

การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของวัคซีนโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ  
ไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2564  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 vaccines (COVID-19 vaccines) in  
interstitial lung disease (ILD) patients with immunosuppressive therapy



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและความปลอดภัย  
ของวัคซีนโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับ  
การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

โดย

น.ส.ศศิพัทธ์ นิธิวรรณท์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

นายแพทย์อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(นายแพทย์อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ชูศักดิ์ ลิ้มทัย)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นัฐพล ฤทธิ์ทยมัย)

ศศิพัทธ์ นธิวรรณันท์ : การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของ  
วัคซีนโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน. (Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 vaccines (COVID-19 vaccines) in interstitial lung disease (ILD) patients with immunosuppressive therapy) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อาจารย์ นายแพทย์อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา

ที่มาของการศึกษา: วัคซีนโควิด-19 มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 และการเกิดภาวะปอดอักเสบรุนแรง ปัจจุบันข้อมูลการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 ชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดียังมีไม่มาก

วิธีการศึกษา: ตรวจสอบระดับแอนติบอดีและภูมิคุ้มกันแบบฟังก์ชันในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันในรพ.จุฬาลงกรณ์ ศึกษาผลข้างเคียง การดำเนินโรครวมถึงการติดเชื้อโควิด-19 ภายหลังได้รับวัคซีน ChAdOx1 ครบ 2 เข็ม

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 44 ราย อายุเฉลี่ย 63.8 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่เกี่ยวข้องกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาดเฉลี่ย 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน หลังได้รับวัคซีน ChAdOx1 ครบ ที่ 4 สัปดาห์ผู้ป่วย 86% ตรวจพบแอนติบอดี (anti-S IgG) ต่อเชื้อโควิด-19 ที่ 12 สัปดาห์ผู้ป่วย 60.7% มีการตอบสนองแบบฟังก์ชันต่อเชื้อโควิด-19 ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับยากดภูมิคุ้มกันตามคำแนะนำของสมาคมโรคมะเร็งมี การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับยา ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการไข้ ผู้ป่วย 3 รายเกิดการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอแอลดี ผู้ป่วย 1 รายติดเชื้อโควิด-19

สรุปผลการศึกษา: วัคซีน ChAdOx1 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันได้ และมีความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6370103330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: interstitial lung disease, ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, immunogenicity, safety, disease flare

Sasipak Nithiworanan : Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 vaccines (COVID-19 vaccines) in interstitial lung disease (ILD) patients with immunosuppressive therapy.  
Advisor: AMORNPUN WONGKARNJANA, M.D.

Background: COVID-19 vaccine can prevent infection and severe pneumonia related to SAR-CoV-2 in general population. Data of immunogenicity, safety and effectiveness of viral vector vaccine in interstitial lung disease (ILD) patients are limited.

Methods: Immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in ILD patients receiving immunosuppressive therapy (IMS) was assessed by measuring anti-spike immunoglobulin (anti-S Ig) and T-cell response against SAR-CoV-2. Demographic data, side effects, clinical course and incidence of COVID-19 infection were collected.

Results: Forty four ILD patients with mean age of 63.8 were recruited. Autoimmune connective tissue diseases were the most common causes of ILD. Most of them received prednisolone with a median dose of 7.5 mg/day. At 4 weeks after completing 2 doses of ChAdOx1 nCoV-19, 86% mounted anti-S Ig. At 12 weeks, 60.7% had T-cell response. No difference in immunogenicity between patients whom were modified IMS according to American College of Rheumatology's suggestion and who were not. Common side effect was fever. Three patients had ILD flare-up and one patient had COVID-19 infection.

Conclusions: ChAdOx1 nCoV-19 vaccine was immunogenic and safe in ILD patients receiving IMS.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2021

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่มีส่วนร่วม ทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์

1. อาจารย์ นายแพทย์อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร อาจารย์ที่ให้คำปรึกษางานวิจัย
3. ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยง ภู่วรรณ อาจารย์ที่ให้คำปรึกษางานวิจัย
4. ดอกเตอร์สุปราณี บุรณประดิษฐ์กุล ผู้เชี่ยวชาญด้านภูมิคุ้มกันวิทยาด้านเซลล์ ศูนย์วิจัย  
พัฒนาวัคซีน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
5. นางสาวนัญรัตน์ ทองมี และนางสาวปรียาพร วิชัยวัฒนา เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการประจำ  
ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
6. เจ้าหน้าที่ และหน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบการหายใจ ภาควิชา  
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7. กองทุนรัชดาภิเษกสมโภชที่ให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการศึกษา
8. อาสาสมัครผู้ร่วมวิจัยทุกท่านที่สละเวลาและให้ความร่วมมือในการศึกษานี้จนสำเร็จ

ศศิพักตร์ นิธิวรรณท์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question).....	2
<u>คำถามหลัก (Primary research question):</u> .....	2
<u>คำถามรอง (Secondary research question):</u> .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective):.....	2
1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis).....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework).....	3
1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	6
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	6
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	21
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	21
3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	22

3.3 จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา.....	23
3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement) .....	24
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	24
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	25
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	26
4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	26
4.2 การตอบสนองทาง Serology .....	29
4.3 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน.....	33
4.4 ผลข้างเคียงของวัคซีน .....	36
4.5 การกำเริบของโรคปอดอักเสบไออนแอลดี (ILD flare).....	36
4.6 การติดเชื้อโควิด-19 .....	37
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	38
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	38
5.2 อภิปรายผลการวิจัย .....	38
5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา.....	41
5.4 ประโยชน์และการนำไปใช้.....	42
บรรณานุกรม.....	44
ประวัติผู้เขียน.....	48



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการเก็บรวบรวมข้อมูลที่ระยะเวลาต่าง ๆ .....	5
ตารางที่ 2 คำแนะนำการให้วัคซีนโควิด 19 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ดัดแปลงจาก(5, 11).....	14
ตารางที่ 3 แสดง correlate of protection (CoP) ของเชื้อโรคชนิดต่าง ๆ คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(15).....	19
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในการศึกษา.....	28
ตารางที่ 5 แสดงชนิดของยากดภูมิคุ้มกันและจำนวนผู้ป่วยได้รับยาแต่ละชนิด.....	29
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอล ดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและกลุ่มควบคุม.....	32
ตารางที่ 7 เปรียบเทียบระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอล ดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและกลุ่มควบคุม โดยจับคู่ให้มีสัดส่วนของอายุและเพศใกล้เคียงกัน.....	33
ตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบอัตราการเกิด seroconversion ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR.....	34
ตารางที่ 9 เปรียบเทียบอัตราการเกิด neutralizing antibody ต่อสายพันธุ์ย่อย Delta และ Omicron variant ในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม .....	35
ตารางที่ 10 แสดงผลข้างเคียงภายหลังจากได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 เข็มที่ 1 และ 236	36
ตารางที่ 11 เปรียบเทียบผลการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิด-19 ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน(18-20) .....	40

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย .....	3
ภาพที่ 2 แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดี มีความเสี่ยงในการติดเชื้อโควิด-19มากกว่าประชากรทั่วไป โดยมี adjusted odd ratio อยู่ที่ 2.02 คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(2).....	9
ภาพที่ 3 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดี มีความเสี่ยงในการติดเชื้อโควิด-19 แบบรุนแรงมากกว่าประชากรทั่วไปคัดลอกจากเอกสารหมายเลข(2) .....	9
ภาพที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบ neutralizing Ab ระหว่าง ผู้ป่วย chronic inflammatory disease (CID) กับ Healthy control (HCo) คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(12).....	15
ภาพที่ 5 Violin plot แสดงระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่างชนิดกัน .....	16
ภาพที่ 6 เปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มประชากรทั่วไป - ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิด bDMARDs และ tsDMARDs - ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิด csDMARDs และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตามลำดับ ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข(15).....	17
ภาพที่ 7 (ซ้ายมือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับแอนติบอดีหลังฉีดวัคซีน Pfizer ในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate ของผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ COVID-19 ตามลำดับ (ขวามือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับแอนติบอดีหลังฉีดวัคซีน Pfizer ในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเดี่ยวรอยด์ของผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ COVID-19 ตามลำดับ ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข(14) .....	18
ภาพที่ 8 แสดงโครงสร้างและส่วนประกอบของไวรัส ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข(17) .....	20
ภาพที่ 9 แสดงการรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาและการดำเนินการศึกษา .....	27
ภาพที่ 10 แสดงระดับ anti-spike Ig ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม .....	30
ภาพที่ 11 แสดงระดับของ anti-spike Ig (U/ml) ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม .....	30

ภาพที่ 12 เปรียบเทียบระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์  
 ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอล  
 ดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและกลุ่มควบคุม (healthy control)..... 31

ภาพที่ 13 (ซ้ายมือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับ anti-spike Ig (U/ml) (median, IQR) ในผู้ป่วยที่  
 ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการ  
 ปรับเปลี่ยนการรักษาที่ 4 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม ..... 34

ภาพที่ 14 แสดงระดับของ T cell response, SFCs/10<sup>6</sup> PBMCs [median (IQR)] ที่ระยะเวลา 12  
 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยน  
 ขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการ  
 รักษา..... 35



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

เนื่องจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (coronavirus disease 2019 or COVID-19; โควิด-19) เป็นโรคอุบัติใหม่ที่ส่งผลกระทบต่อมวลมนุษยชาติทั่วโลก ถึงแม้ว่าผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะมีอาการไม่รุนแรง แต่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรง ได้แก่ ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีโรคเรื้อรังอยู่เดิม หากเกิดการติดเชื้อโควิด-19 ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลายระบบโดยเฉพาะภาวะปอดอักเสบติดเชื้อและกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตหรือการเกิดทุพพลภาพเรื้อรัง เช่น การเกิดพังผืดในปอดทำให้สมรรถภาพปอดลดลงอย่างมาก ผู้รอดชีวิตอาจจำเป็นต้องพึ่งพาออกซิเจนในระยะยาวและมีคุณภาพชีวิตที่แย่ ดังนั้นจึงมีการเร่งค้นหาวิธีการรักษาและควบคุมการระบาด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

ในปัจจุบันวัคซีนป้องกันโควิด-19 มีเทคนิคในการผลิตหลายวิธีด้วยกัน ได้แก่ วัคซีนที่ผลิตจากสารพันธุกรรม (mRNA vaccine) วัคซีนที่ใช้ไวรัสเป็นพาหะ (viral vector vaccine) วัคซีนแบบใช้โปรตีน (protein-based vaccine) และวัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine) แม้ว่าเทคนิคในการผลิตวัคซีนแต่ละชนิดจะแตกต่างกัน แต่วัคซีนทุกชนิดมีหลักการเดียวกันคือ แนะนำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันรู้จักและจดจำเชื้อไวรัส เมื่อร่างกายเกิดการติดเชื้อจริง เม็ดเลือดขาวจะถูกกระตุ้นให้สร้างอิมมูโนโกลบูลินมาต่อต้านการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อไวรัส (humoral immune response) และกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด T cell ให้ทำการกำจัดเชื้อไวรัสและเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส (cellular immune response) ปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้วัคซีนหลัก 2 ชนิด คือ วัคซีนที่ใช้ไวรัสเป็นพาหะ (ChAdOx1 nCoV-19 ผลิตโดยบริษัท AstraZeneca) ทั่วโลกมีการศึกษาผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ในประชากรทั่วไปแต่ละช่วงอายุ ตัวอย่างเช่นการศึกษาระยะที่ 1-3 ในทวีปอเมริกาเหนือที่ศึกษาการตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนที่ผลิตจากสารพันธุกรรม(1) อย่างไรก็ตามการศึกษาในประชากรที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งอาจส่งผลเสียต่อการตอบสนองต่อวัคซีนมีเพียงในผู้ป่วยบางกลุ่มโรค และวัคซีนบางชนิดเท่านั้น ซึ่งยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ต่อวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ซึ่งเป็นชนิดหลักของประเทศไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่มุ่งศึกษาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ที่มีในประเทศไทย

นอกจากการศึกษาการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้วิจัยยังมีความสนใจที่จะศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน และผลของวัคซีนต่อการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอแอลดี เพื่อเป็นข้อมูลอ้างอิงให้เกิดความมั่นใจในการใช้วัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หรืออาจเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจปรับเปลี่ยนการดูแลรักษาผู้ป่วยดังกล่าวในช่วงที่เข้ารับและภายหลังได้รับวัคซีนต่อไป

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

### คำถามหลัก (Primary research question):

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน มีระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19 ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบ ต่างจากประชากรทั่วไปหรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research question):

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน มีระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19 ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบ ต่างจากประชากรทั่วไปหรือไม่

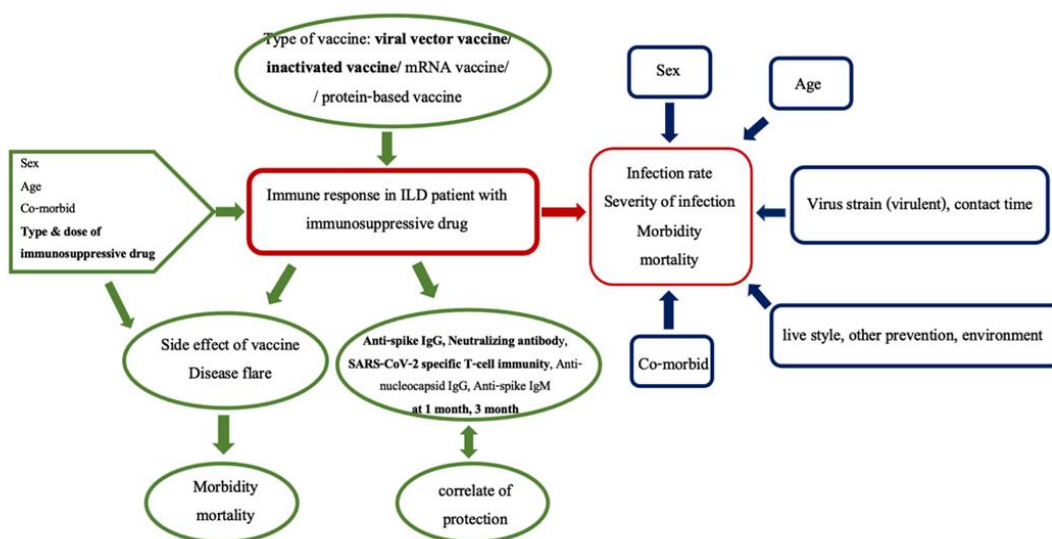
## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective):

