.9
	ฉีดครบแล้ว (%)	-	2.8	26.1	33.3
	ฉีดครบและ ได้รับการฉีด กระตุ้นแล้ว (%)	-	-	1.8	25.6



**ตารางที่ 2: ความรุนแรงในการระบาดของโรคโควิด-14 ทั้งสี่ระลอก**

	จำนวนผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่ เข้ารักษาตัวใน โรงพยาบาล	อัตราความ เสี่ยง (95% ช่วงความ เชื่อมั่น)	อัตราความ เสี่ยงหลังปรับ ค่า (95% ช่วงความ เชื่อมั่น)	จำนวน ผู้เสียชีวิต.(%)	อัตราความ เสี่ยง (95% ช่วงความ เชื่อมั่น)	อัตราความ เสี่ยงหลังปรับ ค่า (95% ช่วงความ เชื่อมั่น)
ธ.ค. 2020 - ก.พ. 2021 (ฤดูหนาวคาบ เกี่ยวปี 2020 – 2021)	36,682	5,732 (15.6)	1.24 (1.19 - 1.29)	0.92 (0.88 - 0.96)	303 (0.83)	1.85 (1.57 - 2.18)	1.00 (.99 - 1.00)
มี.ค. 2021 - มิ.ย. 2021 (ฤดูใบไม้ผลิ 2021)	10,281	1,622 (15.8)	1.26 (1.19 - 1.33)	1.09 (0.99 - 1.21)	64 (0.62)	1.40 (1.05 - 1.85)	1.01(1.00 - 1.01)
ก.ค. 2021 - พ.ย. 2021 (เดดคั)	18,894	2,683 (14.2)	1.11 (1.06 - 1.17)	1.00 (0.99 - 1.01)	134 (0.71)	1.60 (1.29 - 1.97)	1.01 (0.99 - 1.02)
ธ.ค. 2021 - ก.พ. 2022 (โอไมครอน)	65,317	8,322 (12.7)	-	-	313 (0.48)	-	-

๑.อยู่ในโรงพยาบาล เสียชีวิตในช่วง 30 วันของการรักษาตัว

๒. เมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์โอไมครอน [95% ช่วงความเชื่อมั่น]

๓. การปรับค่าในที่นี้หมายถึงการให้น้ำหนักตัวแปรร่วมเพื่อปรับลดอคติเกี่ยวกับปัจจัยรบกวนให้เกิดสมดุลย์ รวมถึงใช้แบบจำลองเพื่อควบคุมตัวแปรร่วมด้วย

## รายการอ้างอิง

1. Wolter, N. et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 399, 437–446 (2022).
2. Sheikh, A., Kerr, S., Woolhouse, M., McMenamin, J. & Robertson, C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland. (2021).
3. Ferguson, N., Ghani, A., Hinsley, W., Volz, E. & On behalf of the Imperial College COVID-19 Response Team. Report 50: Hospitalisation risk for Omicron cases in England. (2021) doi:10.25561/93035.
4. Ulloa, A. C., Buchan, S. A., Daneman, N. & Brown, K. A. Estimates of SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada. *JAMA* 327, 1286–1288 (2022).
5. Bhattacharyya, R. P. & Hanage, W. P. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARSCoV-2 Omicron Variant. *N. Engl. J. Med.* **386**, e14 (2022).
6. Rosenberg, E. S. et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. *N. Engl. J. Med.* **386**, 116–127 (2022).
7. Banholzer, N. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on the number of new infections with COVID-19 during the first epidemic wave. *PLoS One* **16**, e0252827 (2021).
8. Venkatesan, P. The changing demographics of COVID-19. *Lancet Respir Med* **8**, e95 (2020).
9. Alexopoulos, E. C. Introduction to multivariate regression analysis. *Hippokratia* **14**, 23–28 (2010).
10. Zhang, Z., Zhang, H. & Khanal, M. K. Development of scoring system for risk stratification in clinical medicine: a step-by-step tutorial. *Ann Transl Med* **5**, 436 (2017).
11. Austin, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav. Res.* **46**, 399–424 (2011).
12. Chesnaye, N. C. et al. An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. *Clin. Kidney J.* **15**, 14–20 (2022).
13. Stuart, E. A. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat. Sci.* **25**, 1–21 (2010).
14. Li, F., Morgan, K. L. & Zaslavsky, A. M. Balancing Covariates via Propensity Score Weighting. *Journal of the American Statistical Association* vol. 113 390–400 (2018).
15. Spagnolo, P. A., Manson, J. E. & Joffe, H. Sex and Gender Differences in Health: What the COVID-19 Pandemic Can Teach Us. *Ann. Intern. Med.* **173**, 385–386 (2020).
16. Estiri, H. et al. Predicting COVID-19 mortality with electronic medical records. *NPJ Digit Med* **4**, 15 (2021).
17. Raharja, A., Tamara, A. & Kok, L. T. Association Between Ethnicity and Severe COVID-19 Disease: a systematic Review and Meta-analysis. *J Racial Ethn Health Disparities* **8**, 1563–1572 (2021).