1. เพื่อศึกษาว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน มีระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19 ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไปหรือไม่
2. เพื่อศึกษาว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน มีระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19 ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไปหรือไม่
3. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การณ์ของโรคโควิด-19 ของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ในระยะเวลา 3 และ 6 เดือนหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19
4. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ของโรคผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เทียบกับประชากรทั่วไปที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19
5. เพื่อศึกษาการกำเริบของโรคผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ภายในระยะเวลา 3 เดือนหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19

#### 1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยากดภูมิคุ้มกันมีผลต่อการกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย

#### 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

- 1) รวบรวมชื่อผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่คลินิกโรคปอดและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในปอด (ไอแอลดีคลินิก) รพ.จุฬาลงกรณ์ และ รพ.ศิริราชที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ChAdOx1 nCoV-19
- 2) คัดกรองกลุ่มทดลองตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาและเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา
- 3) รวบรวมรายชื่อ และวันกำหนดฉีดวัคซีนแต่ละเข็มของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อนัดแนะผู้เข้าร่วมงานวิจัยมาเจาะตรวจภูมิคุ้มกัน
- 4) กระบวนการขอความยินยอม (informed consent process) ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนจะได้รับการอธิบายจากแพทย์ผู้ทำวิจัยถึงวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ระยะเวลาในการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายที่อาจจะเกิดจากงานวิจัย รวมถึงประโยชน์ที่ได้จากงานวิจัย โดยมีเอกสารแจก

เกี่ยวกับงานวิจัยให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยพิจารณาก่อนตัดสินใจเมื่อผู้ป่วยตัดสินใจเข้าร่วมงานวิจัยแล้วจึงดำเนินการให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

- 5) อธิบายวิธีบันทึกผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนแก่ผู้เข้าร่วมงานวิจัย
- 6) ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกรายจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคโควิด-19 หลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ครบ 2 เข็มนาน 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ โดยในแต่ละครั้งเก็บเลือดตัวอย่างครั้งละ 20 ซีซี (4 ซ้อนชา)
- 7) ตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโควิด-19 ด้วยวิธีการตรวจอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) หรือที่เรียกว่าแอนติบอดี (antibody) ต่อต่อสไปค์โปรตีน (spike protein) ของเชื้อโควิด-19 วิธีนี้เป็นการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโควิด-19 ต่อส่วนของ spike protein ซึ่งปริมาณโดยอาศัยหลักการ electrochemiluminescence immunoassay หรือ ECLIA (Roche, Basel, Switzerland) โดยศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รพ.จุฬาลงกรณ์
- 8) ตรวจความสามารถภูมิคุ้มกันในการยับยั้งเชื้อโควิด-19 (neutralization) โดยวิธีการผสมเลือดของผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้ากับส่วนประกอบของเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) สายพันธุ์ย่อย Delta และ Omicron แล้วประเมินความสามารถในการยับยั้งเชื้อโควิด-19 ออกมาเป็นเปอร์เซ็นต์ โดยศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รพ.จุฬาลงกรณ์
- 9) ตรวจระดับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดทีเซลล์ต่อเชื้อโควิด-19 (T-cell function) ด้วยวิธีการตรวจ enzyme-linked immunosorbent spot หรือ ELISpot โดยศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางการวิจัยและพัฒนาวัคซีน (Chula vaccine research center) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รพ.จุฬาลงกรณ์
- 10) ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะทำการบันทึกผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนลงในแบบบันทึกผลข้างเคียงตามคำชี้แจง
- 11) ติดตามอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อโควิด-19 ภายในระยะเวลา 6 เดือน หลังการฉีดวัคซีนครบ 2 เข็ม
- 12) ติดตามอุบัติการณ์การเกิดการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอนแอลดี ภายในระยะเวลา 6 เดือน หลังการฉีดวัคซีน

Data	Baseline (before vaccination)	4 weeks after 2nd vaccination	12 weeks after 2nd vaccination	24 weeks after 2nd vaccination
Informed consent	x			
Demographic	x			
Inclusion/exclusion criteria	x			
CBC	x			
Creatinine	x			
LFT	x			
CXR	x			
Vital signs		x	x	
Adverse event		x	x	
COVID-19 spike protein total antibody			x	
Neutralizing activity to Delta and Omicron variant			x	
T-cell function			x (ผู้ป่วยในรพ.จุฬาฯ)	
COVID-19 diagnosis?			x	
ILD flare?			x	

ตารางที่ 1 แสดงการเก็บรวบรวมข้อมูลที่ระยะเวลาต่าง ๆ



## 1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

- ในด้านหลักความเคารพบุคคล (respect for person)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนจะต้องสมัครใจยินยอมเข้าร่วมดำเนินการโดยตนเอง หรือผู้แทนโดยชอบธรรม โดยผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอิสระในการยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการรักษา และงานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย ไม่ได้เปิดเผยข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยหรือข้อมูลที่จะนำไปสู่การระบุตัวผู้ป่วยได้

- ในด้านหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/ non-maleficence)

ปัจจุบันมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่า การฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 เป็นประโยชน์มากกว่าโทษ งานวิจัยนี้มีการคัดกรองผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่สามารถควบคุมโรคได้ และกลุ่มควบคุมที่ไม่มีข้อห้ามในการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลโดยละเอียดและมีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ และมีการติดตามภาวะแทรกซ้อนภายหลังการฉีดวัคซีนรวมทั้งติดตามการเกิดการกำเริบของโรคปอดอักเสบ ไอแอลดี

- ในด้านหลักความยุติธรรม (justice)

การศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและออกจากการศึกษาที่ชัดเจน

## 1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

- จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนน้อย
- ผู้เข้าร่วมงานวิจัยไม่ได้ตรวจ PCR COVID-19 และภูมิคุ้มกันต่อโรคโควิด-19 ก่อนเข้าร่วมงานวิจัยทุกราย อาจมีผู้ที่ติดเชื้อแล้วไม่แสดงอาการก่อนหน้านั้นซึ่งภูมิคุ้มกันที่ตรวจได้ ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจากการติดเชื้อโดยธรรมชาติด้วย
- ไม่ได้มีการ control ปัจจัยอื่นที่จะส่งผลต่อการติดเชื้อโควิด-19

## 1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เนื่องจากในปัจจุบันการระบาดของไวรัสโควิด-19 เป็นวงกว้าง ทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก การเร่งฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 เป็นวิธีแก้ไขปัญหาระงัดวัน ที่ทุกประเทศจะต้องรีบทำ แต่เนื่องจากวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ ยังเป็นวัคซีนที่ผลิตขึ้นมาใช้ในเวลาระยะสั้นเพื่อแก้ไขปัญหา จึงยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิ การศึกษานี้จึงมีประโยชน์เพื่อที่จะได้ข้อมูลการศึกษาการให้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบ ไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากด

ภูมิคุ้มกัน ทั้งในด้านประสิทธิภาพ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อโควิด-19 เพื่อที่จะสร้างความเชื่อมั่นให้กับผู้ป่วย โรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังได้ข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาต่อยอดเพื่อปรับเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันบางชนิดก่อนการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน หากผลการศึกษาได้ข้อมูลที่บ่งชี้ว่า ยากดภูมิคุ้มกันมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีน หรือมีผลต่อการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอแอลดี

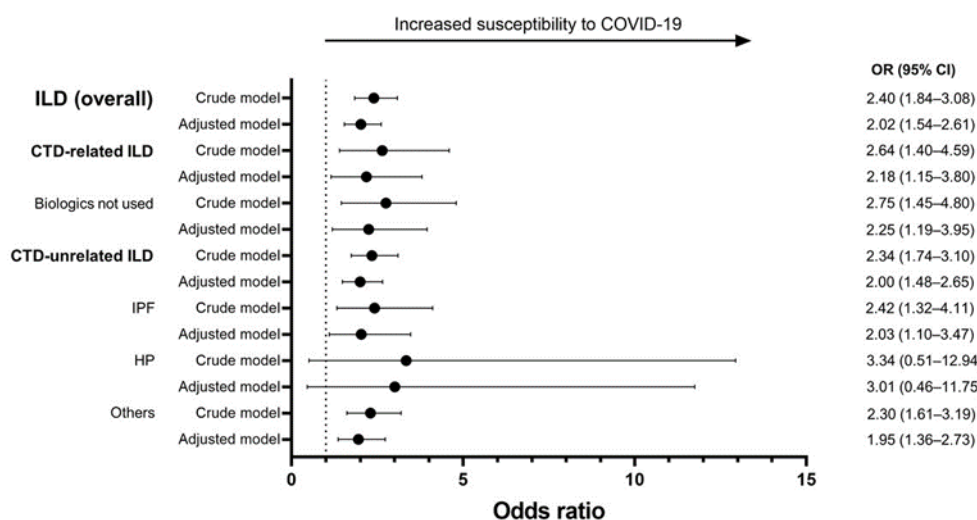


## บทที่ 2

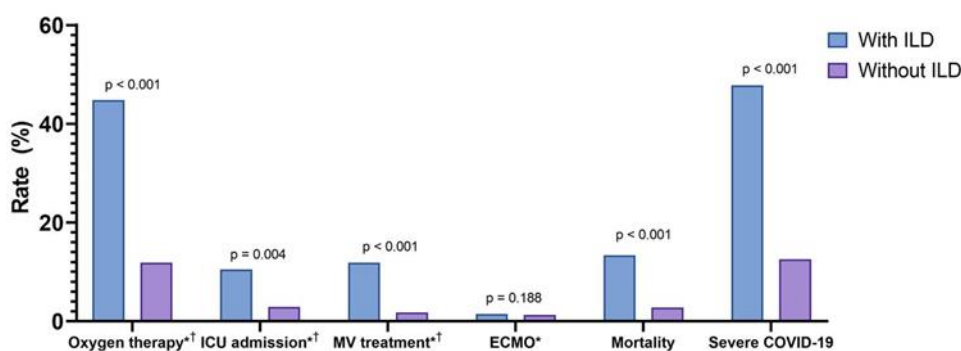
### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคโควิด-19 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ ซาร์ส-โควี-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) ซึ่งได้มีการค้นพบการระบาดครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น สาธารณรัฐประชาชนจีน ตั้งแต่ช่วงปลายปี พ.ศ. 2562 และได้มีการแพร่ระบาดไปยังประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกอย่างต่อเนื่อง เชื้อซาร์ส-โควี-2 เป็นไวรัสชนิด (+) Single strand RNA อยู่ใน Coronaviridae family จัดอยู่ใน Betacoronavirus เช่นเดียวกับ SARS-CoV และ MERS-CoV เชื้อนี้มีเปลือกหุ้ม (Envelop) ซึ่งเป็นสารจำพวกไกลโคโปรตีน เมื่อส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนจะเห็นกลุ่มของคาร์โบไฮเดรต เป็นปุ่ม (Spike) ยื่นออกจากอนุภาคไวรัส ทำให้มีลักษณะคล้ายมงกุฎล้อมรอบ

เชื้อโควิด-19 มีระยะฟักตัวตั้งแต่ 2 - 14 วัน(1) เชื้อนี้สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนผ่านฝอยละอองจากการไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย เสมหะของผู้ป่วย อัตราการแพร่กระจายเชื้อเฉลี่ย 2 - 4 คน (basic reproductive number: R0 เท่ากับ 1.4 - 3.9) ขึ้นอยู่กับความหนาแน่นของประชากรและสายพันธุ์ย่อย (variants) ของเชื้อ ผู้ป่วยโรคโควิด 19 จะมีอาการทางระบบการหายใจ ได้แก่ อาการไอมีน้ำมูก หายใจถี่ หายใจลำบาก และอาการอื่น ๆ เช่น ไข้ ความผิดปกติของการรับกลิ่นและรส ถ่ายอุจจาระเหลว ความผิดปกติในจังหวะการเต้นของหัวใจและการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ปัจจัยที่มีผลต่ออาการแสดงและความรุนแรงของโรคประกอบด้วยสถานะทางสุขภาพ (health status) และโรคร่วม (comorbidity) ได้แก่ ผู้สูงอายุ น้ำหนักตัวที่มากและโรคอ้วน โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวายเรื้อรัง โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคมะเร็ง ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะปอดอักเสบรุนแรง (severe pneumonia) กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) และภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงอื่น ๆ เช่น ไตวายเฉียบพลัน หัวใจล้มเหลว ภาวะลิ่มเลือดและหลอดเลือดแดงอุดตันนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรัง มีความเสี่ยงในการติดเชื้อโควิด-19มากกว่าประชากรทั่วไป และหากติดเชื้อแล้วมีความต้องการใช้ออกซิเจน เครื่องช่วยหายใจต้องรักษาใน ICU รวมถึงมีอัตราเสียชีวิตมากกว่าประชากรทั่วไปอย่างชัดเจน ดังรูปที่ 2 และ 3(2)



ภาพที่ 2 แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไออนแอลดี มีความเสี่ยงในการติดเชื้อโควิด-19มากกว่า ประชากรทั่วไป โดยมี adjusted odd ratio อยู่ที่ 2.02 คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(2)



ภาพที่ 3 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไออนแอลดี มีความเสี่ยงในการติดเชื้อโควิด-19 แบบรุนแรงมากกว่าประชากรทั่วไปคัดลอกจากเอกสารหมายเลข(2)

เนื่องจากอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นเบื้องต้นมีลักษณะที่ไม่จำเพาะ และคล้ายคลึงกับการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่นที่ก่อให้เกิดโรกระบบทางเดินหายใจ จึงต้องอาศัยการทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันเชื้อ โดยการรักษายจะใช้ยาต้านไวรัส ยาลดการอักเสบ และการรักษาแบบประคับประคองเพื่อบรรเทาอาการ

จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกและกรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข ณ วันที่ 20 กรกฎาคม 2564 พบว่าประชากรกว่า 196 ล้านรายทั่วโลก ป่วยเป็นโรคโควิด-19 และมีประชากรกว่า 4 ล้านรายเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสดังกล่าว(3) สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทยพบว่าประชากร

มากกว่า 6 แสนรายติดเชื้อ และมากกว่า 4 พันรายเสียชีวิตจากโรคโควิด-19(4) แม้ว่าคนส่วนใหญ่ที่เป็นโรคนี้อาจไม่มีอาการรุนแรง แต่เนื่องจากเป็นโรคอุบัติใหม่จึงไม่มีภูมิคุ้มกันในตัวไป ทำให้จำนวนผู้ที่ติดเชื้อมีมากเกินไปที่ระบบสาธารณสุขจะแลได้อย่างทั่วถึง ส่งผลให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ได้รับการดูแลหรือได้รับการรักษาล่าช้า ทำให้โรครมีความรุนแรงมากขึ้นนำไปสู่การเสียชีวิตที่มากขึ้นด้วยกลยุทธการรับมือกับโรคโควิด-19 ในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นการป้องกันการติดเชื้อ ได้แก่ มาตรการต่าง ๆ อาทิ การสวมหน้ากากอนามัย การล้างมือ การรักษาระยะห่างทางสังคม (social distancing) และการกักตัว (quarantine) ส่งผลกระทบอย่างรุนแรงต่อวิถีชีวิตความเป็นอยู่และระบบเศรษฐกิจ และไม่สามารถป้องกันการแพร่ระบาดของโรคได้อย่างสมบูรณ์ วิธีป้องกันการติดเชื้ออีกวิธีคือการสร้างภูมิคุ้มกันหมู่กัน โดยการฉีดวัคซีน (immunization or vaccination) หลายประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยจึงได้มีการคิดค้นและพัฒนาวัคซีนป้องกันโควิด-19 ซึ่งเป็นความหวังในการป้องกันการติดเชื้อการแพร่ระบาดของโรค และการลดความรุนแรงจากการติดเชื้อ

ข้อมูลจากทางองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ณ วันที่ 20 กรกฎาคม 2564 ระบุว่ามีการฉีดวัคซีนจำนวน 108 ชนิด ที่กำลังอยู่ในการศึกษาในมนุษย์(5) ซึ่งวัคซีนเหล่านี้มีเทคโนโลยีและกระบวนการผลิตที่หลากหลายเพื่อจะส่งชิ้นส่วนต่าง ๆ ของไวรัสเข้าไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ โดยโครงสร้างของไวรัสซาร์ส-โควี-2 จะมีปุ่มยื่นที่เรียกว่าสไปค์ ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนทำหน้าที่ไปจับกับตัวรับ angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2 receptor) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ในระบบทางเดินหายใจหลอดเลือด และลำไส้ เมื่อส่วนของโปรตีนสไปค์ที่เรียกว่า receptor-binding domain (RBD) จับกับตัวรับ ACE2 แล้วไวรัสจะสามารถเข้าเซลล์ ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของไวรัสและก่อให้เกิดอาการเจ็บป่วยตามมา ดังนั้นวัคซีนส่วนใหญ่จะมีเป้าหมายเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายผลิตภูมิคุ้มกันต่อต้านโปรตีนสไปค์เป็นสำคัญ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่หายจากโรคโควิด-19 จะมีแอนติบอดีต่อโปรตีนสไปค์ โดยเฉพาะในส่วนของ RBD สูง แสดงให้เห็นว่าสามารถใช้ anti-RBD antibody เป็นตัวชี้วัดภูมิคุ้มกันต้านโรคได้ และใช้วัดว่ามีการตอบสนองต่อวัคซีนหรือไม่

สำหรับวัคซีนที่เข้าถึงได้ในประเทศไทยในปัจจุบัน โดยหลักจะเป็นวัคซีนของ Oxford-AstraZeneca หลังจากนั้นจึงจะมีวัคซีนชนิดอื่น ๆ ตามมา วัคซีนที่นำมาใช้จะต้องผ่านการขึ้นทะเบียนรับรองให้ใช้โดยคณะกรรมการอาหารและยา (อย.)

วัคซีนของ Oxford-AstraZeneca(6) เป็นวัคซีนที่ผลิตโดยใช้อะดีโนไวรัสของชิมแพนซีซึ่งนำมาดัดแปลงพันธุกรรมทำให้ไม่สามารถแบ่งตัวได้ และสอดใส่สารพันธุกรรมที่กำกับการสร้างโปรตีนสไปค์ของไวรัสซาร์ส-โควี-2 นับเป็นวัคซีนเชื้อมีชีวิตที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ โดยวัคซีนนี้มี

ประสิทธิภาพโดยรวมร้อยละ 70.4 ในการป้องกันโรคโควิด-19 ที่มีอาการและมีประสิทธิภาพร้อยละ 100 ในการป้องกันโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิต(6) ส่วนการศึกษาของ Gamaleya พบประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อที่มีอาการร้อยละ 91.6(7) โดยประสิทธิภาพนี้เกิดได้ตั้งแต่การได้รับเพียงหนึ่งเข็ม ผลข้างเคียงที่พบบ่อยหลังการฉีดคือ อาการปวด บวม บริเวณที่ฉีดวัคซีนซึ่งสามารถหายได้เอง ในปัจจุบันแนะนำให้ฉีดในกลุ่มอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง ห่างกัน 4-12 สัปดาห์ แต่จากการศึกษาพบว่า วัคซีนจะมีประสิทธิภาพมากขึ้นในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนห่างกันเกิน 8 สัปดาห์ขึ้นไป(8) ทางองค์การอนามัยโลกจึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนของ Oxford–AstraZeneca นี้ห่างกัน 8-12 สัปดาห์เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด อย่างไรก็ตามมีคำแนะนำว่าวัคซีนนี้ยังไม่ควรให้ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างมากเนื่องจากเป็นวัคซีนที่อาศัยเชื้อมีชีวิต แม้ว่าจะเป็นเชื้อไวรัสที่ถูกทำให้อ่อนแรงหรือไม่แบ่งตัวแต่ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยเพียงพอ

วัคซีนของ Sinovac(9) เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย ในปัจจุบันแนะนำให้ฉีดในกลุ่มอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ วัคซีนมีประสิทธิภาพโดยรวมในการป้องกันโรคแบบมีอาการที่ต้องพบแพทย์ได้ร้อยละ 77.9 ซึ่งประสิทธิภาพของวัคซีนมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศที่ทำการศึกษา โดยมีประสิทธิภาพร้อยละ 65.3, 91.25 และ 77.9 ในประเทศอินโดนีเซีย ตุรกี และบราซิลตามลำดับ วัคซีนมีประสิทธิภาพร้อยละ 100 ในการป้องกันโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและหากนับรวมถึงการป้องกันโรคแบบที่มีอาการน้อยโดยไม่ต้องพบแพทย์ด้วย จะพบประสิทธิภาพเพียงร้อยละ 50.4 ที่น่าสนใจคือ การศึกษาในระยะที่ 2 พบว่าหากเว้นช่วงเข็มที่ 1 และ 2 ห่างกัน 28 วัน จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้สูงกว่า 14 วัน แต่การฉีดห่างกัน 28 วัน ผลข้างเคียงที่พบบ่อยหลังการฉีดคือ อาการปวด บวม บริเวณที่ฉีด พบประมาณร้อยละ 20 ซึ่งสามารถหายได้เอง(10) นอกจากนี้การศึกษาในระยะที่ 3 ยังไม่มีข้อมูลในผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไปมากเพียงพอ จึงยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ในผู้ที่อายุเกิน 60 ปีโดยทั่วไป แต่เนื่องจากผลการศึกษาในระยะที่ 2 พบว่าผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี ให้ผลการตอบสนองต่อวัคซีนไม่แตกต่างจากผู้ที่มีอายุน้อยกว่าและมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน จึงอาจพิจารณาให้ใช้ได้ถ้ามีความจำเป็นและเห็นว่ามิประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะได้รับ และผู้ที่สูงวัยเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดอาการรุนแรงหลังติดเชื้อ

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโควิด-19 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ที่ผลิตด้วยเทคนิคเหล่านี้ เนื่องจากการศึกษาในต่างประเทศส่วนใหญ่ การศึกษาระยะที่ 1-3 จะเป็นการศึกษาการ

ตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนที่ผลิตจากสารพันธุกรรมและส่วนใหญ่จะไม่รวมผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่าปกติ เนื่องจากภูมิคุ้มกันการทำงานลดลง กลไกป้องกันตัวเองจากเชื้อไวรัสอาจจะด้อยกว่าประชากรทั่วไป เมื่อติดเชื้อแล้วร่างกายอาจจะกำจัดเชื้อไวรัสได้ไม่ดี เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ นอกจากนี้ภูมิคุ้มกันที่ทำงานได้ไม่สมบูรณ์อาจส่งผลเสียต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) เมื่อได้รับวัคซีนจากแนวทางในการให้วัคซีนป้องกันโควิด-19 สำหรับผู้ป่วยข้ออักเสบ (rheumatologic diseases) และโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune diseases) โดยราชวิทยาลัยโรคข้อแห่งสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology, ACR) และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย มีข้อแนะนำดังต่อไปนี้(5, 11)

1. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและโรคภูมิคุ้มกันตนเองเป็นผู้ป่วยที่มักจะได้รับยากดภูมิคุ้มกัน จึงเป็นกลุ่มเสี่ยงที่เมื่อติดเชื้อโควิด-19 แล้วจะมีอาการรุนแรงมากกว่าประชากรทั่วไป จึงควรได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19
2. ปัจจุบันยังไม่พบว่ามีข้อห้ามในการให้วัคซีนป้องกันโควิด-19 สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยกเว้นในรายที่แพ้ส่วนประกอบของวัคซีน
3. การตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่รับยากดภูมิคุ้มกันอยู่ อาจไม่สูงและยาวนาน เหมือนกับบุคคลทั่วไป
4. ในทางทฤษฎีผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและโรคภูมิคุ้มกันตนเองอาจจะมีโอกาสเกิดอาการโรคกำเริบได้ ภายหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 แต่ประโยชน์จากการได้รับวัคซีนมากกว่าความเสี่ยงต่อโรคกำเริบ
5. ช่วงเวลาที่เหมาะสมของการให้วัคซีนคือ ระยะที่อาการโรคคงที่ และหากเป็นไปได้ แนะนำให้วัคซีนก่อนวางแผนเริ่มการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน หรือในช่วงที่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระดับที่ไม่สูงมากนัก ทั้งนี้ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วย
6. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและโรคภูมิคุ้มกันตนเองมีข้อระวังในการฉีดวัคซีนชนิดเชื้ออ่อนฤทธิ์ (live-attenuated) ซึ่งยังไม่มีในขณะนี้

7. ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโควิด-19 โดยตรงในผู้ป่วยกลุ่มโรคข้ออักเสบและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตนเอง คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโควิด-19ฉบับนี้อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนอื่น ๆ ที่พบว่าอาจจะตอบสนองได้น้อยกว่าคนปกติ แต่โดยทั่วไปแล้ว วัคซีนสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและความรุนแรงของโรคโควิด-19 ได้ จึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19

ปัจจุบันรายงานการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโควิด-19 โดยตรงในผู้ป่วยกลุ่มโรคข้ออักเสบและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตนเอง ตลอดจนโรคปอดอักเสบไอแอลดี (ที่ส่วนมากสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องตนเอง) ยังมีน้อย แต่เนื่องจากวัคซีนสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและความรุนแรงของโรคโควิด-19 ได้ จึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 คำแนะนำจาก American College of Rheumatology (ACR)(11) และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย(5) ระบุไว้ดังที่แสดงในตารางที่ 2

รายการยา	คำแนะนำการปรับยาภูมิคุ้มกันหรือระยะเวลาในการให้วัคซีน ซึ่งควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแล และผู้ป่วย
1. prednisolone < 20 มิลลิกรัม (มก.) ต่อวัน หรือเทียบเท่า	1. ไม่ปรับยาหรือระยะเวลาในการให้วัคซีน
2. Prednisolone มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก. ต่อวัน หรือยากอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดอื่นในขนาดเทียบเท่า ติดต่อกันตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป	2.1 กรณีอาการของโรคคงที่และกำลังอยู่ในช่วงลดยาสามารถให้วัคซีนได้ 2.2 กรณีอาการของโรคไม่คงที่ แนะนำให้วัคซีนได้เมื่อควบคุมอาการให้สงบหรือคงที่แล้ว การตอบสนองต่อวัคซีนอาจลดลงในผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาด 20 มก.ต่อวันขึ้นไป
3. hydroxychloroquine, chloroquine, sulfasalazine	3. ไม่ปรับยาหรือระยะเวลาในการให้วัคซีน
4. Methotrexate, leflunomide, mycophenolate, azathioprine, calcineurin inhibitors เช่น cyclosporin, tacrolimus, cyclophosphamide รูปแบบรับประทาน	4. อาจพิจารณาแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาชั่วคราว 1-2 สัปดาห์ หลังให้วัคซีนแต่ละครั้ง* โดยเฉพาะกรณีที่อาการของโรคสงบ คงที่หรือโรคควบคุมได้แล้ว (การพิจารณาขึ้นกับขนาด

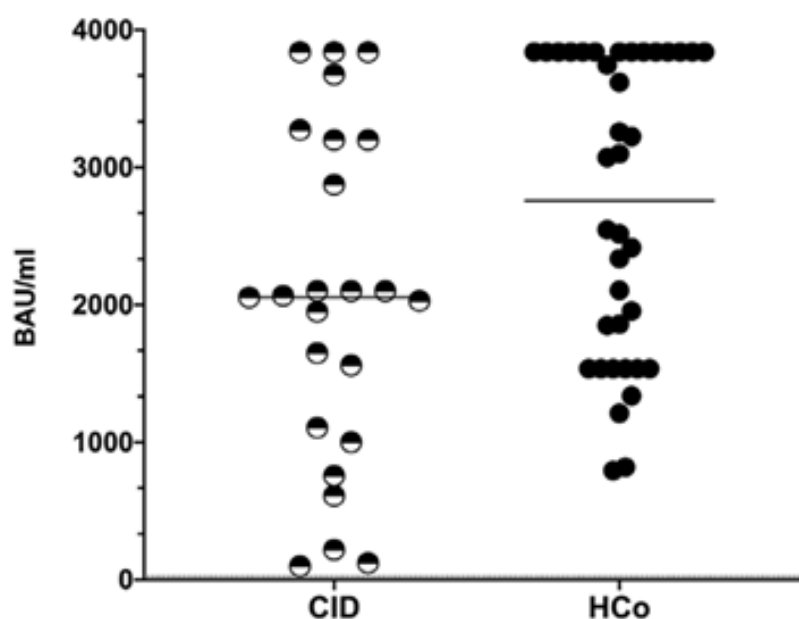


	จำนวนยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ รวมถึงลักษณะโรคของผู้ป่วย)
5. ยา cyclophosphamide รูปแบบฉีด	5. หากเป็นไปได้แนะนำให้ยาหลังได้รับวัคซีนแต่ละครั้งประมาณ 1 สัปดาห์*
6. ยายับยั้ง tumor necrosis factor (anti-TNF agents)	6. ไม่ปรับยาหรือระยะเวลาในการให้วัคซีน
7. ยายับยั้งไซโตไคน์ (anti-cytokine agents) ได้แก่ anti-IL-6R, IL-1, IL-17, IL12/23, IL23 agents	7. ไม่ปรับยาหรือระยะเวลาในการให้วัคซีน
8. ยายับยั้ง Janus kinase pathway (JAK inhibitor เช่น tofacitinib และ baricitinib)	8. ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาชั่วคราว 1 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนแต่ละครั้ง*
9. Anti-CD20 agent (rituximab) 9.1 การเหนี่ยวนำให้โรคสงบ (Induction) 9.2 การดำรงสภาวะโรคสงบ (maintenance)	9.1 พิจารณาเลื่อนวัคซีนหลังจากให้ยา rituximab แล้ว 4-8 สัปดาห์* 9.2 นัดให้วัคซีนครั้งแรกก่อนวันนัดรับยา rituximab ครั้งต่อไป 4 สัปดาห์ แนะนำวัคซีนครั้งที่สองให้เร็วขึ้น และเลื่อนการให้ยา rituximab ครั้งต่อไปหลังให้วัคซีนครบแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หากสภาวะโรคสามารถรอได้*
10. intravenous immunoglobulin	10. ไม่ปรับยาหรือระยะเวลาในการให้วัคซีน