18. Abu-Raddad, L. J. *et al.* Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N. Engl. J. Med.* (2022) doi:10.1056/NEJMoa2200797.
19. Collie, S., Champion, J., Moultrie, H., Bekker, L.-G. & Gray, G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N. Engl. J. Med.* **386**, 494–496 (2022).
20. Chandrashekar, A. *et al.* Vaccine protection against the SARS-CoV-2 Omicron variant in macaques. *Cell* (2022) doi:10.1016/j.cell.2022.03.024.

## ระเบียบวิธีวิจัย

### กลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลทางคลินิกของงานวิจัยชิ้นนี้มาจากผู้ป่วยที่อยู่ในเครือข่าย MGB และข้อมูลการฉีดวัคซีนนำมาจากทะเบียนผู้ฉีดวัคซีนระดับรัฐแมสซาชูเซตส์ โดยประชากรในโซนตะวันออกเฉียงเหนือของอเมริกา (โซนนิวอิงแลนด์) มีความหลากหลายขณะที่ MGB เป็นระบบดูแลสุขภาพที่ใหญ่ที่สุดระบบหนึ่งของสหรัฐอเมริกาและให้บริการผู้ป่วยราว 1.5 ล้านคนต่อปีในโซนนิวอิงแลนด์

### รูปแบบการวิจัย

คณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบัน MGB อนุมัติให้ทำงานวิจัยชิ้นนี้ได้ภายใต้ระเบียบเลขที่ # 2020P001063 และยกเว้นข้อบังคับการใช้ข้อมูลโดยขอความยินยอมจากเจ้าของข้อมูลให้แก่งานวิจัยนี้เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง

### เกณฑ์การรวมเข้า / ตัดออกจากกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยของเราครอบคลุมผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อไวรัสโควิด-19 ด้วยวิธี PCR ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2020 – 28 กุมภาพันธ์ 2022 ไม่ว่าจะเป็นการตรวจที่ใดก็ตามในเครือข่าย MGB นอกจากนี้แล้ว เรายังเพิ่มความน่าจะเป็นที่งานวิจัยของเราจะได้รับข้อมูลอย่างเพียงพอเกี่ยวกับตัวผู้ป่วยเพื่อการคำนวณประสิทธิผลร่วมและวัดผลกระทบที่เกิดขึ้นเมื่อพวกเขาได้รับการรักษาพยาบาลจากเครือข่าย MGB ในภายหลังด้วยการกำหนดให้ผู้ป่วยที่จะเป็นกลุ่มตัวอย่างมีประวัติได้รับการวินิจฉัยอย่างน้อย 2 ครั้งจากเครือข่ายในช่วง 3 ปีก่อนหน้าที่จะติดเชื้อไวรัสโควิด-19 และการวินิจฉัยดังกล่าวต้องมีระยะห่างจากกันไม่น้อยกว่า 6 เดือน โดยจะมีการนำข้อมูลการฉีดวัคซีนมาพิจารณาด้วยในภายหลัง

### โครงสร้างทางวิศวกรรม

เราทำตารางตัวแปรร่วมสำหรับผู้ป่วยทุกคนและคำนวณค่าคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันในโปรแกรม R ตามรหัสการแบ่งประเภทโรคร้าย ฉบับ 10 (ICD-10) ซึ่งโปรแกรม Rpackage สำหรับ “โรคที่เกิดร่วม” จะช่วยคำนวณคะแนนชาร์ลสันสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ในส่วนของสถานะการฉีดวัคซีน งานวิจัยจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ “ผู้ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน” “ผู้ที่ฉีดวัคซีนเข็มแรกเข็มเดียว” (โมเดอร์นา หรือไฟเซอร์ ไบโอเอนเทค) “ผู้ที่ฉีดวัคซีนครบถ้วนแล้ว” (เข็มสองของโมเดอร์นา หรือไฟเซอร์ ไบโอเอนเทค) หรือ “ผู้ที่ฉีดวัคซีนครบถ้วนและได้รับเข็มกระตุ้นแล้ว” (หมายถึง เข็มกระตุ้นจากวัคซีนยี่ห้อใดก็ได้) ในส่วนของเชื้อชาตินั้น มีการแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม คือ “คนผิวขาว” “คนผิวดำหรือชาวอเมริกาเชื้อสายแอฟริกัน” “คนเอเชีย” และ “อื่น ๆ / ไม่ทราบ”