ตารางที่ 2 คำแนะนำการให้วัคซีนโควิด 19 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ดัดแปลงจาก(5, 11)

\* คำแนะนำในการหยุดยาชั่วคราวหรือเลื่อนการให้ยากดภูมิ เนื่องมาจากสมมติฐานที่ว่าผู้ป่วยมีโรคที่ควบคุมได้ดีเพียงพอที่จะให้หยุดยาชั่วคราวได้โดยโรคไม่กำเริบ หรือกำเริบไม่รุนแรงจนเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย หากแพทย์พิจารณาแล้วเห็นว่าการหยุดยาอาจทำให้โรคกำเริบจนถึงอันตรายแก่ผู้ป่วย ไม่ควรแนะนำให้หยุดยาหรือเลื่อนยากดภูมิ การพิจารณาหยุดยาหรือเลื่อนการให้วัคซีนขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลและการตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วยเป็นกรณี ๆ ไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะโรค จำนวนและขนาดยาที่ใช้ในขณะนั้น

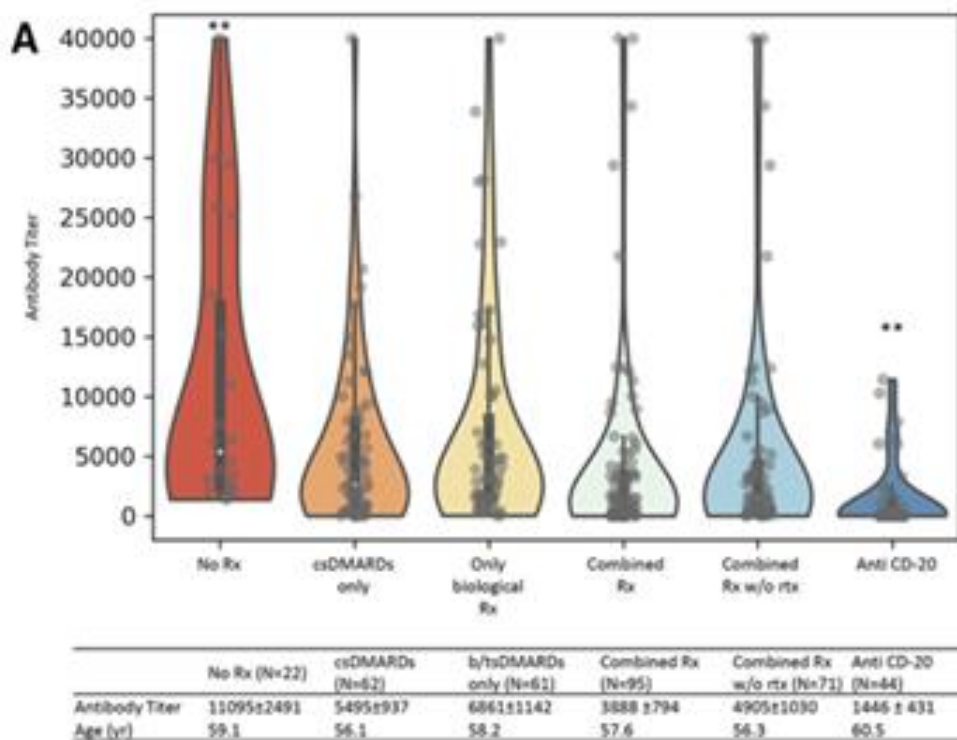
Geisen และคณะ(12) ได้ทำการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และความปลอดภัยต่อวัคซีนป้องกันโควิด-19 ชนิด mRNA ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (ยกเว้นยา methotrexate และยาบางชนิดที่มีผลต่อการทำงานของ B-cell ได้แก่ mycophenolate และ cyclophosphamide จำนวน 42 รายเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปจำนวน 26 ราย ตรวจ neutralizing Ab หลังฉีดวัคซีนครบ 2 เข็มนาน 7 วัน โดยวิธี ELISA ติดตามผลข้างเคียงของวัคซีน และอัตราการเกิดการกำเริบของโรคข้ออักเสบ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ก่อนฉีดและ 7 วันหลังฉีดวัคซีนครบ 2 เข็ม ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่ำกว่าประชากรทั่วไปคือระดับ IgG อยู่ที่ 2,053 binding antibody units (BAU)/mL  $\pm$ 1218 เทียบกับประชากรทั่วไปที่ 2,685 binding antibody units (BAU)/mL  $\pm$ 1,102 ดังแสดงในภาพที่ 4 โดยทั้ง 2 กลุ่มพบผลข้างเคียงใกล้เคียงกัน ไม่พบผลข้างเคียงชนิดรุนแรง และไม่พบการกำเริบของโรคข้ออักเสบ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน



ภาพที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบ neutralizing Ab ระหว่าง ผู้ป่วย chronic inflammatory disease (CID) กับ Healthy control (HCo) คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(12)

Yolanda Braun และคณะ(14) ศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ควบคุมโรคได้จำนวน 264 ราย ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีน mRNA ของบริษัท Pfizer โดยไม่มีการปรับยากดภูมิคุ้มกันก่อนฉีดวัคซีน คณะผู้วิจัยได้ทำการตรวจวัด

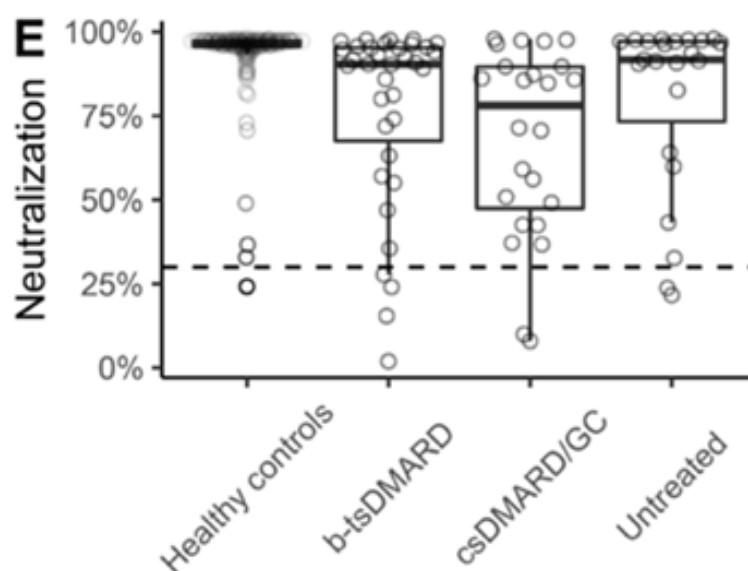
neutralizing Ab ชนิด IgG SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน กับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน พบว่า 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบ 2 เข็มตรวจพบแอนติบอดีใน ผู้ป่วย 227 ราย คิดเป็น 86% โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 5,830 AU/mL ผู้ป่วย 37 patients (14%) ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกัน โดยพบว่า 22 รายใน 37 รายได้รับยาที่มีผลต่อการการทำงานของ B cell นอกจากนี้ยังพบว่า ภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับ conventional DMARDs (methotrexate, mycophenolate mofetil, salazopyrine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine, purimethol, cyclosporine), anti-CD20, anti-interleukins และผู้ป่วยสูงอายุ มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่ากลุ่มอื่น ๆ ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 Violin plot แสดงระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่างชนิดกัน คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(14)

ตัวย่อ: csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; b/tsDMARDs, biological/targeted synthetic DMARDs; rtx, rituximab; combined Rx, csDMARDs+b/tsDMARDs; combined Rx w/o rtx, combined treatment without rituximab

David Simon และคณะ(13) ได้ทำการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ด้วยการตรวจ neutralizing Ab ต่อวัคซีนป้องกันโควิด-19 ที่ได้รับวัคซีน mRNA ชนิด Pfizer เปรียบเทียบกันในกลุ่มผู้ป่วยโรคทางภูมิคุ้มกัน (ไม่รวมผู้ป่วยที่ได้ rituximab) ในผู้ป่วย 4 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน, ผู้ป่วยที่ได้รับยา conventional DMARDs (methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine), ผู้ป่วยที่ได้รับยา anti-cytokine และประชากรทั่วไป พบว่าระดับภูมิคุ้มกันขึ้นในผู้ป่วยโรคทางภูมิคุ้มกันช้าและน้อยกว่า โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้ และไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันดังแสดงในภาพที่ 5 ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปว่าภูมิคุ้มกันที่น้อยกว่าอาจเกี่ยวข้องกับโรคทางภูมิคุ้มกันเอง ไม่น่าจะเกี่ยวกับยากดภูมิคุ้มกัน

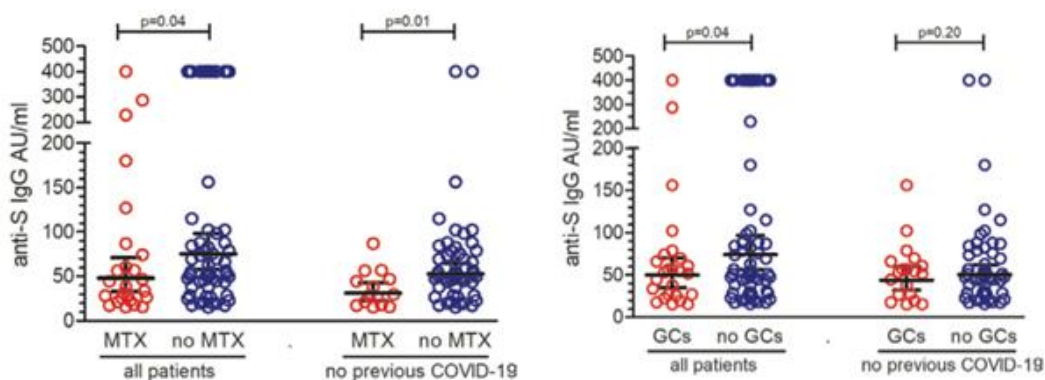


ภาพที่ 6 เปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มประชากรทั่วไป - ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิด bDMARDs และ tsDMARDs - ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิด csDMARDs และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตามลำดับ ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข(15)

ตัวย่อ: bDMARDs; biological disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; tsDMARDs, targeted-synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

Serena Bugatti และคณะ(14) ทำการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน mRNA ชนิด Pfizer โดยตรวจ Anti-S IgG พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate และยาสเตียรอยด์ (98.6% ใช้น้ำ prednisolone ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5

มก.ต่อวัน) มีระดับภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนต่ำกว่ากลุ่มที่ผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ดังแสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 7 (ซ้ายมือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับแอนติบอดีหลังฉีดวัคซีน Pfizer ในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate ของผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ COVID-19 ตามลำดับ (ขวามือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับแอนติบอดีหลังฉีดวัคซีน Pfizer ในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ของผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ COVID-19 ตามลำดับ ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข(14)

ตัวย่อ: GCs; glucocorticoids, MTX; methotrexate

#### การตรวจภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีน

ภูมิคุ้มกันของมนุษย์แบ่งเป็น humoral และ cellular immune response (HMI และ CMI) ซึ่งทั้งสองชนิดนี้มีผลในการป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบ HMI และ CMI สามารถวัดได้สองวิธีคือ การทำงาน (function) และปริมาณ (level) ในส่วนของ HMI สิ่งที่เราอยากทราบคือ antibody (Ab) ที่ร่างกายสร้าง และสามารถ neutralize คุณสมบัติทางชีววิทยาของ viral antigen ซึ่งเรียก Ab กลุ่มที่ทำงานนี้ได้ว่า neutralizing Ab ในส่วนการวัด function ของ CMI นั้นทำได้ยากกว่าและไม่ได้ใช้กันแพร่หลายในทางคลินิก ใช้ในงานวิจัยเป็นหลัก ซึ่งมีทั้ง in vivo และ ex vivo test เช่นวิธี ELISpot เป็นต้น

CoP หรือ (immune) correlate of protection คือ ระดับภูมิคุ้มกันที่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ แต่โรคแต่ละเชื้ออาจใช้วิธีวัดแตกต่างกัน ตัวอย่างโรคที่มี CoP แล้ว เช่น HBV, HAV,

Rabies, tetanus, varicella, smallpox ดังแสดงในรูปที่ 8(15) แต่สำหรับ COVID-19 นั้นยังไม่มี CoP ที่ได้รับการยอมรับ

สำหรับการใส่ antigen เข้าไปโดยไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อโดยธรรมชาติก็เช่นกัน อาจจะมีคนจำนวนหนึ่งซึ่งไม่สามารถตอบสนองและสร้างภูมิคุ้มกันภายหลังได้รับวัคซีนได้ ถ้าไม่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนถึงระดับที่เราพอใจว่าจะป้องกันการติดเชื้อได้ในอนาคต (CoP) เราก็จะเรียกคนกลุ่มนั้นว่าเป็น vaccine non-responder ตัวอย่างการนิยาม hepatitis B vaccine non-responder คือหลังจากฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี 1 คอร์สครบแล้วอย่างน้อย 1-2 เดือน ตรวจ Anti-HBs ยังได้ level <10 mIU/mL แนะนำให้ฉีดวัคซีนอีกคอร์ส ถ้าเป็นไปได้ให้เปลี่ยนยี่ห้อ โดยประมาณ 30-50% ของผู้ได้รับวัคซีนจะมีการตอบสนอง (seroconversion) ได้หลังจากฉีดรอบสองแล้ว แต่คนจำนวนหนึ่งก็จะยังตรวจไม่พบ Anti-HBs ให้ตรวจสอบว่าไม่ได้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอยู่ ถ้าไม่มีการติดเชื้ออยู่และได้รับวัคซีน 2 ครั้งแล้วยังตรวจไม่พบระดับของ Anti-HBs (undetectable antibody level) จะเรียกว่าประชากรกลุ่มนี้ว่าเป็น vaccine non-responder

Vaccine	Test	Level required
Anthrax	Toxin neutralization	1,000 IU/ml
Diphtheria	Toxin neutralization	0.01–0.1 IU/ml
Hepatitis A	ELISA	10 mIU/ml
Hepatitis B	ELISA	10 mIU/ml
Hib polysaccharides	ELISA	1 µg/ml
Hib conjugate	ELISA	0.15 µg/ml
Human papillomavirus	ELISA	ND <sup>b</sup>
Influenza	HAI	1/40 dilution
Japanese encephalitis	Neutralization	1/10 dilution
Lyme disease	ELISA	1,100 EIA U/ml
Measles	Microneutralization	120 mIU/ml
Meningococcal	Bactericidal	1/4 (human complement)
Mumps	Neutralization?	ND
Pertussis	ELISA (toxin)	5 units
Pneumococcus	ELISA; opsonophagocytosis	0.20–0.35 µg/ml (for children); 1/8 dilution
Polio	Neutralization	1/4–1/8 dilution
Rabies	Neutralization	0.5 IU/ml
Rotavirus	Serum IgA	ND
Rubella	Immunoprecipitation	10–15 mIU/ml
Tetanus	Toxin neutralization	0.1 IU/ml
Smallpox	Neutralization	1/20
Tick-borne encephalitis	ELISA	125 IU/ml
Tuberculosis	Interferon	ND
Varicella	FAMA gp ELISA	≥1/64 dilution; ≥5 IU/ml
Yellow fever	Neutralization	1/5
Zoster	CD4 <sup>+</sup> cell; lymphoproliferation	ND

<sup>a</sup> Also see the text.

<sup>b</sup> ND, not defined.

ตารางที่ 3 แสดง correlate of protection (CoP) ของเชื้อโรคชนิดต่าง ๆ คัดลอกจากเอกสารหมายเลข(15)

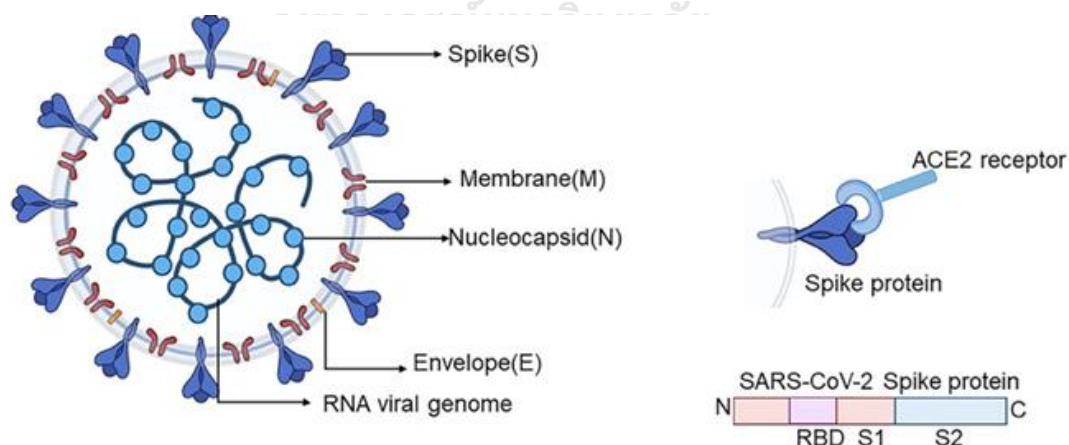


สำหรับการตรวจการทำงาน (function) ของ neutralizing Ab มี gold standard คือ viral neutralization assay ด้วยกระบวนการที่ต้องมีการเลี้ยงเชื้อจริงสำหรับทำ test นี้ ทำให้ทำได้เฉพาะในในหน่วยงานเฉพาะ (biosafety level 3 ขึ้นไป) เท่านั้นและใช้เวลานาน จึงมีการสร้าง test ทดแทนขึ้นมาเรียกว่า cPASS SARS-CoV-2 neutralization Ab test kit

แอนติบอดีที่สามารถลบล้างฤทธิ์ของเชื้อ หรือ neutralizing antibody (nAb) คือการลบล้างฤทธิ์ของไวรัสในการรุกรานเข้าสู่เซลล์ มีการคาดตัวเลข titer ขั้นต่ำที่สามารถป้องกันการป่วยและเป็นโรครุนแรงได้(16) โดยพบว่าค่า nAb titer ประมาณ 20.2% (95% CI 14.4-28.4) ของ mean convalescent level จะมีประสิทธิภาพที่ป้องกันไม่ให้ป่วยได้ 50% ส่วนค่า nAb titer ที่ป้องกันไม่ให้ป่วยหนักอยู่ที่ราว 3% ของของ mean convalescent level ส่วนช่วงเวลาที่ควรตรวจการตอบสนองต่อวัคซีน ต้องเจาะในช่วงเวลาที่เหมาะสม หลังเข็มสุดท้ายประมาณ 2-4 สัปดาห์

การตรวจปริมาณ (level) ของ Ab แต่ละชนิด ได้แก่ แอนติบอดีที่จับกับโปรตีนแอนติเจนของเชื้อ (binding antibody) เช่น Anti-spike IgG, anti-nucleocapsid IgG, Anti-spike IgM

โปรตีน ‘แอนติเจน’ หรือส่วนของไวรัสที่ร่างกายสามารถสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาจับได้ ซึ่งส่วนที่จะถูกพุดถึงมากที่สุดคือ S = Spike หรือโปรตีนหนามที่ไวรัสใช้จับ (RBD = Receptor Binding Domain) กับตัวรับบนผิวเซลล์ของร่างกาย แสดงในภาพที่ 8



ภาพที่ 8 แสดงโครงสร้างและส่วนประกอบของไวรัส ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข(17)

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Multi-centered observational analytic prospective cohort study

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

- กลุ่มทดลอง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่คลินิกโรคปอดและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในปอด (ไอแอลดีคลินิก) รพ.จุฬาลงกรณ์ และรพ.ศิริราช
- กลุ่มควบคุม ได้แก่ อาสาสมัครจากประชากรทั่วไปที่มีสุขภาพดี มีโรคประจำตัวที่ควบคุมได้ หรือไม่มีโรคประจำตัว เข้าถึงข้อมูลโดยขอข้อมูลจากโครงการอื่นที่ได้ศึกษาในประชากรทั่วไป โดยศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่คลินิกโรคปอดและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในปอด (ไอแอลดีคลินิก) รพ.จุฬาลงกรณ์ และรพ.ศิริราช ที่อยู่ตัวโรคในภาวะสงบ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา prednisolone ขนาดไม่เกิน 20 มก.ต่อวัน หรือเทียบเท่า และไม่มีการปรับเพิ่มยาสเตียรอยด์ ในช่วงระยะเวลา 3 เดือน ก่อนที่จะฉีดวัคซีน และไม่อยู่ในช่วงที่มีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน หรือเพิ่งได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลตามดุลยพินิจของแพทย์

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 จากอาการ อาการแสดง และหรือการตรวจพบ ผล PCR COVID-19 เป็นบวก
- ผู้ที่เคยติดเชื้อและหายจากโรคโควิด-19
- ผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 มากกว่า 1 ชนิด
- ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ได้แก่



- แพ้รุนแรงจากการฉีดครั้งก่อน และแพ้ส่วนประกอบของวัคซีนรุนแรง
- ผู้ที่มีอาการเจ็บป่วยเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังอื่นที่ควบคุมไม่ได้และอาการยังไม่คงที่ จนกว่าแพทย์ผู้ดูแลจะประเมินให้ฉีดได้
- ภาวะ severe neurologic disease ที่เพิ่งเป็นมาไม่นาน เช่น Guillain-Barre Syndrome, Transverse myelitis, Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) จนกว่าแพทย์จะประเมินให้ฉีดได้
- ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
- ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถมาตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องได้

### 3.2 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

a) ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันที่สามารถเข้ารับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 คือ ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมโรคได้ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และได้รับ prednisolone ขนาดไม่เกิน 20 mg/day ไม่มีการปรับยาสแตียรอยด์ภายในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนที่จะฉีดวัคซีน และไม่อยู่ในช่วงที่มีการเจ็บป่วยเฉียบพลัน หรือเพิ่งได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลตามดุลยพินิจของแพทย์

ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), biological/targeted synthetic DMARD (b/tsDMARDs) และยากอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroid)

b) การวินิจฉัยโรคโควิด-19 พิจารณาจากอาการ อาการแสดง และ การตรวจยืนยันโดย RT-PCR COVID-19

c) การกำเริบของโรคผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน หลังการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 พิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมีอาการของระบบทางเดินหายใจ ภาพถ่ายเอ็กซเรย์ หรือสมรรถภาพปอดแย่งลง และไม่สามารถอธิบายได้จากการติดเชื้อ หรือสาเหตุจากโรคระบบอื่น ๆ

d) ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ได้แก่

- 1) ปวด บวม แดง ร้อน คัน ณ บริเวณที่ฉีด (Injection site reaction)
- 2) ไข้ (Fever)
- 3) ปวดศีรษะ (Headache)
- 4) เหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง (Fatigue)
- 5) ปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia)
- 6) คลื่นไส้ (Nausea)
- 7) อาเจียน (Vomiting)
- 8) ท้องเสีย (Diarrhea)
- 9) ผื่น (rash) เช่น ผื่นแดง ผื่นคัน ผื่นลมพิษขึ้นตามตัว
- 10) บวม (Edema) เช่น หน้าบวม คอบวม บวมทั่วร่างกาย
- 11) ปวดข้อ (Joint pain) ปวดเมื่อยตามตัว ไม่สบายตัว
- 12) หน้ามืด (Faint) หมดสติ (Unconscious)
- 13) แน่นหน้าอก (Chest tightness) หายใจไม่สะดวก (Shortness of breath)
- 14) ใจสั่น (Palpitations)
- 15) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (Muscle weakness)
- 16) หน้าเบี้ยว (Facial paralysis, Facial palsy)
- 17) ชัก (Seizures)
- 18) อาการอื่น ๆ เช่น เลือดไหลไม่หยุด เลือกลงอกผิดปกติ

### 3.3 จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ G power program สำหรับการศึกษที่มีการจับคู่ประชากรในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา (match-paired control and study population) โดยใช้สมมติฐานว่าผู้ป่วยไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันน้อยกว่าประชากรทั่วไป โดยกำหนดค่า effect size ที่ 0.35, 1-sided alpha เท่ากับ 0.05 และ power เท่ากับ 80% พบว่าต้อง

ใช้จำนวนประชากรทั้งสิ้น 51 คู่ เมื่อคำนวณ 10% dropout rate พบว่าต้องมีขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 56 คู่

เพื่อลดความคลาดเคลื่อนทางสถิติและเพิ่ม power ของการศึกษาเนื่องจากกลุ่มทดลองมีจำนวนค่อนข้างน้อย จึงทำการจับคู่ (match) กลุ่มควบคุม (อาสาสมัคร) ต่อกลุ่มทดลอง (ผู้ป่วยปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน) เป็น 2:1 คิดเป็น 112 ต่อ 56 ราย (รวม 168 ราย)

### 3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

#### Primary outcome:

ระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์หลังฉีดวัคซีน

#### Secondary outcome:

- ระดับภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังฉีดวัคซีน
- อุบัติการณ์การณของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ในระยะเวลา 3 และ 6 เดือนหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ครบ
- ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ของโรคผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เทียบกับประชากรทั่วไปที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19
- อัตราการกำเริบของโรคผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ครบ

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

- Source of data: ประวัติผู้ป่วยในระบบ EMR รพ.จุฬาลงกรณ์ และ รพ.ศิริราช
- Method to collect data: เจาะเลือดเพื่อตรวจระดับภูมิคุ้มกัน
  - ตรวจ anti-spike Ig ด้วยวิธี ELICA (Roche, Basel, Switzerland)
  - ตรวจ neutraling Ab ต่อสายพันธุ์ย่อย Delta และ Omicron ด้วย cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit (CE)

โดยศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

- ตรวจการทำงานแบบฟังก์ชันเซลล์ (T-cell function) ด้วยวิธี ELISpot

โดยศูนย์วิจัย HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data): แสดงในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and standard deviation) หรือค่ามัธยฐานและพิสัย (median and interquartile range) ตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล
- ข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data): แสดงในรูปของจำนวนและร้อยละ (เปอร์เซ็นต์)
- ทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลด้วย histogram และ Kolmogorov-Smirnov test
- เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่าง 2 กลุ่มประชากรที่ไม่มี ความเกี่ยวข้องกัน เช่น ระดับภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมการศึกษากับกลุ่มควบคุม ด้วย independent t test หรือ Mann-Whitney U test ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล
- เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณภายในกลุ่มประชากรเดียวกันในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน เช่น ระดับภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม ด้วย paired t test หรือ Wilcoxon signed-rank test ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล
- เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่าง 2 กลุ่มด้วย Fisher's exact test หรือ Chi square test