### วิธีทำแบบจำลอง

เนื่องจากสายพันธุ์โอไมครอนเป็นสายพันธุ์หลักในการแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ทางโซนตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศสหรัฐอเมริกาในระหว่างเดือนธันวาคม ปี 2021 และกุมภาพันธ์ 2022 เราจึงนับว่าผู้ติดเชื้อไวรัสโควิด-19 ในช่วงเวลาดังกล่าวเป็นผู้ติดเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน จากนั้น ถึงมีการคำนวณความเสี่ยงในการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (การเข้าโรงพยาบาลเพราะการติดเชื้อไวรัสโควิด-19) และความเสี่ยงที่จะเสียชีวิต (ในระหว่างรักษาตัวใน

โรงพยาบาลเพราะการติดเชื้อไวรัสโควิด-19) ขึ้นต่อไปคือใช้แบบทดสอบฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) ที่ระดับช่วงความเชื่อมั่น 95% เพื่อกำหนดความเสี่ยงที่จะต้องเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลและความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคโควิดในระลอกอื่นเมื่อเทียบกับระลอกของสายพันธุ์โอไมครอน โดยจัดให้มีนัยสำคัญทางสถิติ (two-sided P value) ในระดับต่ำกว่า 0.05 สำหรับทุกการวิเคราะห์ก่อนจะลดอคติที่เกิดจากปัจจัยรบกวนด้วยการแบ่งประเภทผู้ป่วยตามเกณฑ์อายุ ค่าคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน สถานะการฉีดวัคซีน ชนชาติ/เชื้อชาติ และเพศ จากนั้น จึงเริ่มประเมินค่าถ่วงน้ำหนักสำหรับปัจจัยรบกวน (ด้วยวิธีถ่วงน้ำหนักแบบ inverse probability ตามคะแนนความโน้มเอียง) ผล (ใช้แบบจำลองเชิงเส้นทั่วไปถ่วงน้ำหนักด้วยผลสำรวจ) และช่วงความเชื่อมั่นที่สัมพันธ์กัน (ใช้ภาวะน่าจะเป็นแบบโปรไฟล์) ทั้งนี้ การสังเกตทั้งหมดได้รับการถ่วงน้ำหนักตามความเป็นไปได้ที่ประเมินไว้ (ยกตัวอย่างเช่น สำหรับ 4 สายพันธุ์ของไวรัสโควิด-19) โดยขั้นตอนทั้งหมดเป็นวิธีการถ่วงน้ำหนักแบบ inverse probability of treatment weighting (IPTW) และการถ่วงน้ำหนักดังกล่าวจะช่วยปรับเพิ่มสมดุลของกลุ่มตัวอย่างท่ามกลางตัวแปรร่วมหลายประการเพื่อการปรับค่าอัตราความเสี่ยง โปรแกรมคำนวณสำหรับทำแบบจำลองและวิเคราะห์ข้อมูล คือ โปรแกรม R รุ่น 3.6.3

#### **ซอฟต์แวร์และรหัส**

งานวิจัยนี้ใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติ R รุ่น 3.6.3 (R Foundation) ในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยอ้างอิงรหัสวิเคราะห์จาก [https://github.com/ZackS13/omicron\\_severity.git](https://github.com/ZackS13/omicron_severity.git)

#### **ข้อมูลที่ได้**

ข้อมูลจากงานวิจัยได้รับมาจากคลังข้อมูลโควิดภายในเครือข่าย MGB เราอาจแบ่งปันข้อมูลระดับผู้ป่วยให้แก่ผู้อื่นได้เนื่องจากกฎระเบียบด้านความเป็นส่วนตัว รวมถึงนโยบายของ MGB และคำอนุญาตให้ใช้ข้อมูลเพื่อการวิจัยของคณะกรรมการพิจารณาการวิจัยประจำสถาบัน MGB