กำหนดให้  $p < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

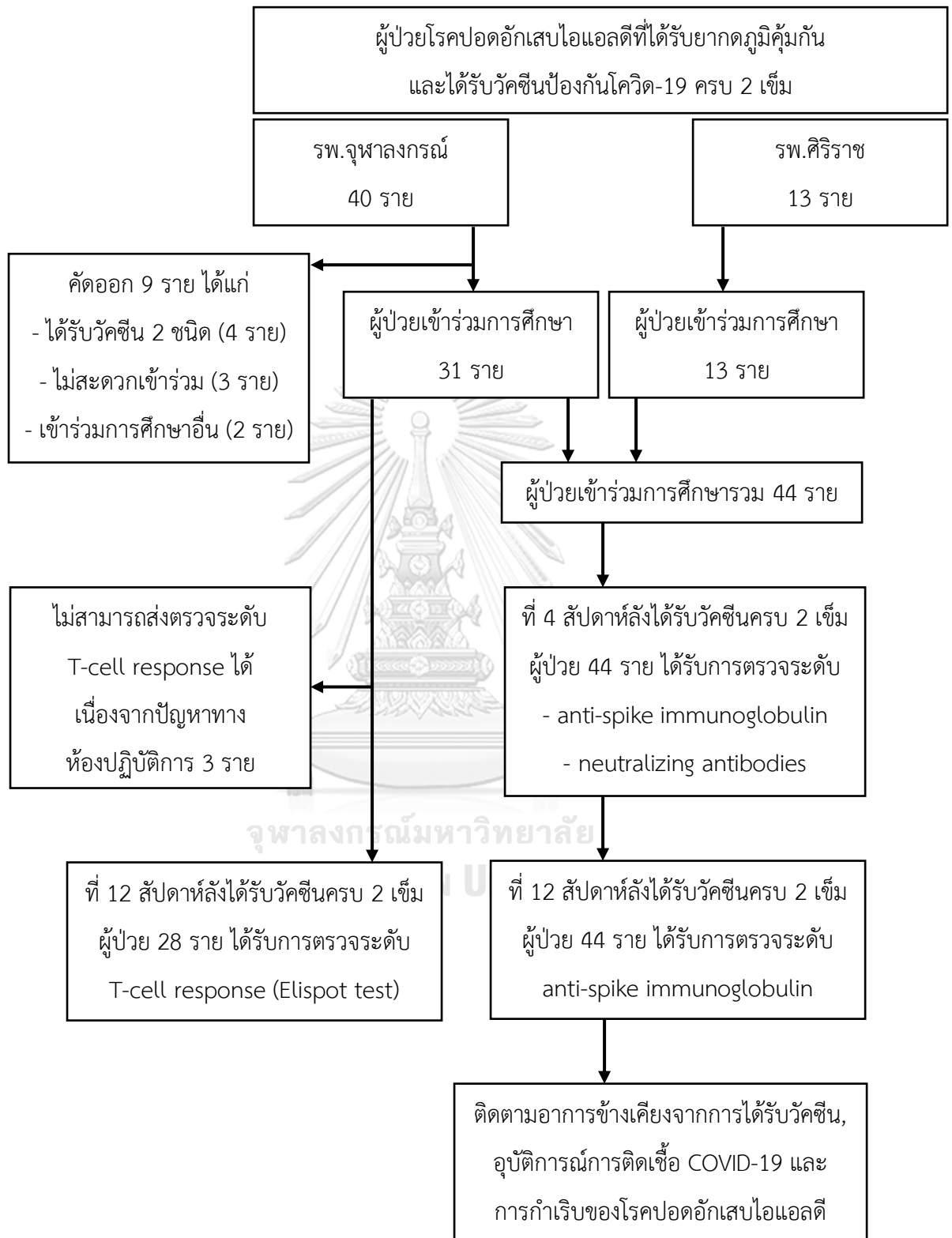
#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีจากคลินิกโรคปอดและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในปอดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลศิริราช มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามและได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 ทั้งสิ้นจำนวน 53 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 40 ราย และที่โรงพยาบาลศิริราช 13 ราย เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้าและออกจากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลศิริราช จำนวน 31 และ 13 รายตามลำดับที่สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจติดตามการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม มีผู้ป่วยเพียง 28 รายที่ได้รับการตรวจการตอบสนองชนิด T-cell response รายละเอียดการรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาและการดำเนินการศึกษาดังแสดงในภาพที่ 9

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 44 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิงจำนวน 33 รายคิดเป็น 75% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด มีอายุเฉลี่ยที่  $63.8 \pm 12.6$  ปี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีการวินิจฉัยของโรคปอดอักเสบไอแอลดีเป็น connective tissue disease related ILD (CTD-ILD) จำนวน 29 รายคิดเป็น 65.9%, interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) จำนวน 5 ราย คิดเป็น 11.4%, unclassifiable ILD 3 ราย คิดเป็น 6.8% และอื่น ๆ จำนวน 7 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4

สำหรับยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ มีผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 1 ชนิดจำนวน 11 ราย ได้รับยา 2 ชนิด จำนวน 24 ราย ได้รับยา 3 ชนิดจำนวน 1 ราย และมีผู้ป่วยได้รับกดภูมิชนิด biologic จำนวน 1 ราย

ผู้ป่วยจำนวน 28 จาก 44 รายได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone คิดเป็น 63.6% โดยที่ค่ามัธยฐานของขนาดยา prednisolone ที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่ที่ 7.5 (12.5,15) มิลลิกรัมต่อวัน ค่ามัธยฐานของขนาดยา MMF และ azathioprine อยู่ที่ 1,500 (1375,2000) มิลลิกรัมต่อวัน และ 75 (25,150) มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ และยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ แสดงในตารางที่ 5



ภาพที่ 9 แสดงการรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาและการดำเนินการศึกษา

Demographic characteristics	Total N = 44	KCMH N = 31	Siriraj hospital N = 13
Age, years (mean±SD)	63.8±12.6	65.77±12.49	59±11.9
Females, N (%)	33 (75%)	22 (71%)	11 (84.6%)
<b>ILD category</b>			
CTD-ILD	29 (65.9%)	17 (54.8%)	12 (92.3%)
IPAF	5 (16.7%)	5 (16.1%)	0 (0%)
Other ILD:	7 (20%)	9 (29%)	1 (7.7%)
• hypersensitivity pneumonitis	2 (4.5%)	2 (6.5%)	0 (0%)
• sarcoidosis	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0 (0%)
• idiopathic NSIP	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0 (0%)
• IgG4-related disease	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0 (0%)
• radiation pneumonitis	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0 (0%)
• PPFE	1 (2.3%)	0 (0%)	1 (7.7%)
Unclassified ILD	3 (6.89%)	3 (9.7%)	0 (0%)

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลทั่วไปและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในการศึกษา

KCMH, King Chulalongkorn University Hospital; CTD-ILD, connective tissue disease related ILD; IPAF, interstitial pneumonia with autoimmune features; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; PPFE, pleuroparenchymal fibroelastosis

ค่ามัธยฐาน (median) ของระยะเวลาการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันก่อนที่จะได้รับการฉีดวัคซีนอยู่ที่ 11.5 สัปดาห์ ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีจำนวน 23 ราย จาก 44 ราย คิดเป็นสัดส่วน 52.3% ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ American College of Rheumatology (ACR)

Immunosuppressive drugs	Total N = 44	KCMH N = 31	Siriraj hospital N = 13
Prednisolone	28 (63.6%)	24 (77.4%)	4 (30.8%)
MMF	12 (27.3%)	9 (29%)	3 (23.2%)
Azathioprine	13 (29.5%)	9 (29%)	4 (30.8%)
Cyclophosphamide	5 (11.4%)	1 (3.3%)	4 (30.8%)
Methotrexate	15 (34.1%)	6 (19.4%)	1 (7.7%)
Hydroxychloroquine	10 (22.7%)	5 (16.1%)	10 (76.9%)
Cyclosporin A	2 (4.5%)	2 (6.5%)	0 (0%)
Lefunomide	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0 (0%)
Rituximab	1 (2.3%)	1 (3.2%)	0 (0%)

ตารางที่ 5 แสดงชนิดของยากดภูมิคุ้มกันและจำนวนผู้ป่วยได้รับยาแต่ละชนิด

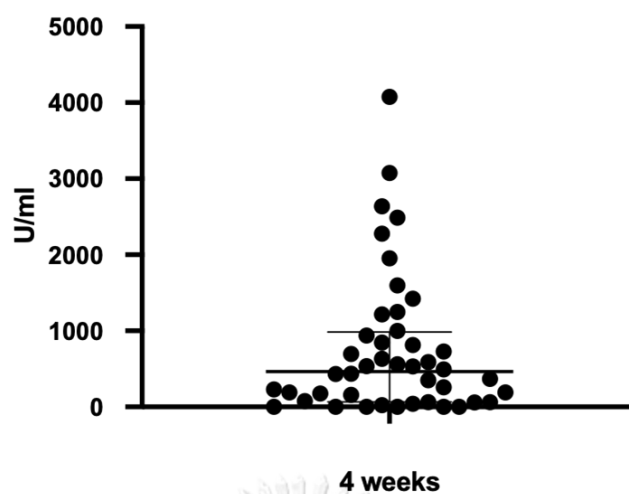
## 4.2 การตอบสนองทาง Serology

### 4.2.1 ระดับภูมิคุ้มกันชนิด anti-spike immunoglobulin (anti-S Ig)

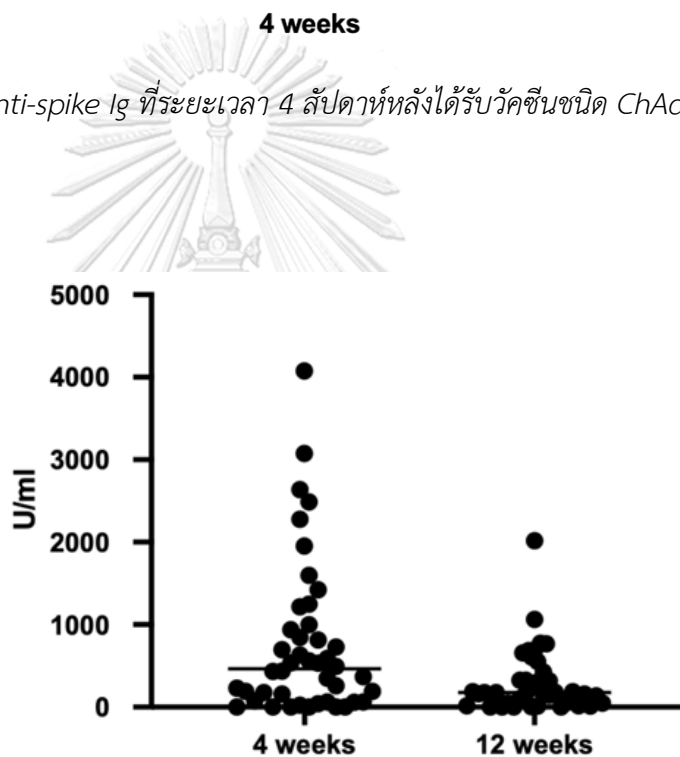
ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (seroconversion) โดยใช้เกณฑ์การตรวจพบ ระดับ anti-spike Ig เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.8 U/ml หลังได้วัคซีนครบ 2 เข็มที่ 4 สัปดาห์ มีจำนวนทั้งสิ้น 38 รายจาก 44 ราย คิดเป็น 86% โดยที่ค่ามัธยฐานของระดับ anti-spike Ig อยู่ที่ 465 U/ml (IQR 66.4-983) ดังแสดงในภาพที่ 10

ผลการติดตามระดับของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 โดยการวัดระดับของ anti-spike Ig ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการฉีดวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม พบว่าระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยมีค่าลดลงตามลำดับ กล่าวคือค่ามัธยฐานของระดับ anti-spike Ig ที่ 465.5 (IQR 66.4-983) U/ml ภายหลังจากติดตามที่ 4 สัปดาห์ลดลงเหลือเพียง 174.6 (IQR 48.2-426.6) U/ml ภายหลังจากติดตามที่ 12 สัปดาห์ ดังแสดงในภาพที่ 11





ภาพที่ 10 แสดงระดับ anti-spike Ig ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม

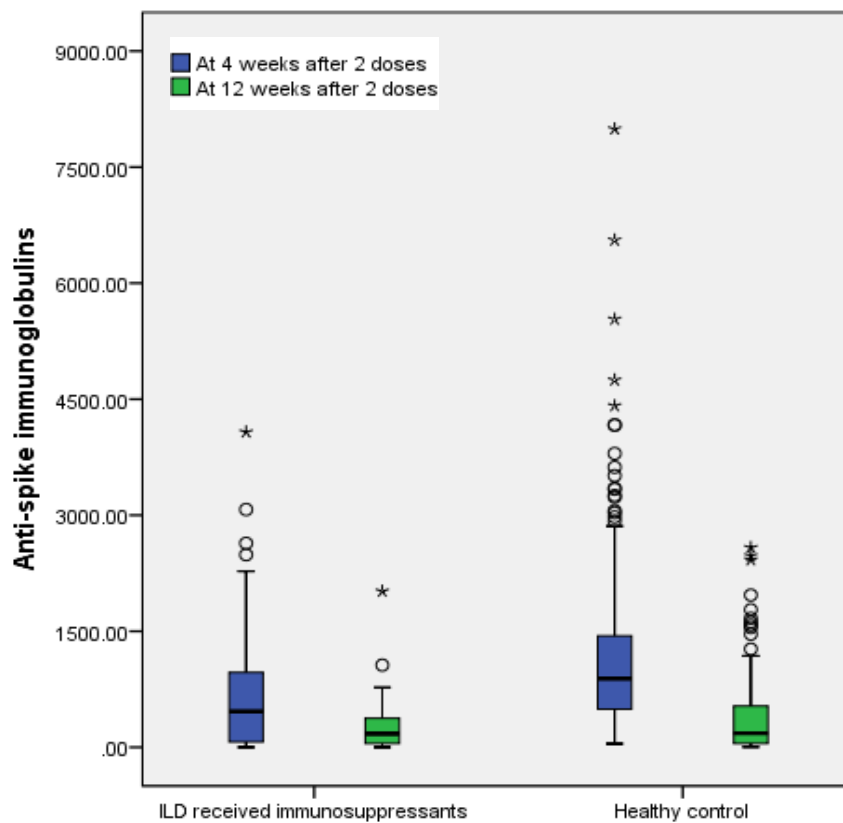


Anti-spike Ig, U/ml      465.5 (66.4-983.0)      174.6 (48.2-426.6)  
median (IQR)

ภาพที่ 11 แสดงระดับของ anti-spike Ig (U/ml) ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ภายหลังจากได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษากับกลุ่มควบคุมที่รวบรวมข้อมูลจากประชากรที่มีสุขภาพดีจำนวน 169 ราย พบว่าประชากรในกลุ่มควบคุมมีลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างจากประชากรในการศึกษานี้กล่าวคือ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 2 เพศใกล้เคียงกัน (เพศหญิง 98 ราย

คิดเป็น 58% และเพศชาย 71 ราย คิดเป็น 42%) และมีค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่  $47.6 \pm 15.5$  ปี ซึ่งมีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าในการศึกษานี้ ( $63.8 \pm 12.6$  ปี) และเมื่อเปรียบเทียบระดับ anti-spike Ig ระหว่าง 2 กลุ่มพบว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีระดับภูมิคุ้มกันที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ anti-spike Ig ที่ 12 สัปดาห์มีการลดลงจากระดับที่ 4 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทาง 2 กลุ่ม แต่เมื่อเปรียบเทียบระดับ anti-spike Ig ที่ 12 สัปดาห์ระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ามีค่าไม่แตกต่างกัน (ภาพที่ 12 และตารางที่ 6)



ภาพที่ 12 เปรียบเทียบระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและกลุ่มควบคุม (healthy control)

ระยะเวลาหลังได้รับ วัคซีนครบ 2 เข็ม	ระดับ anti-spike Ig, U/ml [median (IQR)]		p-value*
	กลุ่มศึกษา (44 ราย)	กลุ่มควบคุม (169 ราย)	
ที่ 4 สัปดาห์	465.5 (66.4-983.0)	887.3 (492.7-1462.0)	<0.001
ที่ 12 สัปดาห์	174.6 (48.2-426.6)	182.0 (49.9-539.5)	0.439
ผลต่างของระดับอิมมูโนโกลบูลิน ที่ 4 และ 12 สัปดาห์	163.6 (11.7-520.9)**	534.1 (262.5-1097.6)**	<0.001

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์  
ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอล  
ดีที่ได้รับยาควบคุมคุ้มกันและกลุ่มควบคุม

\*p-value จากการคำนวณด้วยสถิติ Mann-Whitney U test, \*\*p-value <0.001 จากการคำนวณ  
ด้วยสถิติ Wilcoxon signed-rank test

เมื่อทำการจับคู่ระหว่างประชากรในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมให้มีสัดส่วนของเพศและอายุ  
ที่ใกล้เคียงกัน โดยจับคู่ประชากรในกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 2:1 ตามที่กำหนดไว้ใน  
ระเบียบวิธีวิจัย เหลือจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 105 ราย แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 35 ราย และกลุ่มควบคุม  
70 ราย เนื่องจากลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่า และมีอายุเฉลี่ย  
มากกว่ากลุ่มควบคุม ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่นำมาคำนวณทางสถิติลดลง สำหรับการเปรียบเทียบระดับ  
ภูมิคุ้มกันที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม  
และการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกันที่ 2 จุดเวลาในประชากรแต่ละกลุ่ม พบว่ามีผลการศึกษาไป  
ในทางเดียวกันกับผลที่ได้ก่อนทำการจับคู่วิเคราะห์ ดังแสดงในตารางที่ 7

#### 4.2.2 ระดับภูมิคุ้มกันชนิด neutralizing antibody

จากการวิเคราะห์อัตราการเกิด neutralizing antibody ต่อเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-  
โควี-2 สายพันธุ์ย่อย Delta variant และ Omicron variant พบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยโรคปอด  
อักเสบไอแอลดีที่ได้รับยาควบคุมคุ้มกันและมีภูมิคุ้มกันชนิด neutralizing antibody ต่อสายพันธุ์ย่อย  
Delta variant ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม มีจำนวน 34 รายใน 44  
ราย (คิดเป็น 77.3%) แต่มีผู้ป่วยในการศึกษาเพียง 1 ราย (คิดเป็น 2.3%) ที่มีภูมิคุ้มกันชนิด

neutralizing antibody ต่อสายพันธุ์ย่อย Omicron variant ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม

ระยะเวลาหลังได้รับ วัคซีนครบ 2 เข็ม	ระดับ anti-spike Ig, U/ml [median (IQR)]		p-value*
	กลุ่มศึกษา (35 ราย)	กลุ่มควบคุม (70 ราย)	
ที่ 4 สัปดาห์	531.0 (74.9-1215.0)	864.5 (510.5-1275.3)	0.009
ที่ 12 สัปดาห์	176.3 (40.3-566.0)	185.0 (68.4-494.9)	0.608
ผลต่างของระดับอิมมูโนโกลบูลิน ที่ 4 และ 12 สัปดาห์	263.9 (21.2-632.6)**	538.1 (300.4-850.2)**	0.006

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 4 และ 12 สัปดาห์ ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและกลุ่มควบคุม โดยจับคู่ให้มีสัดส่วนของอายุและเพศใกล้เคียงกัน

\*p-value จากการคำนวณด้วยสถิติ Mann-Whitney U test, \*\*p-value <0.001 จากการคำนวณด้วยสถิติ Wilcoxon signed-rank test

#### 4.2.3 ระดับภูมิคุ้มกันชนิด T-cell response

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 28 รายได้รับการตรวจหา T-cell response ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม ผลปรากฏว่าผู้ป่วยจำนวน 17 ราย จาก 28 ราย (คิดเป็น 60.7%) มีภูมิคุ้มกันแบบฟังก์ชันเซลล์ (T-cell responder) (มีการตอบสนองของ T-cell ด้วยวิธีการตรวจ Elispot มากกว่า 50 SFCs/10<sup>6</sup> PBMCs)

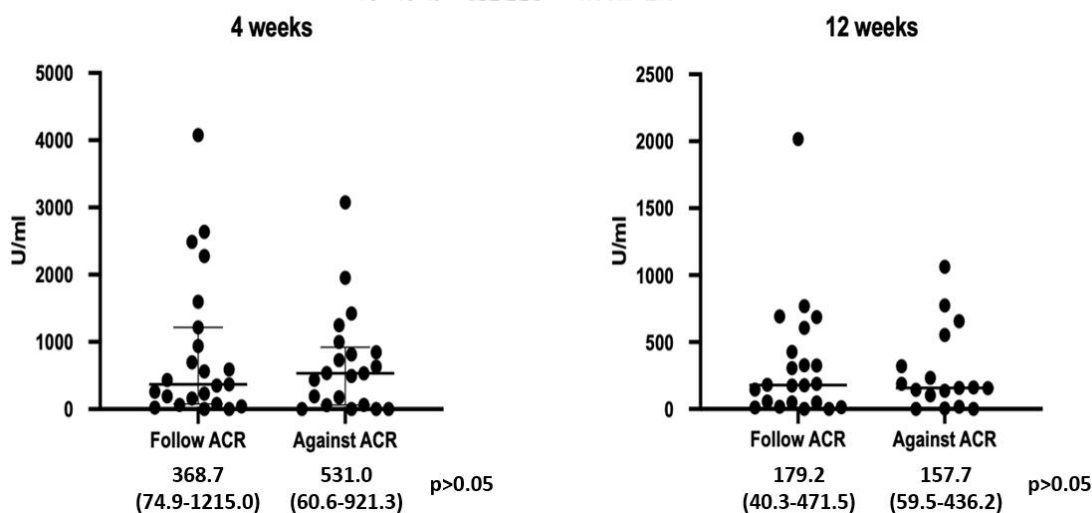
#### 4.3 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

เมื่อแบ่งผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาก่อเป็น 2 กลุ่มคือ 1. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR และ 2. กลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา พบว่าอัตราการเกิด seroconversion ในทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนใกล้เคียงกันคือ 91.3% (21 รายจาก 23 ราย) และ 81% (17 รายจาก 21 ราย) ตามลำดับ (ตารางที่ 8)

	IMDs modification		p value
	Follow ACR	Against ACR	
Seroconversion	21/23 (91.3%)	17/21 (81%)	0.318

ตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบอัตราการเกิด seroconversion ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR

เมื่อเปรียบเทียบระดับ anti-spike Ig ในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งที่ 4 และ 12 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม ดังแสดงในภาพที่ 13 ตามลำดับ



ภาพที่ 13 (ซ้ายมือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับ anti-spike Ig (U/ml) (median, IQR) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษาที่ 4 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม (ขวามือ) แสดงการเปรียบเทียบระดับ anti-spike Ig (U/ml) (median, IQR) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษาที่ 12 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม

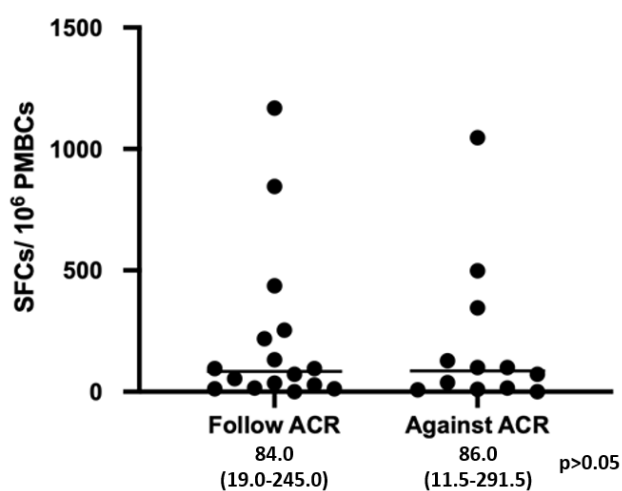
สำหรับการวิเคราะห์ระดับภูมิคุ้มกันชนิด neutralizing antibody เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 9

Positive neutralizing Ab	Treatment modification according to ACR recommendation		p-value*
	Follow	Against	
Delta variant	17/23 (73.9%)	17/21 (81%)	0.58
Omicron variant	0/23 (0%)	1/21 (4.8%)	0.29

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบอัตราการเกิด neutralizing antibody ต่อสายพันธุ์ย่อย Delta และ Omicron variant ในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ภายหลังจากได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม

\*คำนวณจาก Fisher's exact test

อัตราส่วนของ T-cell responder ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR มีจำนวนใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา (10 จาก 16 ราย คิดเป็น 60% และ 7 จาก 12 ราย คิดเป็น 58.3% ตามลำดับ) และระดับของ T-cell response ระหว่าง 2 กลุ่มก็ไม่แตกต่างกันดังแสดงในภาพที่ 14



ภาพที่ 14 แสดงระดับของ T cell response, SFCs/10<sup>6</sup> PBMCs [median (IQR)] ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา

#### 4.4 ผลข้างเคียงของวัคซีน

ผลข้างเคียงหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 และ 2 มีความคล้ายคลึงกัน โดยผู้ป่วยส่วนมากมีอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง (minor side effect) ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือ อาการไข้ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ อาการปวดบริเวณที่ได้รับวัคซีน อาการปวดศีรษะ ถ่ายเหลว อ่อนเพลีย ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้โต ดังแสดงในตารางที่ 10

	After 1 <sup>st</sup> dose N = 44	After 2 <sup>nd</sup> dose N = 44
Symptom		
Fever	5 (11.4%)	6 (13.6%)
Local pain at injection site	1 (2.3%)	2 (4.5%)
Headache	1 (2.3%)	1 (2.3%)
Diarrhea	2 (2.3%)	1 (4.5%)
Fatigue	2 (4.5%)	2 (4.5%)
Axilla lymphadenopathy	0 (0%)	1 (0%)

ตารางที่ 10 แสดงผลข้างเคียงภายหลังจากได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 เข็มที่ 1 และ 2

#### 4.5 การกำเริบของโรคปอดอักเสบไอลแอลดี (ILD flare)

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ไม่มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเกิดการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอลแอลดีหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 แต่พบการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอลแอลดีจำนวน 3 ราย (คิดเป็น 6.8%) หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยพบการกำเริบในผู้ป่วยโรค anti-synthetase syndrome (ASS) 1 ราย, ผู้ป่วยโรค IPAF 1 ราย และผู้ป่วยโรค hypersensitivity pneumonitis (HP) ผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (ผู้ป่วยโรค ASS และผู้ป่วยโรค HP) ได้รับการหยุดยากดภูมิคุ้มกันในช่วงที่ได้รับวัคซีนทั้ง 2 เข็ม ผู้ป่วยโรค ASS มีการกำเริบของโรค ได้แก่ อาการผื่นที่แขน ขา และฝ่ามือ ร่วมกับอาการเหนื่อยและมีฝ้าขาวมากขึ้นจากการติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก ที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 และต้องได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา prednisolone และยากดภูมิคุ้มกัน (mycophenolate mofetil) ส่วนผู้ป่วยโรค HP มีอาการกำเริบ

ได้แก่ อาการไอแห้ง อาการเหนื่อยและมีฝ้าขาวมากขึ้นจากการติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก ที่ระยะเวลา 2 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 และต้องได้รับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อให้ออกซิเจนและปรับเพิ่มขนาดยา prednisolone ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย มีอาการดีขึ้นและได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้ดูแลว่าอาการของโรคสงบลงหลังได้รับการรักษา

#### 4.6 การติดเชื้อโควิด-19

พบผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 1 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 44 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น unclassifiable fibrotic ILD ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิด mycophenolate sodium (Myfortic®) ขนาด 1,080 มิลลิกรัมต่อวัน และยา prednisolone ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อโควิด-19 ที่ระยะเวลา 14 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็ม จากการตรวจระดับภูมิคุ้มกันพบว่า ผู้ป่วยรายดังกล่าวไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 (ผลตรวจเป็นลบทั้งค่า anti-spike Ig และการตรวจ T cell response) โดยผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ดื่มนยากดภูมิคุ้มกันในช่วงที่ฉีดวัคซีน



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่วัดระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดที่ใช้ไวรัสเป็นพาหะ (viral vector vaccine) ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และมีการตรวจจำเพาะในสายพันธุ์ย่อยทั้ง Delta และ Omicron variant ซึ่งพบว่าวัคซีน viral vector ชนิด ChAdOx1 nCoV-19 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันได้ทั้งแบบ serological immunity (anti-spike Ig และ neutralizing Ab) และภูมิคุ้มกันแบบฟิงเซลล์ (T-cell response) โดยการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR ในช่วงเวลาที่ได้รับวัคซีนไม่มีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 สายพันธุ์ย่อย Omicron variant ในประชากรกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพต่ำมาก เมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อจากสายพันธุ์ย่อย Delta variant เมื่อคำนึงถึงความปลอดภัยของการใช้วัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 พบว่าวัคซีนชนิดนี้มีความปลอดภัยสูงในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และสามารถดูแลได้ด้วยการรักษาประคับประคองตามอาการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

#### 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีต่อเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 ได้ ทั้งระบบภูมิคุ้มกันแบบ serological และ T-cell response เมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับการศึกษาที่มีรูปแบบคล้ายคลึงกันในประชากรทั่วไปพบว่าระดับ anti-spike antibodies ของกลุ่มประชากรที่ศึกษาที่ค่าน้อยกว่าในประชากรทั่วไป กล่าวคือในกลุ่มผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1 nCoV-19 ครบ 2 เข็มเป็นเวลา 4 สัปดาห์นั้น ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันน้อยกว่าประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐานของระดับ anti-spike immunoglobulin 465.5 (IQR 66.4-983.0) และ 887.3 (492.7-1462.0) U/ml ตามลำดับ) การที่ระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับ

ยากดภูมิคุ้มกันภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 มีค่าต่ำกว่าประชากรทั่วไปที่มีสุขภาพแข็งแรง อาจอนุมานได้ว่าโรคปอดอักเสบไอแอลดีและการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมีผลลดการตอบสนองต่อวัคซีน ทำให้ร่างกายผู้ป่วยผลิตอิมมูโนโกลบูลินที่ใช้ต่อต้านเชื้อไวรัสได้ลดลง

แต่เป็นที่น่าสนใจว่าที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ภายหลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม ระดับภูมิคุ้มกัน ชนิด anti-spike immunoglobulin มีค่าใกล้เคียงกัน (ค่ามัธยฐาน 174.6 (48.2-426.6) และ 182.0 (49.9-539.5) U/ml ตามลำดับ) แสดงว่าสถานะทางภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคลอาจส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนเฉพาะในช่วงแรก (4 สัปดาห์) เท่านั้น นอกจากนี้จากสันนิษฐานได้ว่าสถานะทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีและยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับไม่ส่งผลต่อภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นแล้ว กล่าวคือไม่ทำให้ระดับภูมิคุ้มกันลดลงเร็วกว่าประชากรทั่วไปที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันดังกล่าว อย่างไรก็ตามกลุ่มควบคุมที่นำมาเปรียบเทียบกับผลลัพธ์ของการศึกษานี้ มีเพียง 169 ราย และอาจมีปัจจัยรบกวนบางอย่างที่ไม่ได้รับการควบคุม ทำให้ระดับ anti-spike immunoglobulin ที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็มมีระดับลดลงอย่างมาก ประชากรในกลุ่มควบคุมนี้จึงอาจไม่ใช่ตัวแทนที่ดีที่สุดของประชากรทั่วไป ไม่สามารถอนุมานว่าประชากรที่มีสุขภาพแข็งแรงจะมีการลดลงอย่างรวดเร็วของระดับภูมิคุ้มกันที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม

หากแบ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันตามชนิดของวัคซีนโดยเปรียบเทียบกับผลของการศึกษาที่มีระเบียบวิธีการวิจัยคล้ายคลึงกันจะพบว่าวัคซีน viral vector ชนิด ChAdOx1 nCoV-19 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้ใกล้เคียงกันกับ vaccine ชนิด mRNA เมื่อติดตามไปที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม และเมื่อติดตามไปที่ 12 สัปดาห์ก็ยังมีจำนวนผู้ป่วยที่มี T-cell function อยู่ที่ประมาณ 60% ดังแสดงในตารางที่ 11 สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจทำให้ภูมิคุ้มกันมีความแตกต่างกันได้แก่ ระยะห่างของการได้รับวัคซีนแต่ละเข็ม และระยะห่างของการเจาะเลือดภายหลังได้รับวัคซีน

	Braun-Moscovici et al 2021	Prendecki et al 2021	Padmanabha et al 2021	Our study
Vaccines	mRNA (Pfizer)	Viral vector (AZ)	Viral vector (AZ)	Viral vector (AZ)
Population	Rheumatic disease	Glomerulonephritis Vasculitis	Autoimmune rheumatic disease	ILD with IMDs
Timing of evaluation	4 wks after 2 shots	3 wks after 2 shots	4 wks after 2 shots	4 & 12 wks after 2 shots
Patients with IMDs	242/264 (91.7%)	22/22 (100%)	102/102 (100%)	44/44 (100%)
Seroconversion rate	86%	37.7%	90.2%	86% at 4 weeks
T-cell responder	-	94.1%	-	60.4% at 12 weeks

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบผลการศึกษากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิด-19 ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน(18-20)

ตัวย่อ: AZ, AstraZeneca; IMDs, immunosuppressive drugs

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำของ ACR กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา พบว่าผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง serological และ T-cell response อาจอนุมานได้ว่ายากดภูมิคุ้มกันไม่ใช่ปัจจัยเพียงหนึ่งเดียวที่ส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในประชากรกลุ่มนี้ โดยผู้ป่วยที่มีโรคปอดอักเสบไอแอลดีนั้น ตัวโรคเองมักจะส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานที่ผิดปกติอยู่แล้วแม้ผู้ป่วยจะไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นจึงเป็นข้อสังเกตว่าระดับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าประชากรปกติส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากตัวโรคของผู้ป่วยเอง

เป็นที่น่าสนใจว่าประสิทธิภาพของวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 ต่อการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์ย่อย Omicron variant เมื่อพิจารณาจากระดับ neutralizing antibody ที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็มมีค่าต่ำมาก (2.3%) เมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์ย่อย Delta variant (77.3%) ซึ่งลักษณะความด้อยประสิทธิภาพนี้น่าจะเป็นปัจจัยจากชนิดของวัคซีนร่วมกับผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่น้อยกว่าปกติของกลุ่มประชากรศึกษา โดยมีการตีพิมพ์ผลการศึกษาล่าสุดของ Andrews และคณะ(21) ที่ศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนโควิด-19 แต่ละชนิดในประชากรทั่วไป พบว่าที่ระยะเวลาประมาณ 4 สัปดาห์ วัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์ย่อย Omicron variant ประมาณ 48.9 % ซึ่งน้อยกว่าสายพันธุ์ย่อย Delta variant ที่ประมาณ 82.8 % และเมื่อติดตามไปที่ 12 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม วัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19

สายพันธุ์ย่อย Omicron variant ประมาณ 30% และไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเลย หากติดตามไปนานกว่า 25 สัปดาห์ ในขณะที่วัคซีน BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) และ mRNA-1273 (Moderna) มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์ย่อย Omicron variant ประมาณ 75% และ 94% ที่เวลา 4 สัปดาห์ ลดลงเป็น 30% และ 35% ตามลำดับ เมื่อติดตามไปที่ระยะเวลาประมาณ 12 สัปดาห์ นอกจากนี้วัคซีนชนิด mRNA ทั้ง 2 ชนิดยังคงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อที่ประมาณ 8-10% หากติดตามไปนานกว่า 25 สัปดาห์ ข้อมูลจากการศึกษานี้ยังรายงานด้วยว่าการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยการฉีดวัคซีนชนิด mRNA เพิ่มอีก 1 เข็ม จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 สายพันธุ์ย่อย Omicron variant ให้สูงขึ้นกว่า 60% ในประชากรทุกรายไม่ว่าจะเคยได้รับวัคซีนชนิด viral vector หรือ mRNA มาก่อน เมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาของวิทยาลัยนอร์ทบัคกับผลการศึกษาของ Andrews และคณะ อาจอนุมานได้ว่า ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันนั้นแม้จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 แต่ระดับภูมิคุ้มกันตั้งต้นน้อยกว่าประชากรทั่วไป ซ้ำยังลดลงเรื่อย ๆ เมื่อเวลาผ่านไป ทำให้ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโดยเฉพาะสายพันธุ์ย่อย Omicron variant ลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว การกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ประชากรกลุ่มนี้ด้วยวัคซีนชนิด mRNA ที่ระยะเวลาตั้งแต่ 12 สัปดาห์เป็นต้นไปหลังได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม น่าจะมีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 โดยเฉพาะสายพันธุ์ย่อย Omicron variant ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ระบาดทั่วโลก ณ ขณะนี้

วัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 เป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดี พบภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนเพียงเล็กน้อย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและคล้ายกับที่พบในประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตามแม้ในการศึกษาของวิทยาลัยนอร์ทบัคจะพบการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอแอลดีเพียง 6.8% การติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดภายหลังได้รับวัคซีนเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากการกำเริบของโรคปอดอักเสบไอแอลดีส่งผลต่อการดำเนินโรคและการเปลี่ยนแปลงการรักษา การตรวจพบความผิดปกติที่ทัน่วงทีและให้การรักษาที่รวดเร็วจึงจะช่วยลดผลเสียและภาวะทุพพลภาพของผู้ป่วยได้

### 5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากอุบัติการณ์การของโรคปอดอักเสบไอแอลดีค่อนข้างน้อยจึงทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนที่น้อย เพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยเพิ่มมากขึ้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษา

ร่วมกับโรงพยาบาลศิริราช อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยก็ยังคงมีจำกัด และในขั้นตอนของการตรวจภูมิคุ้มกันแบบฟิงเงิลส์จำเป็นต้องตรวจเลือดในทันที ไม่สามารถเก็บตัวอย่างเลือดมาตรวจในภายหลังได้ ดังนั้นจึงเป็นข้อจำกัดที่สามารถตรวจ T-cell response ได้เฉพาะผู้ป่วยในรพ.จุฬาลงกรณ์เท่านั้น

การศึกษานี้ไม่มีการตรวจ baseline serology ก่อนเข้าร่วมงานวิจัยเพราะฉะนั้นอาจจะมีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อโดยธรรมชาติ (natural infection) ก่อนเข้าสู่งานวิจัยปะปนเข้ามาได้ อีกทั้งในระหว่างการติดตามผู้ป่วย ไม่มีแนวทางการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นที่จะส่งผลต่อการติดเชื้อโควิด-19 เช่น การดูแลป้องกันตนเองจากการติดเชื้อ การลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในการใช้ชีวิตประจำวัน ช่วงเวลาและความรุนแรงของสายพันธุ์ย่อยแพร่ระบาด เป็นต้น นอกจากนี้การวินิจฉัยการติดเชื้อโควิด-19 หลังจากได้รับวัคซีนเป็นการวินิจฉัยโดยวิธี real time-polymerase chain reaction (RT-PCR) for COVID-19 เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการ ไม่ได้ทำการตรวจ RT-PCR for COVID-19 ทุกราย จึงอาจไม่สามารถทราบข้อมูลในแง่ของการป้องกันการติดเชื้อแบบไม่มีอาการ (asymptomatic COVID-19 infection) ได้

#### 5.4 ประโยชน์และการนำไปใช้

การศึกษานี้ได้ทำการศึกษาตามการปฏิบัติจริงในสถานการณ์ปัจจุบันขณะที่ทำการวิจัยทั้งในแง่ของชนิดของวัคซีน ขนาด ระยะห่างของการฉีดวัคซีน ดังนั้นผลการศึกษาในเรื่องการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ผลข้างเคียงของการฉีดวัคซีน จึงสามารถใช้ได้ทันทีกับเหตุการณ์ปัจจุบัน แต่เนื่องจากโควิด-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ ไม่เพียงแต่เฉพาะชนิดของวัคซีนที่ฉีด ยังรวมถึงแนวทางการวินิจฉัย การรักษา การป้องกันต่าง ๆ องค์กรความรู้และวิทยาการยังคงมีการปรับเปลี่ยนอยู่เสมอ ผู้วิจัยมีความเห็นว่าถึงแม้ในอนาคตจะมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของวัคซีนหลักที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ก็ยังสามารถใช้เป็นแนวทางในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ กล่าวคือผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีที่ ได้รับยากดภูมิคุ้มกันควรได้รับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีนที่พัฒนามาด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น mRNA vaccine เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อสายพันธุ์ย่อยที่อาจจะมีการระบาดใหม่อย่างต่อเนื่อง

ในปัจจุบันมีคำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการพิจารณาปรับเปลี่ยนการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนโดยสมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่มทั้งในประเทศและในต่างประเทศ แต่ยังมีได้เป็นข้อกำหนดตายตัว สำหรับในการศึกษานี้แพทย์ผู้รักษาเป็นผู้พิจารณาตามความเหมาะสม ผู้ทำการวิจัย

จึงได้วิเคราะห์แยกตามผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือการรักษาตามคำแนะนำดังกล่าว ผลปรากฏว่าไม่ได้มีความแตกต่างกันในแง่ของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ดังนั้นหากผู้ป่วยรายใดที่แพทย์เห็นว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง การพิจารณาไม่หยุดยากดภูมิคุ้มกันในช่วงที่ได้รับวัคซีนก็อาจสามารถทำได้ โดยไม่ต้องกังวลถึงผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิด-19 และอาจช่วยลดความกังวลในการเกิดการกำเริบของโรคได้

ในแง่ของความปลอดภัย เห็นได้ว่าวัคซีนมีผลข้างเคียงน้อย จึงอาจเป็นข้อมูลที่ใช้แนะนำผู้ป่วยที่มีความกังวลในส่วนนี้ได้ และจากการวิจัยพบว่าอาจเกิดการกำเริบของตัวโรคได้ แม้อุบัติการณ์จะน้อย ก็อาจแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการในช่วง 1-2 เดือนหลังได้รับวัคซีนด้วย

สำหรับแนวทางแก้ไขและงานวิจัยในอนาคตผู้ที่วิจัยเห็นว่าอาจจะทำเป็นการศึกษาแบบ multicenter study ที่มีจำนวนสถาบันที่เข้าร่วมการศึกษามากขึ้น เพื่อให้มีจำนวนผู้ป่วยโรคปอดอักเสบไอแอลดีเพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่าในอนาคตมีแนวโน้มว่าการติดเชื้อโควิด-19 จะกลายเป็นโรคประจำถิ่น แต่เชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ซาร์ส-โควี-2 ยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบรุนแรงได้ วัคซีนจึงยังเป็นสิ่งจำเป็นในการป้องกันทั้งการติดเชื้อและการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น เช่น หลังเข็ม 3 และเข็มต่อ ๆ ไป ซึ่งอาจเป็นวัคซีนชนิดใหม่ในอนาคต เป็นโอกาสในการศึกษาวิจัยที่น่าสนใจ ตลอดจนการดำเนินโรคของโรคปอดอักเสบไอแอลดีในระยะยาวภายหลังการได้รับวัคซีนโควิด-19 ชนิดต่าง ๆ ก็เป็นสิ่งที่น่าสนใจศึกษาเช่นกัน

## บรรณานุกรม

1. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82.
2. Lee H, Choi H, Yang B, Lee SK, Park TS, Park DW, et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur Respir J.* 2021.
3. Organization WH. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard 2020 [cited 2021 14 August]. Available from: <https://covid19.who.int>.
4. กระทรวงสาธารณสุข ก. โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) 2563 [cited 2021 14 august]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/>.
5. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางในการให้วัคซีนป้องกันโควิด-19 สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบและโรคแพ้ภูมิตัวเอง 2021 [updated 24 May 2021; cited 2021 14 August]. 3]. Available from: [https://www.thairheumatology.org/wp-content/uploads/2021/05/คำแนะนำวัคซีนโควิดAIIRD\\_TRA24May2021.pdf](https://www.thairheumatology.org/wp-content/uploads/2021/05/คำแนะนำวัคซีนโควิดAIIRD_TRA24May2021.pdf).
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzhharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396(10255):887-97.
8. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021;397(10277):881-91.
9. Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, Guner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim

results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021;398(10296):213-22.

10. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-92.

11. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):e30-e45.

12. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sumbul M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021.

13. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Kronke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021.

14. Bugatti S, De Stefano L, Balduzzi S, Greco M, Luvaro T, Cassaniti I, et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021.

15. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055-65.

16. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.

17. Min L, Sun Q. Antibodies and Vaccines Target RBD of SARS-CoV-2. *Front Mol Biosci*. 2021;8:671633.

18. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1322-9.



19. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryes S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1317-21.
20. Shenoy P, Ahmed S, Cherian S, Paul A, Shenoy V, Vijayan A, et al. Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 Vaccines in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *medRxiv.* 2021:2021.06.06.21258417.
21. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1532-46.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ศศิพัทธ์ นิธิวรรณท์
วัน เดือน ปี เกิด	3 กรกฎาคม 2531
สถานที่เกิด	จังหวัดตรัง
วุฒิการศึกษา	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY