

การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเข็มกระตุ้นปีเ็นที่16ปี2 ในผู้ป่วย
ปลูกถ่ายไตที่ได้รับวัคซีนโรคโควิดชนิดแชดด็อกซ์-1 มาแล้ว 2 เข็ม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Immunologic responses after booster dose of BNT162b2 against COVID-19 in post two doses of ChAdOx-1 kidney transplant recipients



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 2022
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเข็มกระตุ้นปีเ็นที่16ปี2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับวัคซีนโรคโควิดชนิดแชนด์ด็อกซ์-1 มาแล้ว 2 เข็ม
โดย	น.ส.ศุภพิชญา ภิรมย์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนะจรรยา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์วรุฒม์ รุ่งประดับวงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส ไตรตานนท์)

ศุภพิชญา ภิรมย์ : การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีนโรคโควิด-19 ชนิดเข็มกระตุ้นปีเอ็นที16บี2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับวัคซีนโรคโควิดชนิดแชดดอกซ์-1 มาแล้ว 2 เข็ม. (Immunologic responses after booster dose of BNT162b2 against COVID-19 in post two doses of ChAdOx-1 kidney transplant recipients) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.ณัฐวุฒิ โตนานำชัย

ที่มาของงานวิจัย : การรับประทานยากดภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อโคโรนาไวรัส 2 เข็มที่ไม่ดีและไม่เพียงพอต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน การศึกษานี้จึงถูกจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต่อวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด บีเอ็นที16บี2หลังได้รับวัคซีนโรคโควิดชนิดแชดดอกซ์ มาแล้ว 2 เข็ม

ระเบียบและวิธีวิจัย : เป็นการศึกษาเชิงสังเกตชนิดวิเคราะห์ (prospective cohort study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วมากกว่า 6 เดือน ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ไม่มีภาวะสลัดไตในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาและไม่เคยติดเชื้อโคโรนาไวรัสมาก่อน นำมาฉีดวัคซีนปีเอ็นที16บี2 หลังได้รับวัคซีนแชดดอกซ์เข็มที่ 2 มาแล้ว 4 สัปดาห์ และตรวจเปรียบเทียบภูมิคุ้มกันชนิดแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัส (anti-SARS-CoV-2 spike antibody) แอนติบอดีเอสแอลเอที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตก่อนและหลังฉีดวัคซีนดังกล่าวไปแล้ว 4 สัปดาห์

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้งหมด 115 คนที่เข้ารับการศึกษามีแนวโน้มภูมิคุ้มกันชนิดแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดบีเอ็นที16บี2จากค่ามัธยฐาน 8.85 บีเอยู/มล. (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 00.00-180.81) ขึ้นเป็น ค่ามัธยฐาน 676.64 บีเอยู/มล. (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 6.02-3,644.03) ($P < 0.001$) เมื่อศึกษาในกลุ่มย่อยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิกลุ่มที่ไม่มียาไมโครฟิโนเลท (mycophenolate ; MPA) มีภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานที่มียาไมโครฟิโนเลท (113.91 vs 3,060.69 บีเอยู/มล. , $P < 0.001$) และหลังจากการฉีดวัคซีนไม่พบแอนติบอดีเอสแอลเอที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตขึ้นมาใหม่ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงผิดปกติตลอดระยะเวลา 6 เดือน

สรุปผลการศึกษา : การฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดบีเอ็นที16บี2ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสามารถกระตุ้นภูมิแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามได้มากขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเทียบกับการได้รับวัคซีนชนิดแชดดอกซ์เพียง 2 เข็ม โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาไมโครฟิโนเลทในสูตรยากดภูมิพบภูมิขึ้นดีเป็นพิเศษ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6470069830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: COVID-19, vaccine, kidney transplant, immunosuppressive, Mycophenolic acid, anti SARS-CoV-2 S antibody

Supitchaya Phirom : Immunologic responses after booster dose of BNT162b2 against COVID-19 in post two doses of ChAdOx-1 kidney transplant recipients. Advisor: Assoc. Prof. Natavudh Townamchai, M.D.

BACKGROUND : Two doses of COVID-19 vaccination provide suboptimal immune response in kidney transplant recipients (KTRs). Immunosuppressant is one of the most important factors that blunts the immune response. We studied the immune response to the extended primary series of two doses of ChAdOx-1 and a single dose of BNT162b2 in kidney transplant patients.

METHODS : A prospective cohort study was conducted in KTRs with the age above 18 years old and had been transplanted for more than 6 months. The KTRs with history of recently rejection within the past 6 months or with a history of SARS-CoV-2 infection were excluded from the study. Four weeks after two doses of ChAdOx-1, a single booster dose of BNT162b2 was administered to all recipients. Anti-SARS-CoV-2 S antibody was compared between before and after this booster dose.

RESULTS : A total of 115 patients completed the study. The overall median anti-SARS-CoV-2 S antibody at 4 weeks after vaccine completion rose from 8.85 (IQR 00.00-180.81) BAU/mL to 676.64 (IQR=6.02-3644.03) BAU/mL ($p < 0.001$). Comparing between two immunosuppressive regimens, MPA sparing and standard regimen, the anti-SARS-CoV-2 S antibody was significantly higher in the MPA sparing group (3,060.69 and 113.91 BAU/mL, $p < 0.001$). The anti-HLA antibodies did not significantly increase after vaccination. There was no serious side effect throughout the six months of follow up period.

CONCLUSION : The booster dose with BNT162b2 after two doses of ChAdOx-1 could significantly increase the anti-SARS-CoV-2 S antibody level in KTRs especially among the MPA sparing KTRs group without any serious adverse event.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย อาจารย์นายแพทย์จักษพัฒน์ วนิชานันท์ ซึ่งเป็นอาจารย์ ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษา อย่างดีเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาและ ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอบพระคุณพยาบาลผู้ปฏิบัติงานและเจ้าหน้าที่ศูนย์ปลูกถ่ายไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเฉพาะนางสาลิน วัฒนาทร และนางสาวอรทัย พลศรี รวมถึงเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการหน่วย โรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการเก็บข้อมูลและตัวอย่างเลือด

ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่านที่สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมี ส่วนในงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ศุภพิชญา ภิรมย์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่ 1.....	1
บทนำ.....	1
1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale).....	1
2. คำถามของการวิจัย (research questions).....	2
2.1 คำถามหลัก.....	2
2.2 คำถามรอง.....	2
3. วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย (objectives).....	2
3.1 วัตถุประสงค์หลัก.....	2
3.2 วัตถุประสงค์รอง.....	2
4. สมมติฐาน (hypothesis).....	3
5. กรอบแนวความคิดการวิจัย (conceptual framework).....	3
3	
6. วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
6.1 รูปแบบการวิจัย (research design).....	4
6.2 ประชากรที่ศึกษาและประชากรตัวอย่าง.....	4

7. ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)	4
8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefit and application)	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
1. โรคโควิด-19 คืออะไร	6
2. ระบาดวิทยาของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต.....	7
3. อาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	7
3.1 อาการแสดงทั่วไปนอกเหนือระบบไต.....	7
3.2 อาการแสดงทางระบบไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต	9
4. ผลของยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต่อโรคโควิด-19	12
4.1 ยา Calcineurin inhibitor.....	12
4.2 ยากลุ่ม mycophenolic acid.....	12
4.3 ยา mammalian Targets Of Rapamycin inhibitors (mTORi)	12
5. วัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 (COVID-19 vaccine)	13
5.1 ชนิดของวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19.....	13
5.2 ผลของยากดภูมิต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต.....	15
5.3 วัคซีนเข็มกระตุ้นเข็มที่ 3 (Booster 3 rd dose).....	16
6. การตรวจภูมิคุ้มกันหลังจากฉีดวัคซีนโควิด19	17
6.1 anti SARS-CoV2 Spike antibody (anti-SARS-CoV2 S antibody).....	17
6.2 SARS-CoV-2 specific T-cell immunity	18
7. แอนติบอดีเอชแอลเอ (Anti HLA antibody).....	18
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	19
1. รูปแบบงานวิจัย (research design).....	19
2. ระเบียบวิธีงานวิจัย (research methodology).....	19

2.1 ประชากรที่ศึกษา.....	19
2.2 วิธีการดำเนินงานวิจัย	20
3. นิยามเชิงปฏิบัติการ (operational definition).....	23
3.1 anti SARS-CoV2 Spike antibody	23
3.2 SARS-CoV-2 specific T-cell immunity	23
3.3 Seroconversion rate.....	23
3.4 แอนติเอชแอลเอแอนติบอดี (Anti HLA antibody).....	23
4. การรวบรวมข้อมูล (data collection).....	23
5. การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis).....	26
6.การคำนวณจำนวนขนาดตัวอย่าง	26
7.ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations).....	26
7.2 ในด้านหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/ non-maleficence)..	27
7.3 ในด้านหลักความยุติธรรม (Justice).....	27
การศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและ ออกจากการศึกษาที่.....	27
ชัดเจน มีการเชิญชวนผู้ป่วยทุกคนให้มีโอกาสเข้าร่วมโครงการอย่างเท่าเทียมกัน.....	27
7.4 การพิจารณาจริยธรรมงานวิจัย	27
8.ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitations).....	27
12.แหล่งทุน	28
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	29
1. ประชากรที่ศึกษาและข้อมูลทางคลินิก.....	29
2. ระดับภูมิคุ้มกัน anti-SARS-CoV-2 S antibody และ seroconversion rate หลังได้รับ วัคซีน 31	
3. ผลการเปลี่ยนแปลงทาง Anti-HLA antibody, PRA, and DSA หลังได้รับวัคซีน BNT162b2	

4. ความปลอดภัย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และ ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันเชื้อโควิด
 ในระยะติดตาม..... 36

บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย..... 37

บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ 41

 1. สรุปผลงานวิจัย..... 41

 2. ข้อเสนอแนะ..... 41

บรรณานุกรม..... 42

ประวัติผู้เขียน..... 50



สารบัญตาราง

หน้า

Table 1 แสดงข้อมูลประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของวัคซีนในแต่ละชนิดที่มีใช้ในประเทศไทย ...	15
Table 2 แสดงแนวทางการเก็บข้อมูลผู้ป่วยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในงานวิจัย	24
Table 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการรักษา	30
Table 4 แสดงผลแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสเปรียบเทียบก่อนและหลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2ของผู้ร่วมการศึกษาทั้งหมด	32
Table 5 แสดงผลเปรียบเทียบแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสก่อนและหลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2ระหว่างสูตรยากดภูมิ 2 กลุ่ม	33
Table 6 แสดงอัตราการการเกิดภูมิคุ้มกันใหม่ (seroconversion rate) หลังการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ชนิดปีเอ็นที16ปี2	34
Table 7 แสดงผลลัพธ์ แอนติเอชแอลเอแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต	35
Table 8 แสดงรายละเอียดและข้อมูลของผู้ปลูกถ่ายไตที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัสในระยะเวลา 3 เดือนหลังได้รับวัคซีน	36

สารบัญภาพ

	หน้า
Figure 1 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย	3
Figure 2 แสดงแนวทางการฉีดวัคซีนและตรวจเลือดที่ปฏิบัติในการศึกษา.....	22
Figure 3 แสดงผังผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เข้าร่วมการศึกษาและระยะดำเนินการ	29
Figure 4 แสดงผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลัก ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(box) และพิสัย (range – whisker) ของแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสเปรียบเทียบก่อนและหลังฉีด วัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2 ในผู้ร่วมการศึกษาทั้งหมด 115 คน.....	32
Figure 5 แสดงผลการวิเคราะห์ผลลัพธ์รอง เปรียบเทียบ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ของ แอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัส ก่อนและหลังฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2 ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและสูตรที่เว้นยา mycophenolic acid	33
Figure 6 แสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกัน (seroconversion rate) หลังการได้รับวัคซีน เข็มกระตุ้น ชนิดปีเอ็นที16ปี2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและสูตร ที่เว้นยา mycophenolic acid.....	34

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

โรคโควิด-19 (COVID 19) อันเกิดจากการติดเชื้อโคโรนาไวรัส (SARS-CoV 2) ได้เริ่มมีการระบาดไปทั่วโลกตั้งแต่ ค.ศ.2019 และยังคงมีอัตราการเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทำให้ในปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อทั่วโลกรวมกันมากกว่า 662,445,150 คน และเสียชีวิตมากกว่า 6,704,827 คน (จากข้อมูล ณ วันที่ 19 มกราคม ค.ศ. 2023) ซึ่งในปัจจุบันประเทศไทยพบการระบาดอยู่เช่นกัน จนกระทั่งล่าสุดได้จัดเป็นโรคประจำถิ่นของประเทศไทยแล้ว ข้อมูลจากกรมควบคุมโรคประเทศไทยล่าสุดเมื่อปลายปี ค.ศ. 2022 พบการติดเชื้อรวมแล้วสูงถึง 4,752,700 คน คิดเป็นอัตราส่วน 6.8% ของประชากรทั้งหมด และในจำนวนนี้มีการเสียชีวิตสูงถึง 33,650 คน ซึ่งอุบัติการณ์นี้ทำให้เกิดผลกระทบใหญ่หลายด้าน ทั้งด้านเศรษฐกิจ ด้านสังคม และระบบสาธารณสุขทั่วประเทศ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัส มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้หลายระบบ เกิดภาวะปอดอักเสบ โคม่า จนถึงแก่ชีวิตได้ โดยอัตราการเกิดปอดอักเสบพบได้ร้อยละ 20-28⁽¹⁾ และอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 1-5 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงก็จะพบภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ได้สูงขึ้น เช่น ผู้ป่วยโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง และ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน⁽²⁾ โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไตจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น และมีการติดเชื้อที่ความรุนแรงมากกว่าคนทั่วไป โดยมีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 20-28% เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปที่มีอัตราการเสียชีวิตเพียง 1-5% เท่านั้น⁽³⁾ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ควรจะต้องให้ความสำคัญเป็นอย่างมาก

ในปัจจุบันจึงมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เพื่อที่จะลดอัตราการติดเชื้อ ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดอัตราการนอนหอผู้ป่วยวิกฤติ (intensive care unit ; ICU) ลดอัตราการเสียชีวิตให้กับผู้ป่วยได้ โดยได้มีการรับรองวัคซีนโดย World Health Organization (WHO) และเริ่มมีการกระจายวัคซีนอย่างแพร่หลายในต่างประเทศตั้งแต่ ธันวาคม ค.ศ. 2020 ซึ่งในประเทศไทยได้เริ่มฉีดวัคซีนโควิด-19 ตั้งแต่ประมาณเดือน มีนาคม ค.ศ. 2021 ที่ผ่านมา โดยในช่วงแรกเป็นวัคซีน Corovac ของบริษัทซิโนแวค (Sinovac) วัคซีน ChAdOx1 ของบริษัทแอสตราเซนเนกา (AstraZeneca)⁽⁴⁾ และวัคซีน BNT162b2 ของบริษัทไฟเซอร์ (Pizer)⁽⁵⁾ โดยช่วงเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2021 ทางองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration ; FDA) ได้ออกมาประกาศแล้วว่า การได้รับวัคซีนเพียง 2 เข็มนั้นไม่เพียงพอต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และสมควรพิจารณาฉีดวัคซีนกระตุ้นในเข็มที่ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น กลุ่มประชากรที่มีอายุ

มากกว่า 65 ปี กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม กลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ รวมถึงการปลูกถ่ายไต โดยพิจารณาฉีดเข็มที่ 3 เป็นชนิด mRNA vaccine ห่างจากเข็มที่ 2 ที่ 4 สัปดาห์

แต่จากข้อมูลงานวิจัยของวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ในขณะนั้นยังไม่มีการทำวิจัยศึกษา ประสิทธิภาพของวัคซีนเข็มกระตุ้นที่ 3 ชนิด BNT16262 หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1-S มาแล้ว ทั้งหมด 2 เข็มที่จำเพาะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ซึ่งต้องการทำการศึกษา ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยต้องการศึกษาถึงระดับ ภูมิคุ้มกันก่อนและหลังฉีดวัคซีน BNT162b2 โดยตรวจ Anti-SARS-CoV2 S antibody และ T cell response หลังฉีดวัคซีน รวมถึงศึกษาภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะการกระตุ้นภูมิ ต่อตัวไตที่ได้รับการปลูกถ่ายมา โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันสูตรต่าง ๆ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Observational study ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่จะได้รับการฉีดวัคซีน อยู่แล้ว

2. คำถามของการวิจัย (research questions)

2.1 คำถามหลัก (primary research question)

- ระดับภูมิคุ้มกัน Anti-SARS-CoV2 S antibody ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตหลัง ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 ไปแล้ว 4 สัปดาห์จะเพิ่มสูงมาก น้อยเพียงใดเมื่อเทียบกับ ภูมิก่อนการฉีดกระตุ้นด้วยเข็มดังกล่าว

2.2 คำถามรอง (secondary research questions)

- ระดับภูมิคุ้มกัน SARS-CoV2 specific T-cell immunity ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตหลังได้รับ วัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 ไปแล้ว 4 สัปดาห์แล้วจะเพิ่มสูงมากน้อยเพียงใดเมื่อ เทียบกับภูมิก่อนการฉีดกระตุ้นด้วยเข็มดังกล่าว
- การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต่อวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและกลุ่มที่เว้นยา mycophenolic acid มีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร
- วัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 สามารถส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ แอนติบอดี เอชแอลเอ (anti HLA antibody) หรือไม่
- วัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 สามารถกระตุ้นให้เกิดผลข้างเคียงได้หรือไม่ อะไรบ้าง

3. วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย (objectives)

3.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาการตอบสนองทาง ภูมิคุ้มกัน Anti-SARS-CoV2 S antibody ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 แล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์

3.2 วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาการตอบสนองทาง ภูมิคุ้มกัน SARS-CoV2 specific T-cell immunity ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 แล้วเป็นเวลา 4 สัปดาห์
- เพื่อศึกษาความแตกต่างในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต่อวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและกลุ่มที่เว้นยา mycophenolic acid
- เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ แอนติเอชแอลเอแอนติบอดี ก่อนและหลังการรับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2
- เพื่อศึกษาอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

4. สมมติฐาน (hypothesis)

ภูมิคุ้มกัน Anti-SARS-CoV2 S antibody หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิด BNT162b2 แล้วที่ 4 สัปดาห์ จะขึ้นสูงกว่าก่อนได้รับวัคซีนเข็มดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

5. กรอบแนวความคิดการวิจัย (conceptual framework)

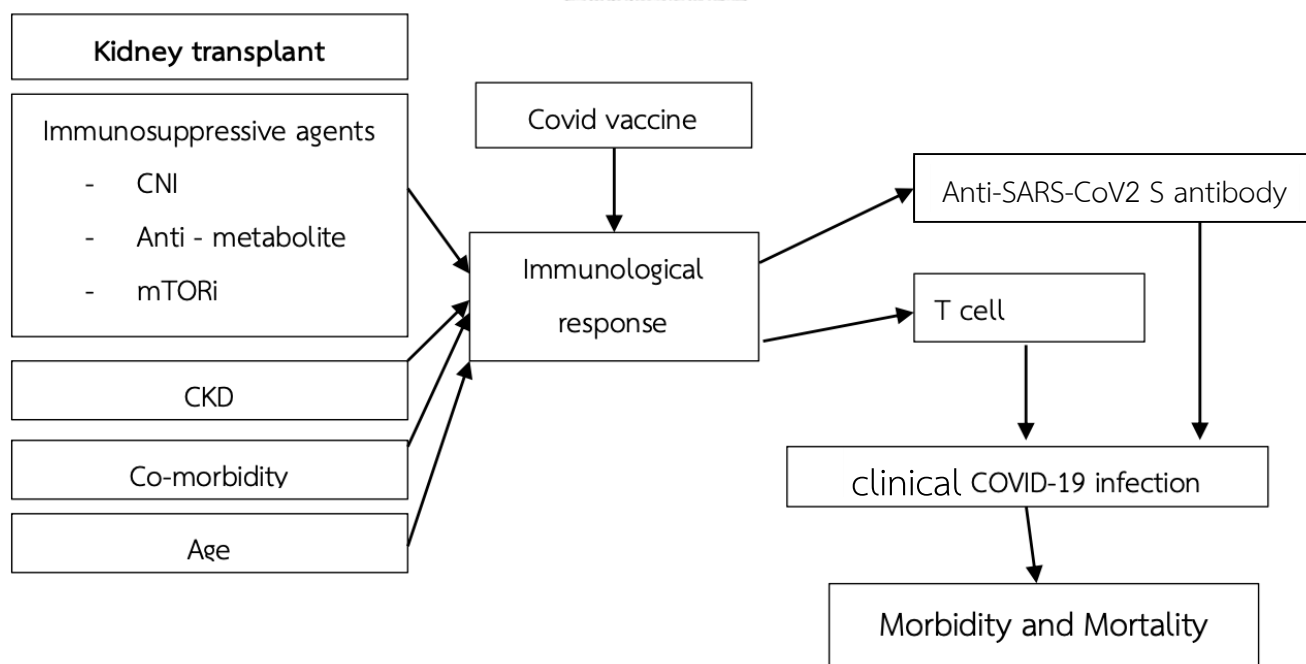


Figure 1 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย

6. วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

6.1 รูปแบบการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาเชิงสังเกตชนิดวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (observation study – prospective cohort study) โดยเป็นการศึกษาแบบนำร่อง (pilot study)

6.2 ประชากรที่ศึกษาและประชากรตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population)

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการฉีดวัคซีนชนิด ChAdOx1-S มาแล้วทั้งหมด 2 เข็ม และไม่เคยติดเชื้อโคโรนาไวรัสมาก่อน

ประชากรตัวอย่าง (sample)

ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการฉีดวัคซีนชนิด ChAdOx1-S มาแล้วทั้งหมด 2 เข็ม และไม่เคยติดเชื้อโคโรนาไวรัสมาก่อน ติดตามการรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2555 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ.2564

7. ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)

7.1 ในด้านหลักความเคารพบุคคล (respect for person)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องสมัครใจยินยอมเข้าร่วมดำเนินการโดยตนเองหรือผู้แทนโดยชอบธรรมโดยผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอิสระในการยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยผู้ป่วยมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการรักษา ผลการตรวจจะไม่นำมาใช้ในการแปลผลการวิจัยในทันที

7.2 ในด้านหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/ non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับข้อมูลของผลการตรวจโดยละเอียดและมีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอจากวิจัย ซึ่งในสถานการณ์ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่ฉีดวัคซีนโรคดังกล่าวนี้ล้วนอยากทราบข้อมูลภูมิคุ้มกันของตนเองเพื่อประโยชน์ในการระมัดระวังและดูแลตนเองจากโรคโควิด-19 นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะได้ชี้แจงรายละเอียดขั้นตอนการวิจัยด้วยตัวเองต่อผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือผู้แทนโดยชอบธรรม งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย

7.3 ในด้านหลักความยุติธรรม (Justice)

การศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและ ออกจากการศึกษาที่ชัดเจน มีการเชิญชวนผู้ป่วยทุกคนให้มีโอกาสเข้าร่วมโครงการอย่างเท่าเทียมกัน

8. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (expected benefit and application)

เนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด19ที่กระจายเป็นวงกว้าง ทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก การเร่งฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อโคโรนาไวรัสจึงเป็นวิธีการแก้ไขปัญหาเร่งด่วนที่ทุกประเทศจะต้องรีบดำเนินการ แต่เนื่องจากในขณะนั้นวัคซีนป้องกันเชื้อโคโรนาไวรัสยังเป็นวัคซีนที่ผลิตขึ้นมาใช้ได้ในเวลาระยะสั้นเพื่อแก้ไขปัญหาก็ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำเพาะ ในขณะที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูงหากมีการติดเชื้อเกิดขึ้น

การศึกษานี้จึงมีประโยชน์เพื่อมุ่งหวังที่จะได้ข้อมูลจากการให้วัคซีนป้องกันเชื้อโคโรนาไวรัสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทั้งในด้านประสิทธิภาพ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการฉีดวัคซีน เพื่อที่จะสร้างความเชื่อมั่นให้กับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในการฉีดวัคซีน ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยากดภูมิคุ้มกันสูตรมาตรฐานและสูตรเว้น mycophenolic acid และยังเป็นฐานข้อมูลในการทำวิจัยต่อไป

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การระบาดของโรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 (SARS-CoV-2 infection) ส่งผลกระทบต่อทั่วโลกตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2019 โดยพบการระบาดทั้งในกลุ่มคนที่มีสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ และกลุ่มที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังอยู่เดิม โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (end-stage kidney disease) และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplant recipient) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของตัวโรคและอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าประชากรทั่วไป อันเป็นผลหลักมาจากภาวะภูมิคุ้มกันที่ลดลงจากการรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน ทั้งนี้อุบัติการณ์โรคโควิด 19 ยังส่งผลกระทบทำให้จำนวนการปลูกถ่ายไตลดลงไปทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย ที่สำคัญที่สุดคือแม้ว่าเทคโนโลยีทางการแพทย์จะมีความก้าวหน้าได้เท่าทันตัวโรคจนสามารถพัฒนาวัคซีนป้องกันเชื้อโคโรนาไวรัสได้แล้ว แต่พบว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกลับมีการตอบสนองที่น้อยกว่าประชากรทั่วไปจนอาจไม่เพียงพอในการป้องกันโรคดังกล่าว

1. โรคโควิด-19 คืออะไร

โรคโควิด-19 หรือ COVID-19 ย่อมาจาก “โค หรือ CO” แทน โคโรนา หรือ corona, “วี หรือ VI” แทน ไวรัส หรือ virus, “ด หรือ D” แทน disease และ 19 แทน 2019 โรคโควิด-19 เกิดจากการติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอไวรัส (RNA virus) จากกลุ่มจีนัสบีตาโคโรนาไวรัส (Betacoronavirus) ซับจีนัสซาร์บีโคไวรัส (Sarbecovirus) โดยเชื้อไวรัสก่อโรคโคโรนาในมนุษย์มีทั้งหมด 7 สายพันธุ์ แบ่งเป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรคในทางเดินหายใจส่วนบนของคนแบบไม่รุนแรง 4 สายพันธุ์ ได้แก่ HKU1, NL63, OC43 และ 229E ส่วนที่เหลืออีก 3 สายพันธุ์สามารถก่อโรคได้รุนแรง ทำให้เกิดอาการปอดอักเสบติดเชื้อและเสียชีวิตได้⁽⁶⁾ ได้แก่

1. ไวรัสซาร์ส-โควี (SARS-CoV) ที่ทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือโรคซาร์ส ในประเทศจีนและฮ่องกง ช่วงปี ค.ศ. 2002-2003
2. ไวรัสเมอร์ส-โควี (MERS-CoV) ที่ทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลางหรือโรคเมอร์สในช่วงปี ค.ศ. 2012-2013
3. ไวรัสซาร์ส-โควี-2 (SARS-CoV-2) ซึ่งถือเป็นไวรัสสายพันธุ์ล่าสุดที่เพิ่งค้นพบ และทำให้เกิดโรคโควิด-19 ที่มีการระบาดใหญ่ทั่วโลก (pandemic) ในปัจจุบัน และเป็นสายพันธุ์ที่กำลังกล่าวถึงในบทความนี้

การแพร่ของเชื้อโคโรนาไวรัส สามารถแพร่ได้หลายทาง ทั้งทางฝอยละอองขนาดใหญ่ และขนาดเล็กเข้าไปในทางเดินหายใจ การแพร่กระจายเชื้อทางอากาศ (airborne) รวมถึงการสัมผัสสิ่งของที่ใช้ร่วมกันแล้วแพร่เชื้อเข้ามาในทางเดินหายใจสามารถเกิดขึ้นได้แต่พบน้อย⁽⁷⁾

2. ระบาดวิทยาของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอัตราการติดเชื้อโคโรนาไวรัสคิดเป็น ร้อยละ 23.4 และอัตราการการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20.5⁽⁸⁾ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มประชากรที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ transplantation) ทั้งหมดแล้วพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอัตราการติดเชื้อสูงที่สุดอยู่ที่ 22.5 ต่อ 1000 ปอด ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอัตราการติดเชื้อสูงเป็นอันดับ 3 อยู่ที่ 17.7 ต่อ 1000 ไต⁽⁹⁾

นอกจากนี้แล้วเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการอื่น ไม่ว่าจะเป็นการฟอกเลือด หรือการล้างไตทางช่องท้องพบว่า อัตราการติดเชื้อของผู้ป่วยที่รับการฟอกไตทางเส้นเลือดไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากนัก^(2, 10) แต่อัตราการติดเชื้อกลับพบน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งพบว่าหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมีอัตราการติดเชื้อที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางเส้นเลือดเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถแยกตัวอยู่ที่บ้านได้อย่างเคร่งครัด⁽¹¹⁾

3. อาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

อาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีตั้งแต่ไม่มีอาการ มีอาการเพียงเล็กน้อย ไปจนถึงอาการรุนแรงจนเกิดภาวะการทำงานของระบบต่างๆ ล้มเหลว โดยจะขออธิบายดังนี้ ในที่นี้จะขอแบ่งเป็นอาการทางระบบไตและอาการทางระบบทั่วไปนอกเหนือจากระบบไต

3.1 อาการแสดงทั่วไปนอกเหนือระบบไต

อาการทางระบบทางเดินหายใจ

เนื่องจากเชื้อโคโรนาไวรัส (SARS-CoV-2) จะเข้าสู่เซลล์มนุษย์โดยใช้ โปรตีนส่วนหนาม (spike protein) บนผิวเซลล์ของไวรัส ซึ่งมีรูปร่างเฉพาะเจาะจง สามารถจับกับ โปรตีนเอซีอี 2 (angiotensin-converting enzyme 2; ACE2) บนผิวของเซลล์มนุษย์และพบมากที่สุดที่บริเวณเซลล์เยื่อบุระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะที่บริเวณเซลล์เยื่อบุถุงลมชนิดที่ 2 (alveolar cell type 2) จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้อาการแสดงส่วนมากเป็นอาการทางระบบทางเดินหายใจ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าโปรตีนเอซีอี 2 ที่พบทางระบบทางเดินหายใจจะพบมากขึ้นในผู้สูงอายุ จึงทำให้พบอัตราการติดเชื้อโคโรนาไวรัสที่แสดงอาการทาง

ระบบทางเดินหายใจในผู้สูงอายุมากกว่ากลุ่มอายุอื่น⁽¹²⁾ อาการทางระบบทางเดินหายใจมีตั้งแต่ ระบายเคืองจมูก การรับกลิ่นลดลง เจ็บบริเวณคอหอย ไอเสมหะ หอบเหนื่อย มีภาวะปอดติดเชื้อ จนถึงเกินระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS)⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าอาการ อาการแสดง และความรุนแรงของตัวโรคขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของเชื้อโคโรนาไวรัส

- สายพันธุ์อัลฟา (Alpha variant - B.1.1.7 lineage) เป็นสายพันธุ์ที่สามารถแพร่กระจายได้ง่าย มีการศึกษาพบว่าสายพันธุ์อัลฟามีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าสายพันธุ์ดั้งเดิมถึง 1.6 เท่า⁽¹⁴⁾ โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่าสามารถแพร่กระจายได้ง่ายกว่าสายพันธุ์อื่นเช่นกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรทั่วไปและผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตระหว่าง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ⁽¹⁵⁾

- สายพันธุ์เบต้า Beta (B.1.351 lineage) เป็นสายพันธุ์ที่พบการระบาดค่อนข้างน้อยในประเทศไทยโดยคิดเป็นร้อยละ 2.1 ของการติดเชื้อโคโรนาไวรัสในประเทศไทยทั้งหมด มีความรุนแรงกว่าสายพันธุ์ดั้งเดิม มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าประมาณ 1.5 เท่า⁽¹⁶⁾ สิ่งสำคัญของสายพันธุ์นี้คือวัคซีนในช่วงแรกอาจไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ดี ความรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกับกลุ่มประชากรทั่วไปไม่แตกต่างกันทั้งในแง่ของอัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต⁽¹⁷⁾

- สายพันธุ์แกมมา (Gamma - P.1 lineage) เป็นสายพันธุ์ที่มีการแพร่กระจายเชื้อได้ง่ายกว่าสายพันธุ์ดั้งเดิม มีการเปลี่ยนแปลงทางรหัสพันธุกรรมค่อนข้างมากเกิดการกลายพันธุ์เป็นสายพันธุ์ย่อย ๆ หลายสายพันธุ์ และพบว่าประสิทธิภาพภูมิคุ้มกันของวัคซีนในการป้องกันต่อสายพันธุ์นี้ลดลง พบการรายงานของการติดเชื้อซ้ำของสายพันธุ์แกมมาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตคนเดียวกันค่อนข้างมาก⁽¹⁸⁾

- สายพันธุ์เดลตา (Delta - B.1.617.2 lineage) เป็นสายพันธุ์ที่มีการระบาดไปทั่วโลก โดยในประเทศไทยพบมากถึงร้อยละ 46.1 ของสายพันธุ์การติดเชื้อในประเทศไทยทั้งหมด สายพันธุ์เดลตาเป็นสายพันธุ์ที่มีความรุนแรงสูงเมื่อเทียบกับทุกสายพันธุ์ จากการศึกษาพบว่าอัตราการนอนโรงพยาบาลสูงกว่าสายพันธุ์อัลฟาถึง 1.3 เท่า และมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าสายพันธุ์ดั้งเดิม 2.3 เท่า⁽¹⁶⁾ โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าประชากรทั่วไป 3.9 เท่า และเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการล้างไตทางเส้นเลือดและผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแล้วพบว่าอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าถึง 1.24 เท่า⁽¹⁹⁾

- สายพันธุ์โอไมครอน (Omicron) สายพันธุ์ล่าสุดที่องค์การอนามัยโลกประกาศเป็นสายพันธุ์ระดับที่น่ากังวล (Variants Of Concern: VOC) โดยสายพันธุ์นี้มีมีการกลายพันธุ์ส่วนโปรตีนหนามมากถึง 32 ตำแหน่ง ทำให้สามารถหลบหลีกภูมิคุ้มกันด้านทานได้มากขึ้น เข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น ส่งผลต่อการลดประสิทธิภาพของวัคซีนที่มีอยู่ปัจจุบันอย่างมาก และมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการกลับมาติดเชื้อซ้ำเพิ่มขึ้น แต่อาการมักไม่รุนแรงเนื่องจากอาการส่วนมากเป็นการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน พบการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างที่ทำให้เกิดปอดอักเสบเพียงเล็กน้อย โดยผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตก็มีอาการแสดงดังกล่าวไม่แตกต่างกับกลุ่มประชากรทั่วไป โดยมีการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ส่งเสริมให้การติดเชื้อโอไมครอนเป็นชนิดรุนแรงลงปอดในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตคือ อายุที่มากขึ้น ภาวะอ้วน และภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีค่าครีเอตินิน (creatinine) ที่สูงขึ้นกว่าเดิม 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร⁽²⁰⁾

นอกจากอาการทางระบบทางเดินหายใจแล้ว ยังสามารถพบอาการร่วมที่ระบบอื่นร่วมด้วยได้ เนื่องจากโปรตีนเอสอี 2 ที่เป็นโปรตีนทางเข้าของเชื้อโคโรนาไวรัสสามารถพบบนผิวเซลล์ของอวัยวะอื่นได้เช่นกัน โดยอวัยวะที่มักพบร่วมในกลุ่มผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตคือ ระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยทั่วไปสามารถพบโปรตีนเอสอี 2 บนกล้ามเนื้อหัวใจได้มากกว่าร้อยละ 7.5 จึงทำให้สามารถพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบได้ พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจะมีการปรับตัวเพิ่มจำนวนโปรตีนเอสอี 2 บนกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่าประชากรทั่วไป โดยที่ผ่านมามีรายงานพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโคโรนาไวรัสที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้ว อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแสดงถึงความรุนแรงและอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจากการติดเชื้อโคโรนาไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต⁽²¹⁾

3.2 อาการแสดงทางระบบไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

โรคโควิด-19 สามารถส่งผลต่อระบบไต โดยเชื้อโคโรนาไวรัสทำให้เกิดการติดเชื้อในเนื้อเยื่อของไตได้โดยตรง และเชื้อโคโรนาไวรัสยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและการตอบสนองต่อการอักเสบทางอ้อม โดยสามารถส่งผลต่อทั้งบริเวณเส้นเลือดไต เส้นเลือดฝอยในไต โกลเมอรูลัส หลอดไตฝอย และเนื้อเยื่อเซลล์ที่ฝังงูท่อไต โดยเชื้อโคโรนาไวรัสสามารถส่งผลต่อผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเหมือนผู้ป่วยกลุ่มประชากรทั่วไปและอาการที่เฉพาะกับการปลูกถ่ายไต ซึ่งจะกล่าวถัดไป

เส้นเลือด สามารถเกิดความผิดปกติทั้งการอุดตันในเส้นเลือดไตใหญ่ (renal artery thrombosis) จนเกิดภาวะไตขาดเลือด (renal infarction)⁽²²⁾ และการอุดตันในเส้นเลือดฝอยชนิดทีเอ็มเอ (thrombotic microangiopathy ; TMA) โดยสามารถพบโปรตีนเอสอี 2 บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดได้ (endothelium cell) และกระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด

เลือด ร่วมกับการที่การติดเชื้อโคโรนาสามารถกระตุ้นเกร็ดเลือดและระบบการแข็งตัวของเลือดให้ทำงานมากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะอุดตันในเส้นเลือดโตทั้งเส้นเลือดใหญ่และเส้นเลือดฝอยเล็กและเกิดภาวะไตวายตามมาได้ ปัจจุบันมีรายงานพบผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีภาวะอุดตันที่เส้นเลือดแดงใหญ่และเส้นเลือดฝอยแล้ว

โกลเมอรูลัส บนเซลล์โพโดไซต์ (podocyte) สามารถพบโปรตีนเอซีอี 2 ได้เช่นกัน มีรายงานพบผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มสูงหลังจากติดเชื้อโคโรนาไวรัสจำนวนมาก อาการและอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มโรคเนโฟโพรติก (nephrotic syndrome) โดยเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อไตแล้วพบลักษณะของเซลล์โพโดไซต์บาดเจ็บ ซึ่งมีลักษณะเข้าได้กับ 2 กลุ่มหลักคือ

1. กลุ่มที่หน่วยกรองของไต มีความผิดปกติเพียงเล็กน้อย (minimal Change Disease; MCD)
2. กลุ่มเอฟเอสจีเอส (focal segmental glomerulosclerosis; FSGS)

โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการยุบตัวของโกลเมอรูลัส (collapsing variant FSGS) ซึ่งผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่พบการบาดเจ็บที่บริเวณเซลล์โพโดไซต์ทั้ง 2 ชนิดนี้ ส่วนมากจะสัมพันธ์กับการแสดงของยีนอะโพล-1 (APOL-1 gene) โดยจากรายงานผู้ป่วยรายานหนึ่งในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะลดลงได้โดยตอบสนองต่อยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) / angiotensin II receptor blockade (ARB) และสเตียรอยด์⁽²³⁾

นอกจากกลุ่มโปรตีนรั่วในปัสสาวะแล้วการติดเชื้อโคโรนาไวรัสยังสามารถทำให้เกิดการอักเสบที่บริเวณโกลเมอรูลัสชนิดฉับพลัน (acute glomerulonephritis) ตรวจพบเม็ดเลือดแดงลักษณะบิดเบี้ยวในปัสสาวะ (dysmorphic red blood cell) ได้ ซึ่งมักเกิดจากปฏิกิริยาการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันและกระบวนการอักเสบของร่างกาย โดยผลการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบมีรายงานลักษณะชิ้นเนื้อไตหลายชนิด ทั้งชนิดที่มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่มีเซนเจียล (mesangial hypercellularity), ชนิดที่มีการเพิ่มจำนวนในเส้นเลือดฝอยจนเกิดการอุดตัน (endocapillary hypercellularity) และมีรายงานโรคหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นโรคไตอักเสบรูปัส หรือ โรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ (IgA nephropathy) ซึ่งส่วนมากมักเป็นการกลับเป็นซ้ำของโรคเดิม⁽²⁴⁾

หลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อเซลล์มุงท่อไต การอักเสบของหลอดไตฝอยเกิดได้ทั้งจากการติดเชื้อของไวรัสโดยตรงได้ จากการที่เซลล์เยื่อบุหลอดไตฝอยมีโปรตีนเอซีอี 2 เช่นกันโดยเฉพาะที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubular cell) และจากการการตอบสนองต่อการอักเสบของระบบร่างกายทำให้เกิดการอักเสบที่หลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อ

เซลล์ผุ่ยท่อไตเฉียบพลัน (acute tubulointerstitial nephritis) จากการเปลี่ยนแปลงทางความดันของร่างกาย (ischemic acute tubular necrosis)

การสลายไตหรือการปฏิเสธไต (rejection) หลังการติดเชื้อโควิด จากการศึกษาพบว่ามีความเป็นไปได้ที่การสลายไตจะเกิดได้จากหลายปัจจัย ไม่ว่าจะเป็นผลจากการติดเชื้อไวรัสเอง จากระบบภูมิคุ้มกันที่ได้รับการกระตุ้นเพิ่มมากขึ้น หรือจากการลดยากดภูมิคุ้มกันลงในช่วงที่อาการติดเชื้อรุนแรง การศึกษาในปัจจุบันยังไม่พบรายงานถึงความสัมพันธ์ของเชื้อโคโรนาไวรัสที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการสลายไตได้โดยตรง มีรายงานผู้ป่วยของ Nicole Nourie และคณะ⁽²⁵⁾ ที่พบการสลายไตของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตไปแล้ว 6 ปี เดิมผู้ป่วยมีภาวะไตวายที่สงสัยว่าเกิดจากโรค FSGS ผู้ป่วยมีความเสี่ยงทางระบบภูมิคุ้มกันต่ำ (low immunological risk) ไม่เคยมีประวัติสลายไตมาก่อน ไม่เคยพบแอนติบอดีเอชแอลเอที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (donor specific antibody; DSA) มาก่อน ตรวจพบการสลายไตชนิดแอนติบอดี หรือเอบีเอ็มอาร์ (ABMR) ซึ่งเกิดหลังการติดเชื้อโคโรนาไวรัสไปแล้ว 8 เดือน ในช่วงที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัสมีการลดยา mycophenolate mofetil จาก 1500 มิลลิกรัม/วัน เหลือ 1000 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 10 วันจากนั้นกลับมาใช้ยาในขนาดเดิม โดยผลตรวจพบแอนติบอดีเอชแอลเอที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (DSA) โดยเป็นชนิด เอชแอลเอกลุ่มที่ 1 - HLA Cw17 ซึ่งโดยปกติแล้วโอกาสการเกิดแอนติบอดีจากเอชแอลเอกลุ่มที่ 1 ในระยะหลังของการปลูกถ่ายไตเป็นเวลานานแบบในผู้ป่วยรายนี้พบได้น้อยมาก จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าการสลายไตนี้จะสัมพันธ์กับการติดเชื้อโคโรนาไวรัสจริงหรือไม่ ซึ่งมีการศึกษาพบว่า HLA Cw17 สามารถตรวจพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัสในกลุ่มที่มีอาการรุนแรงได้เช่นกัน⁽²⁶⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่เป็นที่แน่ชัดและต้องรอการศึกษาต่อไปในอนาคต

ภาวะสลายไตที่เกิดตามหลังการติดเชื้อโคโรนาไวรัส พบว่าสามารถเกิดได้หลายแบบ ทั้งชนิดชนิดแอนติบอดี (ABMR) ชนิดเซลล์ (acute cellular rejection; ACR) รวมถึงชนิดที่พบร่วมกันทั้ง 2 แบบ (mixed type) และสามารถพบทั้งแบบฉับพลันและแบบเรื้อรังได้ จากระบาดวิทยาพบว่าสามารถพบได้ทุกแบบในอัตราที่ไม่ได้แตกต่างกัน⁽²⁷⁾

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Paula Anton Pampols⁽²⁸⁾ ที่ศึกษากลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 47 คนที่ได้รับการติดเชื้อในประเทศสเปน และมีการลดปริมาณยากดภูมิในช่วงที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัส เป็นช่วงระยะเวลาสั้นๆ โดยส่วนมากเป็นการลดยากลุ่ม mycophenolic acid จำนวนร้อยละ 86 และลดยากลุ่ม tacrolimus จำนวนร้อยละ 16 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่อยู่ในการศึกษา ไม่พบว่าผู้ป่วยมีภาวะการสลายไตและไม่พบแอนติบอดีเอชแอลเอของที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (DSA) ในช่วงตลอดการติดตาม 3 เดือนหลังผู้ป่วยติดเชื้อโคโรนาไวรัส ที่ได้รับ

การปรับลดยา ดังนั้นการลดยากดภูมิในช่วงที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัสในระยะเวลาสั้น ๆ ยังเป็นเพียงสันนิษฐานว่าทำให้เกิดการสลัดไตในช่วงนี้หรือไม่ แต่ยังไม่มีการศึกษารองรับที่ชัดเจน

4. ผลของยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต่อโรคโควิด-19

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการปฏิเสธไต โดยยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิดแต่ชนิดที่ใช้เป็นตัวหลักประกอบไปด้วย

4.1 ยา Calcineurin inhibitor

โดยปกติเชื้อโคโรนาไวรัสจะแบ่งตัวผ่าน immunophilin pathway โดยจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ายากดภูมิคุ้มกัน calcineurin inhibitor ทั้ง cyclosporine และ tacrolimus จะสามารถยับยั้ง immunophilin pathway นี้ได้ นอกจากนี้แล้วยังพบว่า เชื้อโคโรนาไวรัสยังกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และการอักเสบ (cytokine storm) ผ่านทาง nuclear factor of an activated T cell (NF-AT) signaling pathway ซึ่งยากดภูมิคุ้มกัน calcineurin inhibitor นี้จะสามารถยับยั้งกระบวนการ NF-AT signaling pathway ได้และลดกระบวนการอักเสบที่ตามมาได้ ดังนั้นจึงเชื่อว่ายากดภูมิคุ้มกัน calcineurin inhibitor น่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัสบ้าง

4.2 ยากลุ่ม mycophenolic acid

โดยปกติยากลุ่ม mycophenolic acid จะยับยั้งการทำงานของ inosine monophosphate dehydrogenase ซึ่งส่งผลให้การสร้างของเม็ดเลือดขาวชนิด ที และ บี ลิมโฟไซต์ (T & B cell lymphocyte) ลดลงทั้งคู่ ซึ่งทั้งที และ บี ลิมโฟไซต์เป็นเม็ดเลือดขาวตัวสำคัญที่จะมาจัดการกับเชื้อโคโรนาไวรัส

จากการศึกษาของ Requião-Moura และคณะ⁽²⁹⁾ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน tacrolimus, mycophenolate และสเตียรอยด์ มีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันสูงที่สุด เทียบกับอีก 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ใช้ยา tacrolimus, azathioprine และสเตียรอยด์ และกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ใช้ยา tacrolimus, mammalian targets of rapamycin inhibitors (mTORi) และสเตียรอยด์

4.3 ยา mammalian Targets Of Rapamycin inhibitors (mTORi)

ยากลุ่ม mTORi สามารถลดการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัสได้ เช่นเดียวกับที่แสดงให้เห็นจากหลายการศึกษาที่ยากลุ่ม mTORi มีผลดีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus; CMV) และเชื้อบีเคไวรัส (BK virus) นอกจากนี้แล้วยังสามารถลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ (cytokine storm) ผ่านทาง STAT-3 pathway ได้ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า mTORi จะลดการทำงานของเม็ดเลือดขาว ที ลิมโฟไซต์ ชนิดควบคุม (regulatory

T cell) ซึ่งอาจทำให้เกิดการตอบสนองของ ที ลิมโฟไซต์แบบเฉียบพลัน (hyperactive T cell) และภาวะอักเสบตามมาได้ ดังนั้นจะเห็นว่า mTORi มีทั้งประโยชน์และโทษในภาวะการติดเชื้อโคโรนาไวรัส

โดยผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทยโดยเฉพาะในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะรับประทานยากดภูมิอยู่ 2 สูตรหลัก คือ

สูตรมาตรฐาน (standard regimen)

ได้แก่ Tacrolimus
Mycophenolic acid
Prednisolone

สูตรที่เว้นยา mycophenolic acid (MPA sparing regimen)

ได้แก่ Tacrolimus
mTORi
Prednisolone

โดยสามารถเลือกใช้ให้เหมาะสมไปกับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย โดยที่ผ่านมามีการศึกษาหลายการศึกษาที่ค้นพบว่ายากดภูมิแต่ละชนิดส่งผลต่อการกดภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิดแตกต่างกันไปซึ่งจะกล่าวต่อไปในหมวดของวัคซีน

5. วัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 (COVID-19 vaccine)

5.1 ชนิดของวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19

ในช่วงต้นของการพัฒนาวัคซีนโรคโควิด-19 ค.ศ. 2021 มีวัคซีนที่ผ่านการการศึกษาและได้รับการอนุมัติให้ใช้จากองค์การอนามัยโลก (world health organization ; WHO) ทั้งหมด 4 กลุ่ม ได้แก่

- Inactivated virus vaccine เป็นวัคซีนเชื้อตายหรือทำให้อ่อนฤทธิ์ลงจนไม่สามารถก่อโรคในคนได้ แต่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาได้ ได้แก่ BIBP-CorV (จากบริษัท Sinopharm) , Coronavac (จากบริษัท Sinovac)
- Protein based vaccine เป็นวัคซีนที่ใช้ส่วนประกอบของโปรตีนของไวรัส มากระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนสไปค์ (spike protein) ของเชื้อไวรัส ได้แก่ NVX-Cov2373 (จากบริษัท Novavax)
- Viral vector vaccine เป็นวัคซีนที่มีการใส่สารพันธุกรรมของไวรัสโคโรนา 2019 เข้าไปในไวรัสที่ไม่ก่อโรคในคน เช่น Adenovirus ไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ spike protein ของไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ ChAdOx-1 (จากบริษัท AstraZeneca), JNJ-78436735 (จากบริษัท Janssen)

- mRNA vaccine เป็นวัคซีนที่ใช้สารพันธุกรรม mRNA เข้าเซลล์ ไปทำให้เกิดการสร้าง spike protein ของเชื้อไวรัส ซึ่งโปรตีนนี้จะไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อ spike protein ของเชื้อไวรัส ได้แก่ BNT162b2 (จากบริษัท Pfizer) ⁽⁷⁾, mRNA1273 (จากบริษัท Moderna)

ซึ่งในช่วงปี ค.ศ. 2021 นั้นวัคซีนที่ใช้ในประเทศไทยและผ่านการรับรองขององค์การอาหารและยา (อย.) มี 5 ชนิด ได้แก่ วัคซีน Coronavac, ChAdOx-1, JNJ-78436735, mRNA1273 และ BNT162b2 ซึ่งวัคซีนหลักที่มีการกระจายใช้อย่างแพร่หลาย ในประเทศไทย คือ Coronavac, ChAdOx-1 และ BNT162b2 โดยประสิทธิภาพของวัคซีนทั้ง 3 ชนิดนี้ผ่านเกณฑ์ของทางองค์การอนามัยโลก ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นนั้นเกิดขึ้นในอัตราส่วนที่ต่ำมากดังตารางที่ 1 และถึงแม้ในช่วงนั้นการศึกษาผลการฉีดวัคซีนในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตโดยตรงยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่เนื่องจากวัคซีนที่เป็นวัคซีนเชื้อตาย หรือ viral vector และวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอ นั้นสามารถฉีดในผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิคุ้มกันได้ และถึงแม้แนวโน้มว่า ผู้ป่วยที่รับประทานยากดภูมิคุ้มกันจะสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่ดี แต่ประโยชน์มีมากกว่าความเสี่ยง จึงมีคำแนะนำของทางสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสามารถพิจารณาฉีดวัคซีนได้ตั้งแต่ ค.ศ. 2021

โดยช่วง ค.ศ. 2022 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (food and drug administration ; FDA) ได้ประกาศอนุมัติวัคซีนที่สามารถใช้ได้ทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ NVX-Cov2373 BNT162b2 , mRNA1273 และ JNJ-78436735 ซึ่งได้มีการใช้ในประเทศไทยและผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยา (อย.) เรียบร้อยแล้ว ซึ่งทางศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคติดต่อของสหรัฐอเมริกา (centers for disease control and prevention; CDC) อนุมัติให้สามารถใช้วัคซีนทั้ง 4 ชนิดนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิได้รวมถึงผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ โดยจากข้อมูลในปัจจุบัน ค.ศ. 2023 ได้มีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนอยู่ที่จำนวน 4 เข็ม โดยวัคซีนแต่ละชนิดและแต่ละสูตรจะมีแนวทางและระยะเวลาการฉีดที่แตกต่างกันไป

กลุ่มคนไข้ปลูกถ่ายไตมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ต่ำกว่าประชากรทั่วไปอย่างชัดเจน โดยจากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ส่งผลดังกล่าวมีหลายอย่าง โดยเฉพาะอายุที่เพิ่มสูงขึ้น โรคเบาหวาน และที่สำคัญที่สุดคือ ยากดภูมิที่รับประทานต่อเนื่องเพื่อป้องกันการสลายไต

Table 1 แสดงข้อมูลประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของวัคซีนในแต่ละชนิดที่มีใช้ในประเทศไทย

Name	Efficacy against original Wuhan variant		Complication
	Infection	Severe disease	
ChAdOx-1	70.2%	94%	localized reaction, headache, fatigue, fever, nausea, diarrhea, myalgia, vaccine induced thrombosis ⁽⁴⁾
JNJ-78436735	72%	86%	Fatigue, headache, chills, muscle pain, anaphylaxis, Guillen Barre syndrome ⁽³⁰⁾
Coronavac	47%	50%	localized reaction, headache, fever, fatigue, stroke like symptoms ⁽³¹⁾
NVX-Cov2373(32)	83%	89%	localized reaction fatigue/malaise, muscle pain, headache, joint pain, nausea/vomiting, injection site redness, injection site swelling, fever, chills, lymphadenopathy-related reactions, myocarditis, and pericarditis ⁽³²⁾
BNT162b2	91.3%	95%	localized reaction, fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain, fever, nausea , malaise, lymphadenopathy ⁽³³⁾
mRNA1273	86%	91%	pain at injected side, Fatigue, headache, chills, muscle pain, syncope ⁽³⁴⁾

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

5.2 ผลของยากดภูมิต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Magicova M. และคณะ⁽¹³⁾ ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2021 พบว่าคนไข้ปลูกถ่ายไต 695 คนที่ได้รับวัคซีนชนิด mRNA vaccines แล้ว 2 เข็ม (BNT16262 -Pfizer-BioNTech or Moderna mRNA-1273) เมื่อนำมาตรวจภูมิหลังได้รับวัคซีนไปอย่างน้อย 2 สัปดาห์ กลุ่มคนไข้ที่ได้รับ ยากดภูมิชนิด mycophenolic acid มีภูมิคุ้มกันต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวอย่างมีนัยยะสำคัญ ในขณะที่ยากดภูมิรับประทานต่อเนื่องชนิดอื่น (maintenance agent) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในลักษณะดังกล่าว

โดยทาง Kantauskaite M.⁽¹⁴⁾ และคณะได้พบว่าปริมาณยาไมโครฟีโนเลท (Mycophenolate) ที่คนไข้ปลูกถ่ายไตได้รับแต่ละวันนั้นสัมพันธ์กับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ

วัคซีนโควิด 19 เช่นกัน โดยพบว่าในกลุ่มคนไข้ปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิ mycophenolic acid ปริมาณน้อยกว่า 1 กรัมต่อวันจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาปริมาณมากกว่า 1 กรัมต่อวันสูงกว่าถึง 5 เท่า

López V. และคณะ⁽³⁵⁾ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2021 พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิด 19 แตกต่างกันตามชนิดของยากดภูมิ โดยกลุ่มที่ได้รับ ยากดภูมิ mycophenolic acid จะมีการตอบสนองที่ต่ำลง (OR, 2.6; 95% CI, 1.08-6.8; $P = .03$) สอดคล้องไปกับการศึกษาที่กล่าวไปก่อนหน้านี้ ตรงข้ามกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา mTORi จะมีการตอบสนองต่อวัคซีนที่ดีขึ้น (OR, 0.3; 95% CI, 0.1-0.9; $P = .04$)

อย่างไรก็ตาม Bae S. และคณะ⁽³⁶⁾ ได้ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2021 เพื่อดูว่าการตอบสนองของวัคซีนที่ดีขึ้นในกลุ่มคนไข้ปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา mTORi นั้นเป็นผลมาจากตัวยา mTORi จริงหรือไม่ หรือเป็นผลมาจากการที่คนไข้กลุ่มที่ได้รับยา mTORi จะไม่ได้รับยา mycophenolic acid (MPA sparing regimen) พบว่าเมื่อวิเคราะห์แยกส่วนแล้ว การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจะดีขึ้นในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมดที่ไม่ได้รับยา mycophenolic acid จึงสรุปว่าตัวยา mTORi อาจไม่ได้ทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้นแต่ผลดังกล่าวเป็นจากการที่คนไข้ที่ได้รับ mTORi มักเป็นกลุ่มที่ไม่ได้รับ mycophenolic acid หรือ MPA sparing regimen ต่างหาก

ในขณะที่ยากดภูมิ calcineurin inhibitor โดยเฉพาะ tacrolimus พบว่าสามารถลดการตอบสนองของวัคซีนได้เช่นเดียวกัน แต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่ามาก⁽³⁷⁾

ยากดภูมิสเตียรอยด์ที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแบบต่อเนื่องจะอยู่ในรูปแบบของ เพรดนิโซโลน ซึ่งพบว่าขนาดยาพรีดนิโซโลนที่ไม่เกิน 20 มก./วัน จะไม่ส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน⁽³⁸⁾

5.3 วัคซีนเข็มกระตุ้นเข็มที่ 3 (Booster 3rd dose)

จากการที่ทางองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ออกมาประกาศเมื่อเดือนสิงหาคม ค.ศ.2021 ว่าการได้รับวัคซีนเพียง 2 เข็มนั้นไม่เพียงพอต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และสมควรพิจารณาฉีดวัคซีนกระตุ้นเป็นเข็มที่ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งรวมถึงกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ปลูกถ่ายไต ที่ต้องรับประทานยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง พบว่าสามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้จริง

โดยในช่วงปี ค.ศ. 2021 ทาง Victoria G. และคณะ⁽³⁹⁾ ได้ทำการศึกษาฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นที่ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมด 120 คน โดยทั้งหมดได้รับวัคซีนชนิด mRNA vaccine (ชนิด Moderna mRNA-1273) มาแล้ว 2 เข็ม จากนั้นนำผู้ป่วยมาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นเข็มที่ 3 ชนิด mRNA vaccine และอีกกลุ่มใช้ยาหลอก ทำการฉีดหลังวัคซีนเข็มสุดท้าย 2 เดือน โดยใช้วิธีการสุ่มทางสถิติพบว่าภูมิคุ้มกัน neutralization antibody หลังได้วัคซีน

ดังกล่าวที่ 4 เดือนคิดเป็นเปอร์เซ็นต์แล้ว 71% และ 13% ตามลำดับ และตลอดการศึกษานี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายร้ายแรงหรือถึงแก่ชีวิต

นอกจากนี้แล้วทาง Massa F. และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ทำการศึกษาถึงความปลอดภัยหลังได้รับวัคซีนโควิดชนิด BNT 16262 ทั้งหมด 3 เข็มในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่าหลังได้รับวัคซีนไป 28 วันไม่มีคนไข้ที่ได้รับภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายร้ายแรงหรือเสียชีวิต ไม่มีผู้ป่วยที่พบการทำงานของไตลดลง และไม่พบการสลายไต โดยได้มีการตรวจ anti HLA Ab เปรียบเทียบก่อนและหลังพบว่ามีเพียง 1 คนจาก 61 คนที่พบ donor specific antibody เกิดขึ้นใหม่หลังได้รับวัคซีน ซึ่งคนไข้ดังกล่าวมีประวัติรับประทานยากดภูมิไม่สม่ำเสมอ

ดังนั้นจึงจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ต้องรับยากดภูมิคุ้มกันรับประทานต่อเนื่อง มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อมากกว่า และรุนแรงกว่า รวมถึงเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป มีความจำเป็นที่ต้องได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นเข็มที่ 3 ซึ่งพบว่าสามารถกระตุ้นภูมิได้สูงขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญและไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายร้ายแรง อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทั้งหมดยังไม่มีการศึกษาวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนสูตรไขว้พิเศษคือ เข็มที่ 1 ชนิด ChAdOx1-S เข็มที่ 2 ชนิด ChAdOx1-S และตามด้วยเข็มที่ 3 ชนิด BNT16262 หรือ mRNA-1273 ซึ่งเป็นรูปแบบที่ปฏิบัติในประเทศไทย การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้ง anti SARS-CoV2 S antibody, T cell immunity รวมถึง adverse event โดยเฉพาะการเกิด Donor specific Antibody ซึ่งสามารถนำมาซึ่งการเกิด graft rejection และ graft loss ตามมาได้

6. การตรวจภูมิคุ้มกันหลังจากฉีดวัคซีนโควิด 19

6.1 anti SARS-CoV2 Spike antibody (anti-SARS-CoV2 S antibody)

เป็นภูมิคุ้มกันของร่างกายเชิงปริมาณ เป็นภูมิต้านทานต่อเชื้อ SARS-CoV2 ในส่วนของ Spike Protein ที่เป็นส่วนสำคัญในการนำเชื้อเข้าสู่เซลล์ และทำให้เกิดการติดเชื้อ เมื่อร่างกายได้รับวัคซีน ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย จะสร้างภูมิต้านทานขึ้นเพื่อต่อต้านเชื้อ ป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ โดยสามารถตรวจพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อและผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนโควิด 19

โดย anti-SARS-CoV2 S antibody เป็นการวัดระดับภูมิตอบสนองโดยรวมซึ่งอาจจะมีทั้งชนิด Non-Neutralizing (ภูมิตอบสนองที่ไม่สามารถยับยั้ง หรือป้องกันเชื้อไวรัสได้) และชนิด Neutralizing Antibody (ภูมิตอบสนองชนิดที่สามารถยับยั้งหรือป้องกันเชื้อไวรัสได้) อย่างไรก็ตามมีการศึกษารองรับแล้วว่า การตอบสนองของ anti-SARS-CoV2 S antibody นั้นสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับ neutralizing antibody⁽⁴¹⁾

6.2 SARS-CoV-2 specific T-cell immunity

เป็นการตรวจการตอบสนองของ T-cell ต่อ antigen ของ SARS-CoV-2 โดยตรง โดย T cell มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดไวรัสหลายรูปแบบได้แก่ การสร้าง cytokine ต่างๆที่มีผลกระตุ้นการทำงานของ B cell, T cell ตัวอื่นๆ และ macrophage นอกจากนี้แล้วยังทำหน้าที่ทำลายเซลล์ที่มีการติดเชื้อไวรัสดังกล่าวโดยตรง มีการศึกษาในคนไข้ที่ติดเชื้อโควิดเมื่อนำมาตรวจ T cell immunity พบว่ากลุ่มที่มีปริมาณ T cell มากจะมีความรุนแรงและอัตราการตายที่น้อยกว่ากลุ่มที่มีปริมาณ T cell immunity น้อย⁽⁴²⁾

ดังนั้น โดยทั่วไปแล้วจะพบว่าการป้องกันการติดเชื้อนั้นเป็นความสามารถของแอนติบอดี ในขณะที่ T cell จะเข้ามามีส่วนเกี่ยวข้องด้วย ในการทำให้อาการของโรคดีขึ้น รวมถึงการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ

7. แอนติบอดีเอชแอลเอ (Anti HLA antibody)

ระบบเอชแอลเอ (human leukocyte antigen system; HLA) เป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญต่ออัตราการอยู่รอดของอวัยวะและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเซลล์ที่มีนิวเคลียสเกือบทุกชนิดทั่วร่างกายจะพบโมเลกุล HLA class I (HLA-A, -B, -C) อยู่บนผิวเซลล์ซึ่งมีหน้าที่นำเสนอเปปไทด์ของสิ่งแปลกปลอมให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่าน CD8+ T lymphocytes ในขณะที่โมเลกุล HLA class II (HLA-DR, -DQ, -DP) จะพบบนเซลล์บางชนิด เช่น B cells, antigen-presenting cells ซึ่งหากมีการสร้างภูมิต่อต้านเอชแอลเอดังกล่าว เกิดเป็น Anti HLA antibody จะเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ไตนั้นถูกทำลาย และนำไปสู่การสลัดไตในที่สุด ปัจจุบันสาเหตุหลักของการเกิดการปฏิเสธอวัยวะเกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต้านแอนติบอดี (antibody mediated rejection; AMR) โดยเฉพาะการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ที่ตรงกับแอนติเจนของผู้บริจาค (donor specific anti-bodies; DSA)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบงานวิจัย (research design)

เป็นการวิจัยแบบ เชิงสังเกตชนิดวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (observation study – prospective cohort study) โดยเป็นการศึกษาแบบนำร่อง (pilot study)

2. ระเบียบวิธีงานวิจัย (research methodology)

2.1 ประชากรที่ศึกษา

2.1.1 ประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีและได้รับการฉีดวัคซีนชนิด ChAdOx1-S มาแล้วทั้งหมด 2 เข็ม และไม่เคยเป็นโรคโควิด-19 มาก่อน

2.1.2 ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีและได้รับการฉีดวัคซีนชนิด ChAdOx1-S มาแล้วทั้งหมด 2 เข็ม และไม่เคยเป็นโรคโควิด-19 มาก่อน ติดตามการรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2555 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ.2564

2.1.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

- ก. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป
- ข. อายุตั้งแต่ 18 ถึง 70 ปี
- ค. ผู้ป่วยที่ได้รับ ChAdOx1-S มาแล้ว 2 เข็ม
- ง. ผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิสูตรมาตรฐาน หรือ สูตร MPA sparing เท่านั้น
 - ยากดภูมิสูตรมาตรฐาน :
 - tacrolimus (C trough level of 4-7 ng/mL)
 - mycophenolic acid
 - prednisolone
 - ยากดภูมิสูตร MPA sparing :
 - tacrolimus (C trough level of 2-4 ng/mL)
 - mTORi (C trough level of 5-10 ng/mL)
 - prednisolone

2.1.4 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- ก. ผู้ป่วยได้รับการรักษา rejection ภายในช่วง 6 เดือน
- ข. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตข้ามหมู่เลือด ABO ผู้ป่วยที่เปลี่ยนอวัยวะมากกว่า 1 อวัยวะ
- ค. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อนการปลูกถ่ายไตในครั้งปัจจุบัน
- ง. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งหรือมีประวัติว่าเคยเป็นมะเร็ง
- จ. ผู้ป่วยที่มีประวัติ BK virus nephropathy
- ฉ. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น CMV disease
- ช. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
- ซ. ผู้ป่วยที่ให้นมบุตร
- ฅ. ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อโคโรนาไวรัสมาก่อน

2.2 วิธีการดำเนินงานวิจัย

2.2.1 แพทย์ทำการคัดเลือกผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเพื่อพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย จากนั้นทำการชี้แจงวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และคำชี้แจงประกอบเอกสารยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย

2.2.2 แพทย์ผู้ทำวิจัยและทีมผู้ดูแลผู้ป่วยอธิบายให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย รวมถึงตอบข้อสงสัยต่างๆ และแจกเอกสารข้อมูลและแบบขอความยินยอมให้ผู้ป่วย หรือญาติ/ตัวแทนผู้ป่วยโดยชอบธรรม เพื่อพิจารณาและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนการตัดสินใจลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

2.2.3 ผู้ป่วยในการศึกษาจะได้รับการนัดหมายให้เข้ามารับการฉีดวัคซีน BNT162b2 หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx1-S แล้ว 4 สัปดาห์โดยจะได้รับการแจ้งเตือนยืนยันล่วงหน้าอีกครั้งที่ 1 วันก่อนถึงวันนัด

2.2.4 ผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายจะได้รับการแนะนำและดูแลตามมาตรฐานการประกาศกระทรวงสาธารณสุขก่อนเข้ารับการฉีดวัคซีนปีเอ็นที16บี2 ดังนี้

- ก. ผู้ที่มีโรคประจำตัวหรือมียาประจำที่ต้องรับประทาน ควรปรึกษาแพทย์ประจำตัวก่อน ทั้งนี้ในส่วนของยากดภูมิ ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ตามปกติ
- ข. 2 วันก่อนเข้ารับการฉีดวัคซีนพิจารณางดออกกำลังกายหนักๆ และพักผ่อนให้เพียงพอทำใจสบายๆ

- ค. หากเจ็บป่วย มีไข้ ไม่สบาย พิจารณาเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปก่อนอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์
- ง. ดื่มน้ำเปล่าเยอะๆ
- จ. สามารถรับประทานอาหารก่อนได้
- ฉ. กรณีรับประทานยารักษาโรคประจำตัวนอกเหนือจากยากดภูมิที่รับกับทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เจ้าหน้าที่จะคัดกรองที่ ณ จุดลงทะเบียน
- ช. พิจารณาฉีดวัคซีนโควิด-19 ห่างจากการฉีดวัคซีนอื่น 4 สัปดาห์ ยกเว้นวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าและวัคซีนบาดทะยัก ให้รับการฉีดวัคซีนโควิด-19 ได้โดยไม่จำเป็นต้องเว้นระยะเวลา แต่ให้ฉีดที่ตำแหน่งต่างกัน

2.2.5 ผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายจะได้รับการแนะนำและดูแลตามมาตรฐานการประกาศกระทรวงสาธารณสุขในช่วงระหว่างการฉีดวัคซีนปีเอ็นที16ปี2 ที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนี้

- ก. สวมหน้ากากอนามัยตลอดเวลา ล้างมือให้สะอาดและเว้นระยะห่าง
- ข. เจ้าหน้าที่ซึ่งนำหนัก วัดส่วนสูง ตรวจวัดอุณหภูมิร่างกาย ความดันโลหิต และค่าออกซิเจนในเลือดก่อนรับการฉีดวัคซีน
- ค. ก่อนการฉีดวัคซีน ผู้ป่วยจะต้องเก็บเลือดสำหรับส่งตรวจภูมิ anti SARS-CoV2 S antibody และ anti HLA antibody
- ง. แนะนำให้ฉีดแขนข้างที่ไม่ค่อยถนัด งดใช้หรือเกร็งแขนข้างที่ฉีด สามารถพิจารณาฉีดเส้นเลือดข้างเดียวกันกับเส้นเลือดล่างใต้ได้หากตำแหน่งไม่ใกล้กัน

2.2.6 ผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการประกาศกระทรวงสาธารณสุขในช่วงหลังการฉีดวัคซีนปีเอ็นที16ปี2 ทั้งนี้ตลอดระยะเวลาการฉีดและเฝ้าสังเกตอาการหลังฉีดจะมีแพทย์ผู้ทำวิจัยอยู่ในสถานที่ฉีดวัคซีนตลอด

- ก. พักรอดูสังเกตอาการที่หน่วยโรคไตหลังฉีดวัคซีน 30 นาทีอย่างเคร่งครัด อาการข้างเคียงหลังฉีดวัคซีนโควิด-19 ที่อาจเกิดขึ้น เช่น
 - อาการไม่รุนแรง เป็นอาการทั่วไป เช่น มีไข้ต่ำๆ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและข้อ หรือปวด บวมแดง คันหรือช้ำบริเวณที่ฉีดยา อ่อนเพลีย รู้สึกไม่สบายตัว ปวดศีรษะ คลื่นไส้ หรือ มีอาการชาเฉพาะที่
 - อาการรุนแรง พบได้น้อย เช่น มีก้อนบริเวณที่ฉีดยา เวียนศีรษะมึนงง ใจสั่น ปวดท้อง อาเจียน ความอยากอาหารลดลง เหงื่อออกมาก ผิดปกติ ต่อมน้ำเหลืองโต ปากเปื่อย กล้ามเนื้ออ่อนแรง ชักหมดสติ อาการเหมือนเป็นไข้หวัดใหญ่ เช่น มีไข้ ไอ เจ็บคอ น้ำมูกไหล

- อาการแพ้วัคซีน เช่น มีไข้สูง ปวดศีรษะรุนแรง ความดันตก หลอดลมตีบ หายใจลำบาก มีผื่นขึ้นตามตัว มีจุดเลือดออกจำนวนมาก อาเจียนมากกว่า 5 ครั้ง หากพบว่ามีอาการรุนแรงหลังการฉีดวัคซีนควรรีบแจ้งทีมแพทย์ที่อยู่ในบริเวณทันที
- ข. เมื่อพักรอดูอาการครบ 30 นาที เจ้าหน้าที่จะทำการวัดความดันโลหิตอีกครั้งก่อนกลับ
 - ค. เมื่อกลับบ้านแล้วแนะนำให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในการศึกษาสังเกตอาการของตัวเองต่ออีก 48-72 ชั่วโมง หากพบอาการผิดปกติที่รุนแรงสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ที่พื้นที่ตามเบอร์โทรติดต่อที่แนบในใบเอกสารชี้แจงผู้ร่วมวิจัย(patient information sheet)
 - ง. พยายามอย่าเกร็งแขนข้างที่ฉีดวัคซีนหรือใช้แขนยกของหนักๆ อย่างน้อย 2 วัน
 - จ. ถ้ามีไข้หรือปวดเมื่อยมาก ให้รับประทานยาพาราเซตามอลขนาด 500 มิลลิกรัมได้ 1 เม็ด และรับประทานซ้ำได้โดยห่างกัน 6 ชั่วโมง หากเป็นนานเกิน 48 ชั่วโมงหรือมีอาการอย่างอื่นร่วมด้วยนอกเหนือจากอาการไข้พิจารณาติดต่อแพทย์ผู้วิจัยได้ที่พื้นที่ตามเบอร์โทรติดต่อที่แนบในใบเอกสารชี้แจงผู้ร่วมวิจัย
- 2.2.7 ติดตามอาการผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องทางโทรศัพท์
- 2.2.8 เก็บข้อมูลพื้นฐานจากข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลจากเวชระเบียน
- 2.2.9 นัดผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีน BNT162b2 เพื่อติดตามอาการและส่งตรวจเลือดสำหรับ anti-SARS-CoV2 S antibody, anti HLA antibody
- 2.2.10 ในระหว่างการศึกษหากผู้ป่วยมีการติดเชื้อโควิด19 ภายใน 4 สัปดาห์หลังได้รับวัคซีน BNT162b2 ก่อนการตรวจเลือดในข้อ 2.2.9 ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา และไม่นำมาเข้าสู่การวิเคราะห์การศึกษา (withdrawal criteria)
- 2.2.11 นัดผู้ป่วยตรวจติดตามต่อเนื่องที่ post kidney transplant clinic ทุก 3 เดือนจนครบ 6 เดือน

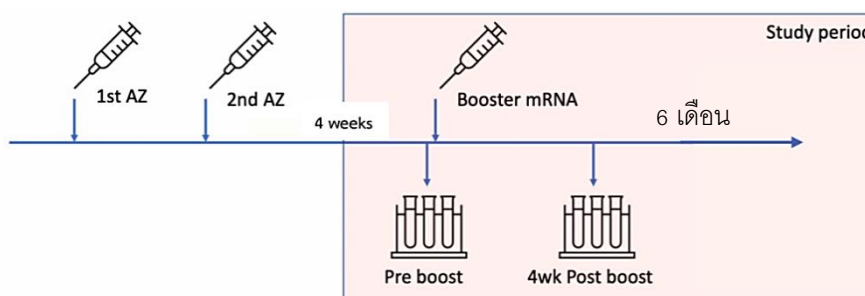


Figure 2 แสดงแนวทางการฉีดวัคซีนและตรวจเลือดที่ปฏิบัติในการศึกษา

3. นิยามเชิงปฏิบัติการ (operational definition)

3.1 anti SARS-CoV2 Spike antibody (anti-SARS-CoV2 S antibody)

- ก. เป็นภูมิต้านทานต่อเชื้อ SARS-CoV2 ในส่วนของ Spike Protein ที่เป็นส่วนสำคัญในการนำเชื้อเข้าสู่เซลล์ และทำให้เกิดการติดเชื้อ เมื่อร่างกายได้รับวัคซีนระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย จะสร้างภูมิต้านทานขึ้นเพื่อต่อต้านเชื้อ ป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้
- ข. เป็นการตรวจโดยเครื่อง Elecsys®, by Cobas e 411 analyzer; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland.

3.2 SARS-CoV-2 specific T-cell immunity

- ก. เป็นการตรวจการตอบสนองของ T-cell ต่อ antigen ของ SARS -CoV-2
- ข. ตรวจโดยวิธี ELISPOT

3.3 Seroconversion rate

หมายถึงการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกัน จากการตรวจไม่พบหรือตรวจพบแต่มีระดับ Anti-SARS-CoV-2 S antibody < 0.823 binding antibody units (BAU)/mL เปลี่ยนกลายเป็นมี Anti-SARS-CoV-2 S antibody \geq 0.823 BAU/mL

3.4 แอนติเอชแอลเอแอนติบอดี (Anti HLA antibody)

- ก. เป็นการตรวจสารแอนติบอดีต่อระบบ HLA ซึ่งเป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญต่ออัตราการอยู่รอดของอวัยวะและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ
- ข. ตรวจโดยวิธี HLA screening (LSM) และ anti HLA antibody (PRA bead)

4. การรวบรวมข้อมูล (data collection)

- 4.1 รวบรวมข้อมูลโดยสร้างแบบฟอร์มในการกรอกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และการตรวจทางคลินิกตามระยะเวลาดังตารางที่ 2 แนวทางการเก็บข้อมูลผู้ป่วยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในงานวิจัย
- 4.2 การประสานงานระหว่างคนไข้และผู้วิจัย ผู้วิจัยจะติดต่อประสานกับทางคนไข้และผู้ดูแลเพื่อสอบถามปัญหาที่อาจเกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีนระหว่างงานวิจัย และเมื่อมีปัญหาใดๆ สามารถประสานมาทางผู้วิจัยได้ตลอดเวลา

Table 2 แสดงแนวทางการเก็บข้อมูลผู้ป่วยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในงานวิจัย

Visit	1	2	5
	Before 3 rd vaccine	4 wk after 3 rd vaccine	6 month after 3 rd vaccine
วัน/เดือน/ปี (ค.ศ.)	-- / -- / ----	-- / -- / ----	-- / -- / ----
Symptoms and signs			
Blood pressure			
Pulse rate			
BW			
BMI			
Physical examination			
Dose advagraf			
Dose sirolimus			
Dose cellcept			
C0 Tacrolimus			
C0 Sirolimus			
Side effect of vaccine			
T-cell response			X
Neutralizing antibody			X
Anti HLA antibody			X
COVID infection status			

Case record form

เลขที่งานวิจัย _____

การศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ COVID-19 vaccine ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

วันที่เข้าร่วมงานวิจัย _/ _/ _

สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้อยู่ Advagraf/ Sirolimus Advagraf/ Cellcept

ข้อมูลทั่วไป

เพศ ชาย หญิง

วันเกิด (วัน/เดือน/ปี พ.ศ.) _/ _/ _ อายุ _____ ปี

สาเหตุของไตวาย

1. Diabetic nephropathy 2. Hypertensive nephropathy 3. Lupus nephritis
 4. IgA nephropathy 5. FSGS 5. Membranous nephropathy
 6. Pauci-immune GN 7. Obstructive uropathy 8. Stone
 9. CGN (no biopsy proven) 10. NSAIDs nephropathy 11. Other

โรคประจำตัว

1. Hypertension 2. Diabetes mellitus 3. PTDM
 4. IHD 5. Valvular heart disease 6. Arrhythmia
 7. Cirrhosis 8. Gout 9. SLE
 10. Ischemic stroke 11. Hemorrhagic stroke 12. Hyperlipidemia
 13. Thyroid disease 14. Hypothyroid 15. Other _____

ชนิดของการปลูกถ่ายไต Deceased donor Living donor
 Related Spouse

KDPI _____ % LKDPI _____ %

วันที่ปลูกถ่ายไต (วัน/เดือน/ปี พ.ศ.) _/ _/ _

Ischemic time _____ ชั่วโมง _____ นาที

Induction immunosuppressive Basiliximab ATG Methylprednisolone

ขนาดยา _____

Maintenance immunosuppressive

 1. Advagraf/ Sirolimus 2. Advagraf/Cellcept

ขนาดยา _____

History of rejection: yes. Type _____ Date _____ no

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb _____ Hct _____ Wbc _____ Lymphocyte _____ % Neutrophil _____ %

Albumin: _____ g/dL BUN: _____ Cr: _____

5. การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

- 5.1 ข้อมูลเชิงปริมาณ แสดงเป็นค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐาน และเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มด้วย dependent, independent t-test หรือ one-way ANOVA สำหรับข้อมูลที่กระจายตัวแบบปกติ และสำหรับข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบปกติจะทำการเปลี่ยนให้เป็นข้อมูลฐาน log ก่อนทำการตรวจวิเคราะห์ข้อมูล
- 5.2 ข้อมูลเชิงคุณภาพ แสดงในรูปแบบความถี่และร้อยละ และเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มด้วย chi-square test
- 5.3 Primary outcome แสดงเป็นการเปรียบเทียบ anti-SARS-CoV2 S Antibody โดยใช้ pair -T test และแสดงผลเป็น median และ interquartile range
- 5.4 Secondary outcome ได้แก่
 - ก. T cell immunity เปรียบเทียบผลโดยใช้ T test และแสดงผลเป็น median และ interquartile range
 - ข. เปรียบเทียบผล anti-SARS-CoV2 S Antibody ระหว่างกลุ่มที่รับยาสูตรมาตรฐานและสูตร MPA sparing โดยใช้ T test
- 5.5 ตัดผู้ป่วยที่มีลักษณะที่เข้าได้กับ withdrawal criteria ที่ระบุไว้ในข้อ 2.2.10 ออกจากการศึกษา
- 5.6 กำหนดให้ 95% confidence interval โดย p-value ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- 5.7 ใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 28.00 ในการวิเคราะห์ผล
- 5.8 ใช้โปรแกรม GraphPad Prism version 9.0 for Windows (GraphPad Software) ในการทำกราฟ

6. การคำนวณจำนวนขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบ Pilot study ยังไม่เคยมีการศึกษาโดยใช้สูตรลักษณะวัคซีน ChAdOx1 – ChAdOx1 – BNT162b2 ดังกล่าวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมาก่อน จึงเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเกิน 6 เดือน รวม 120 คน

7. ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)

- 7.1 ในด้านหลักความเคารพบุคคล (respect for person)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาคงต้องสมัครใจยินยอมเข้าร่วมดำเนินการโดยตนเอง หรือผู้แทนโดยชอบธรรมโดยผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี และตัดสินใจอิสระในการยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยผู้ป่วยมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัย

โดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการรักษา ผลการตรวจจะไม่นำมาใช้ในการแปลผลการวิจัยในทันที

7.2 ในด้านหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/ non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับข้อมูลของผลการตรวจโดยละเอียดและมีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอจากวิจัย ซึ่งในสถานการณ์ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดนี้ล้วนอยากทราบข้อมูลภูมิคุ้มกันของตนเองเพื่อประโยชน์ในการระมัดระวังและดูแลตนเองจากโรคโควิด-19 นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะได้ชี้แจงรายละเอียดขั้นตอนการวิจัยด้วยตัวเองต่อผู้เข้าร่วม การศึกษาหรือผู้แทนโดยชอบธรรม งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัว และรักษา ความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย

7.3 ในด้านหลักความยุติธรรม (Justice)

การศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและ ออกจากการศึกษาที่ชัดเจน มีการเชิญชวนผู้ป่วยทุกคนให้มีโอกาสเข้าร่วมโครงการอย่างเท่าเทียมกัน

7.4 การพิจารณาจริยธรรมงานวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัย และรับการรับรองโดย institutional board review คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลข 0295/65 ตั้งแต่ วันที่ 7 มิถุนายน 2565

8. ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitations)

เนื่องจากงานวิจัยชิ้นนี้มีการติดตามผู้ป่วยเพียง 6 เดือน อาจจะทำให้ไม่สามารถทราบผลข้างเคียงระยะยาวของวัคซีน และไม่ทราบความคงอยู่ของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตว่าระดับภูมิคุ้มกันอยู่นานเท่าไร หรือมีการตกของตัวภูมิที่กี่เดือนหลังได้รับวัคซีน

นอกจากนี้แล้วการตรวจภูมิในการศึกษานี้เป็นการตรวจภูมิต่อเชื้อโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ดั้งต้น (original Wuhan variant) ซึ่งเชื้อโคโรนามีความสามารถในการกลายพันธุ์ได้สูง อาจจะทำให้ไม่ทราบแน่ชัดว่าภูมิที่ตรวจพบจะเพียงพอต่อการป้องกันหรือลดความรุนแรงต่อเชื้อสายพันธุ์ที่กลายพันธุ์ใหม่ได้หรือไม่

ในแง่ของอัตราการติดเชื้อโควิด19 หลังได้รับวัคซีนตลอดจนครบ 6 เดือนที่ติดตามไป ผู้ป่วย จะได้รับการตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อหากคนไข้แสดงอาการของโรคโควิด19 เท่านั้น ดังนั้นหากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตไม่แสดงอาการของตัวโรค (asymptomatic covid-19) จะไม่ได้รับการตรวจหาเชื้อโคโรนาไวรัส จึงอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยและแปรผลอัตราการติดเชื้อโรคโควิด19 ได้

9. ผลหรือประโยชน์ที่จะได้รับจากงานวิจัย (expected benefits and applications)

- 9.1 ทราบถึงประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น BNT162b2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต หลังได้รับ ChadOx1 มาแล้ว 2 เข็ม
- 9.2 ทราบถึงผลของสูตรยากดภูมิ 2 สูตรที่แตกต่างกันต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ วัคซีนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
- 9.3 ทราบถึงความปลอดภัย ผลข้างเคียง และอัตราการติดเชื้อโควิด19 ที่อาจเกิดขึ้นหลัง ได้รับวัคซีน BNT162b2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

10. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการทำการวิจัย กังวลในประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน แก้ไข โดยสร้างสัมพันธภาพอันดีและอธิบายชี้แจงข้อมูลที่ถูกต้องให้กับผู้เข้าร่วมโครงการ อธิบายถึง วัตถุประสงค์ของงานวิจัย ประโยชน์ของงานวิจัยที่ผู้เข้าร่วมโครงการและผู้ป่วยรายอื่นๆ จะได้รับใน อนาคต รวมถึงอธิบายขั้นตอนการตรวจอย่างละเอียดโดยให้ความเชื่อมั่นถึงความปลอดภัยของ ผู้เข้าร่วมการศึกษา

11. ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (risk and investigator's responsibility)

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับวัคซีน ได้แก่ localized reaction, fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain, fever, nausea, malaise, lymphadenopathy รวมถึงความเสี่ยงที่อาจมีอาการแพ้วัคซีนตามมาได้ นอกจากนี้แล้วอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของวัคซีนที่พบได้น้อยมาก ได้แก่ anaphylaxis, myocarditis, pericarditis

12. แหล่งทุน การศึกษานี้ได้รับทุนวิจัยจากมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ประชากรที่ศึกษาและข้อมูลทางคลินิก

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งสิ้น 138 คนได้รับการประเมินเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยจำนวน 19 คนในจำนวนนี้ ได้รับวัคซีนไม่ครบทั้ง 3 เข็มตามสูตรวัคซีนที่กำหนดไว้ โดยเหลือประชากรทั้งหมด 119 คนที่ได้รับวัคซีนครบ ระหว่างการศึกษาหลังได้รับวัคซีน BNT162b2 ไปแล้วมีผู้ป่วยได้รับการยืนยันการติดเชื้อโคโรนาไวรัสด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ก่อนถึงเวลาตรวจภูมิที่ 4 สัปดาห์ทั้งหมด 4 คน จึงเหลือเพียงผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด 115 คนที่อยู่ครบการศึกษานี้ดังแสดงในรูปที่ 3

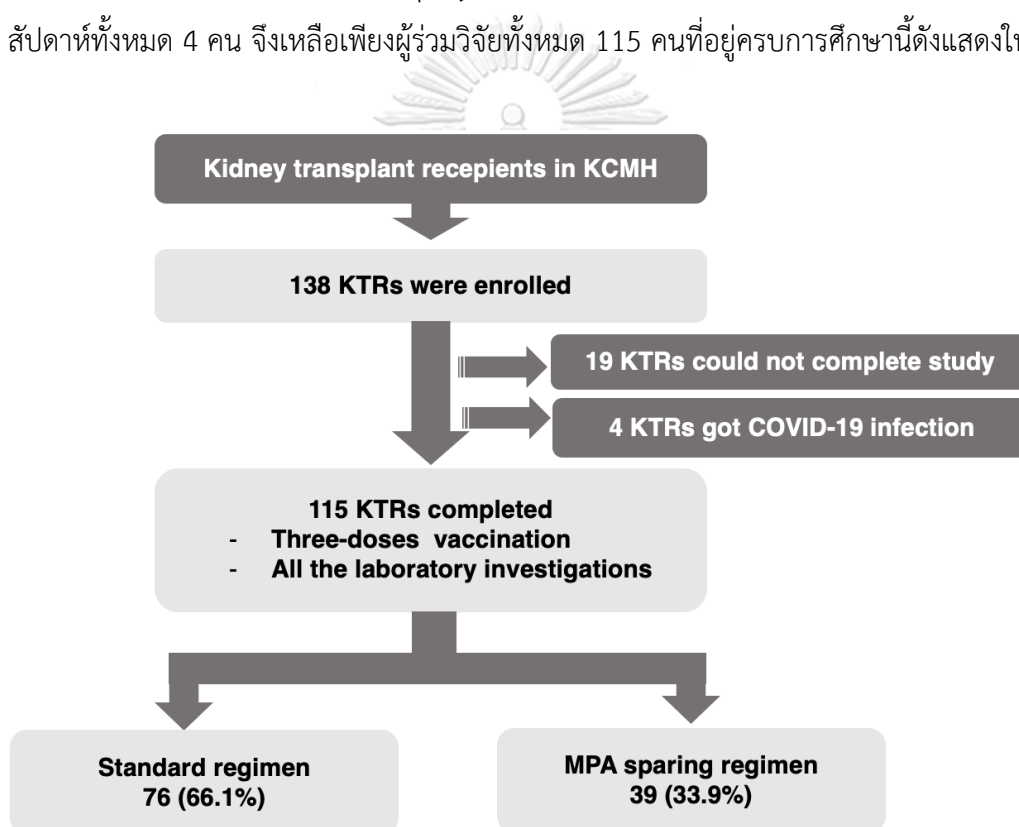


Figure 3 แสดงผังผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เข้าร่วมการศึกษาและระยะดำเนินการ

Table 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการรักษา

ลักษณะพื้นฐาน	Total (N = 115)	กลุ่มที่รับยาสูตร มาตรฐาน TAC + MPA + prednisolone n = 76 (66.09%)	กลุ่มที่รับยาสูตร เว้นMPA mTORi + low TAC + prednisolone n = 39 (33.91%)	p-value (Standard vs MPA sparing)
อายุ (ปี, mean \pm SD)	50.65 \pm 11.40	50.49 \pm 11.28	50.95 \pm 11.78	0.720
เพศหญิง (n, %)	56 (48.7%)	42 (55.2%)	14(35.8%)	0.049
ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคจากผู้บริจาค สมองตาย (n, %)	69 (60%)	46 (60.5%)	23(58.9%)	0.872
ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (n, %)	46 (40%)	30 (39.4%)	16(41.0%)	
ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (ปี, mean \pm SD)	6.26 \pm 5.34	6.13 \pm 5.86	6.52 \pm 4.21	0.122
SBP (mmHg, mean \pm SD)	129.16 \pm 16.66	129.78 \pm 17.52	127.95 \pm 14.71	0.336
DBP (mmHg, mean \pm SD)	76.71 \pm 10.88	76.13 \pm 11.24	77.85 \pm 10.18	0.964
Cr (mg/dL, mean \pm SD)	1.35 \pm 0.71	1.36 \pm 0.74	1.33 \pm 0.65	0.979
eGFR (mL/min/1.73 m ² , mean \pm SD)	63.56 \pm 18.48	61.48 \pm 18.37	67.61 \pm 18.25	0.911
Albumin (g/dL, mean \pm SD)	4.25 \pm 0.27	4.25 \pm 0.26	4.25 \pm 0.28	0.862
Hb (mg/dL, mean \pm SD)	12.78 \pm 1.91	12.51 \pm 1.92	13.30 \pm 1.81	0.785
White blood cells (cells/ μ L, mean \pm SD)	6,521.21 \pm 2,152.17	6,048.67 \pm 2,054.49	7,442.05 \pm 2,061.03	0.551
Neutrophil (cells/ μ L, mean \pm SD)	3,889.77 \pm 1,376.96	3,739.87 \pm 1,437.80	4,181.90 \pm 1,214.64	0.805
Lymphocyte (cells/ μ L, mean \pm SD)	2,047.60 \pm 1,279.38	1,899.55 \pm 1,284.59	2,332.10 \pm 1,235.91	0.043
Platelets (per μ L, mean \pm SD)	225,147.83 \pm 62592.702	221,855.26 \pm 65,857.36	231,564 \pm 55,940.66	0.109
C _{trough} tacrolimus (ng/mL, mean \pm SD)	4.60 \pm 1.59	5.32 \pm 1.27	3.02 \pm 0.95	0.215
C _{trough} mTORi (ng/mL, mean \pm SD)	8.38 \pm 2.04	N/A	8.38 \pm 2.04	N/A
Prednisolone (mg/day, mean \pm SD)	3.97 \pm 1.01	4.01 \pm 0.88	3.95 \pm 1.01	0.74

อักษรย่อ: SD – standard deviation, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, Cr – creatinine, eGFR – estimated glomerular filtration rate, Hb- Hemoglobin

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดแสดงไว้ในตารางที่ 3 พบว่าค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ (\pm ค่าเบี่ยงเบนพิสัย) 50.65 ± 11.40 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 48.7 ผู้ป่วยส่วนมากของการศึกษาได้รับไตจากผู้บริจาคสมองไตอยู่ที่ร้อยละ 60% มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาการปลูกถ่ายไตมานาน 6.26 ± 5.34 ปี ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตก่อนได้รับวัคซีนของกลุ่มผู้เข้าร่วมเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ $129.16 / 76.71$ มม.ปรอท ค่าเฉลี่ยครีเอตินินอยู่ที่ 1.35 ± 0.71 มก./ดล. ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไต (eGFR) อยู่ที่ 63.56 ± 18.48 มล./นาที่/1.73 m^2 ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดขาว $6,521.21 \pm 2,152.17$ เซลล์/มคล. ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ $2,047.60 \pm 1,279.38$ เซลล์/มคล. ระดับยา C_{trough} tacrolimus เฉลี่ยอยู่ที่ 4.60 ± 1.59 นก./มล. โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาสูตรมาตรฐานและสูตรเว้น MPA แล้วพบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษามีลักษณะใกล้เคียงกันในทั้ง 2 กลุ่มเว้นเพียงปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรมาตรฐานที่มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ $1,899.55 \pm 1,284.59$ เซลล์/มคล. ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาสูตรเว้น MPA มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ $2,332.10 \pm 1,235.91$ เซลล์/มคล. ($p = 0.043$)

2. ระดับภูมิคุ้มกัน anti-SARS-CoV-2 S antibody และ seroconversion rate หลังได้รับวัคซีน

ผลของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 115 คนพบว่า ค่ามัธยฐาน anti-SARS-CoV-2 S antibody ก่อนได้รับ BNT162b2 (เทียบเท่ากับ หลังได้รับวัคซีนชนิด ChAdOx-1 เข็มที่ 2 ไปแล้ว 4 สัปดาห์) อยู่ที่ 8.85 (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ = 00.00-180.81) binding antibody unit (BAU) /mL ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเป็น 676.64 (IQR = 6.02-3644.03) BAU/mL (p -value < 0.01) ที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับ BNT162b2 ดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 4 ซึ่งเมื่อคิดเป็นอัตราส่วนของการเกิดภูมิคุ้มกันใหม่หรือ seroconversion rate แล้วพบว่าวัคซีนเข็มกระตุ้น BNT162b2 สามารถเพิ่ม seroconversion rate จากร้อยละ 69.6 ที่หลัง ChAdOx1 2 เข็ม เป็นร้อยละ 80 ดังแสดงในตารางที่ 6

เมื่อเปรียบเทียบภูมิคุ้มกันระหว่างผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิ 2 สูตรที่แตกต่างกันพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูตรเว้น MPA มีระดับ anti-SARS-CoV-2 S antibody สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตรมาตรฐานที่ก่อน ($p = 0.0248$) และหลัง ($p < 0.001$) ได้รับวัคซีน BNT162b2 อย่างมีนัยยะสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 5 และรูปที่ 5 และอัตราส่วนของการเกิดภูมิคุ้มกันใหม่ (seroconversion rate) หลังได้รับวัคซีนครบ 3 เข็มสูงถึงร้อยละ 97.4 ในกลุ่มที่รับยาสูตรเว้น MPA และ ร้อยละ 71.1 ในกลุ่มที่รับยาสูตรมาตรฐาน แสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 6

Table 4 แสดงผลแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสเปรียบเทียบก่อนและหลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2ของผู้ร่วมการศึกษาทั้งหมด

Vaccination	Anti-SARS-CoV-2 S antibody (BAU/mL)	
	Total (N=115)	
	Median	IQR
Post ChAdOx-1	8.85	00.00-180.81
Post BNT162b2	676.64	6.02-3,644.03
p-value	<0.001	

อักษรย่อ: BAU – binding antibody unit, mL – milliliter , IQR – interquartile range, MPA – mycophenolic acid,

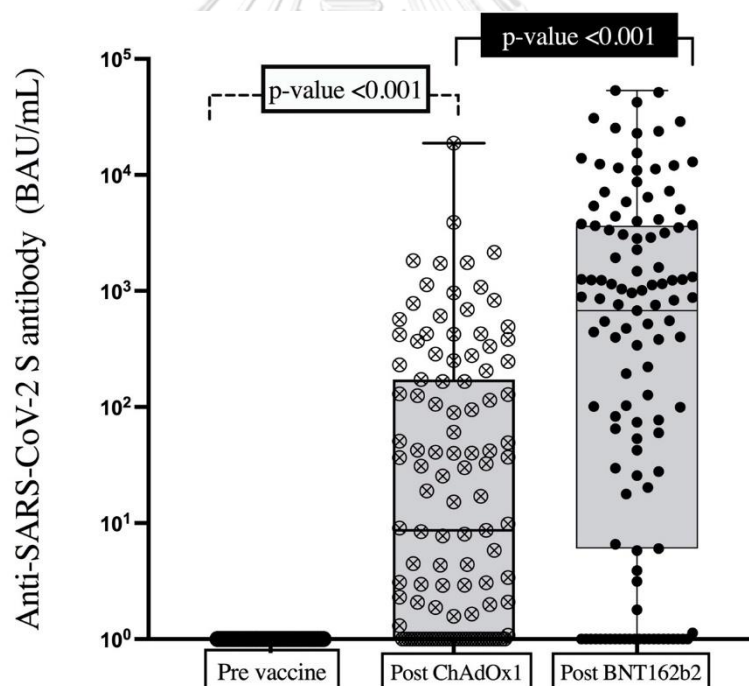


Figure 4 แสดงผลการวิเคราะห์ผลลัพท์หลัก ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์(box) และพิสัย (range – whisker) ของแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสเปรียบเทียบก่อนและหลังฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2 ในผู้ร่วมการศึกษาทั้งหมด 115 คน

ซึ่งพบว่าก่อนการได้รับ BNT162b2 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 35 คนจากทั้งหมด 115 คน ที่พบว่าไม่มีภูมิคุ้มกัน anti-SARS-CoV2 S antibody เลยแม้ได้รับ ChAdOx-1 มาแล้ว 2 เข็ม ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มนี้แล้วพบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษา 12 คน (ร้อยละ 34) สามารถสร้างภูมิ anti-SARS-CoV2 S antibody ขึ้นมาได้หลังได้รับ BNT162b2 หรือมี seroconversion คิดเป็น 7 จาก 8 (ร้อยละ 87.5) คนในกลุ่มรับยาสูตรวัน MPA และ 5 จาก 27 (ร้อยละ 18.5) คนจากกลุ่มรับยาสูตรมาตรฐาน ($p < 0.001$, ตารางที่ 6, รูปที่ 6)

Table 5 แสดงผลเปรียบเทียบแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัสก่อนและหลังการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2ระหว่างสูตรยากดภูมิ 2 กลุ่ม

Vaccination	Anti-SARS-CoV-2 S antibody (BAU/mL)				p-value (Standard vs MPA sparing)
	Standard group (n=76)		MPA sparing group (n=39)		
	Median	IQR	Median	IQR	
Post ChAdOx-1	2.96	0.00-50.84	125.30	4.47-567.69	0.0248
Post BNT162b2	113.91	0.00-1,216.04	3,060.69	1,546.39-11,503.08	<0.001
p-value	<0.001		<0.001		

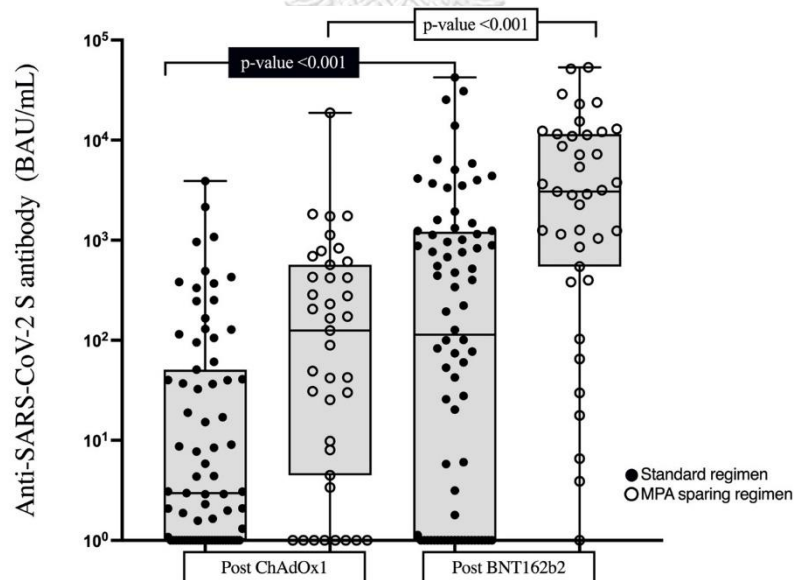


Figure 5 แสดงผลการวิเคราะห์ผลลัพท์รอง เปรียบเทียบ ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ของแอนติบอดีต่อโปรตีนหนามเชื้อโคโรนาไวรัส ก่อนและหลังฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นชนิดปีเอ็นที16ปี2ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและสูตรที่เว้นยา mycophenolic acid

Table 6 แสดงอัตราการการเกิดภูมิคุ้มกันใหม่ (seroconversion rate) หลังการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ชนิดบีเอ็นที16บี2

Vaccination	Positive for anti-SARS-CoV-2 S antibody			p-value (Chi-square test; standard vs MPA sparing)
	Total; n(%)	Standard group; n(%)	MPA sparing group; n(%)	
Post ChAdOx-1	80 of 115 (69.6%)	49 of 76 (64.5%)	31 of 39 (79.5%)	0.098
Post BNT162b2	92 of 115 (80%)	54 of 76 (71.1%)	38 of 39 (97.4%)	<0.001
Post BNT162b2 in ChAdOx-1 non-seroconversion	12 of 35 (34.3%)	5 of 27 (18.5%)	7 of 8 (87.5%)	<0.001

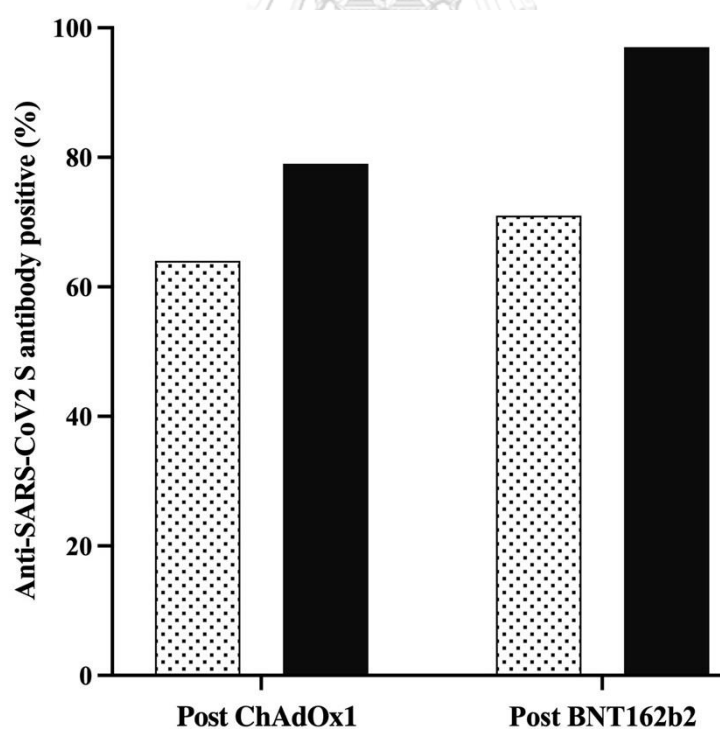


Figure 6 แสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกัน (seroconversion rate) หลังการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ชนิดบีเอ็นที16บี2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและสูตรที่เว้นยา mycophenolic acid

3. ผลการเปลี่ยนแปลงทาง Anti-HLA antibody, PRA, and DSA หลังได้รับวัคซีน BNT162b2

ในการศึกษามีการตรวจ anti-HLA antibody ทั้งหมด 2 ครั้งคือ ก่อนการฉีดวัคซีน BNT162b2 และ 4 สัปดาห์หลังจากนั้น โดยพบว่าผู้ป่วย 12 คนจากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 115 คนมีผล anti-HLA antibody เป็นบวก (PRA : Panel Reactive Antibody > 0%) ตั้งแต่ก่อนการฉีดวัคซีนและหลังการฉีดวัคซีนพบภูมิใน 12 คนเช่นเดิม โดยที่ค่าเฉลี่ย PRA หลังการได้รับวัคซีนไม่ได้แตกต่างกับก่อนได้รับวัคซีน ในจำนวน 12 คนนี้ มี 4 คนที่พบว่าเป็นภูมิที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (donor specific antibody-DSA) ตั้งแต่ก่อนได้รับวัคซีน โดยไม่พบลักษณะของการสร้างภูมิที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตอันใหม่ (de novo DSA) หลังได้รับ BNT162b2 และในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่พบ anti-HLA antibody ตั้งแต่ก่อนการรับ BNT162b2 ยังคงตรวจไม่พบ anti-HLA antibody เช่นเดิมที่หลังฉีดวัคซีนเช่นเดิมดังแสดงในตารางที่ 7

Table 7 แสดงผลลัพธ์ แอนติเอชแอลเอแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต

No.	Group	Age	Gender	Transplantation	Duration after transplant (year)	Before BNT162b2		After BNT162b2	
						PRA (%)	DSA	PRA (%)	DSA
1	MPA sparing	49	M	LKT	4.75	20	no	20	no
2	Standard	44	F	DKT	7.25	41	no	41	no
3	Standard	31	F	DKT	1.08	17	no	43	no
4	Standard	44	F	DKT	3.16	18	no	39	no
5	Standard	56	F	LKT	4.75	0	no	9	no
6	Standard	42	F	DKT	5.59	79	yes	79	yes
7	Standard	39	F	LKT	1.91	71	yes	49	yes
8	Standard	73	M	DKT	18.86	91	yes	91	yes
9	Standard	63	M	DKT	8.16	54	no	66	no
10	Standard	49	F	LKT	4.91	40	yes	29	yes
11	Standard	39	F	DKT	1.33	88	no	88	no
12	Standard	63	F	DKT	0.99	2	no	0	no
Mean ± SD (%)						43.42 ± 32.89		46.17 ± 29.87	
						p-value 0.479			

4. ความปลอดภัย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และ ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันเชื้อโควิด ในระยะติดตาม

ไม่พบภาวะแทรกซ้อนและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทั้งแบบเฉพาะที่และแบบทั้งระบบ เช่น เลือดออก ฟกช้ำ แน่นหน้าอก ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อัมพฤกษ์ อัมพาต ทั้งในช่วงที่สังเกตอาการหลังฉีด 30 นาทีที่โรงพยาบาลและตลอดการศึกษา โดยในช่วงที่ติดตามไปทั้งหมด 6 เดือนพบว่า มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 7 จาก 115 คนมีอาการและอาการแสดงของโรคโควิด19 และได้รับการยืนยันด้วยการตรวจ PCR แล้วพบการติดเชื้อโควิด19 จริง ดังแสดงในตารางที่ 8 โดย 2 คนรับยากดภูมิสูตรเว้น MPA และ 5 คนรับยาสูตรมาตรฐาน โดยส่วนมาก 11 คนมีอาการแสดงของระบบทางเดินหายใจส่วนบนเท่านั้น พบเพียง 1 คนที่มีอาการปอดอักเสบซึ่งเป็นคนที่รับประทานยากดภูมิสูตรมาตรฐานและไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกัน anti-SARS-CoV2 S antibody ได้เลยหลังรับวัคซีนทั้งหมด 3 เข็ม (no seroconversion) ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการของระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน ไม่มีผู้เสียชีวิตตลอดการวิจัย

Table 8 แสดงรายละเอียดและข้อมูลของผู้ปลูกถ่ายไตที่ติดเชื้อโคโรนาไวรัสในระยะเวลา 3 เดือน หลังได้รับวัคซีน

No	Group	Age	Gen der	Trans plant ation	Dura- tion after KT (year)	Cause of ESRD	anti-SARS-CoV-2 S antibody		Clinic al of COVI D-19
							Post 2 doses of ChAdOx-1 (BAU/mL)	Post BNT162b2 (BAU/mL)	
1	MPA sparing	35	M	DKT	3.33	DN	567.69	12,939.30	URI
2	MPA sparing	42	F	LKT	1.33	HTN	Negative	17.78	URI
3	Standard	44	F	DKT	3.16	N/A	Negative	Negative	URI
4	Standard	48	F	DKT	5.02	CGN	95.00	887.45	URI
5	Standard	56	F	LKT	4.75	DN	Negative	Negative	Pneu moni a
6	Standard	68	M	DKT	4.50	HTN	Negative	25.69	URI
7	Standard	51	F	LKT	4.91	Hyperte nsion	50.84	3,987.65	URI

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาการใช้วัคซีนโควิด-19 สูตรไขว้ระหว่าง ChAdOx-1 จำนวน 2 เข็ม และกระตุ้นต่อด้วย BNT162b2 จำนวน 1 เข็ม ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังมีค่อนข้างจำกัด การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort การศึกษาแรกที่ศึกษาวัคซีนสูตรไขว้ดังกล่าวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาพบว่าการกระตุ้นภูมิด้วย BNT162b2 สามารถเพิ่มภูมิ anti-SARS-CoV2 S antibody ในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดได้อย่างมีนัยยะสำคัญ จากค่ามัธยฐาน 8.85 BAU/มล. เป็น 676.64 BAU/มล. โดยมี seroconversion rate ของเข็มกระตุ้น BNT162b2 อยู่ที่ร้อยละ 34.3 ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาสูตรเว้น MPA สามารถสร้างภูมิ anti-SARS-CoV2 S antibody ได้สูงกว่า และมีอัตราของ seroconversion ที่ดีกว่ากลุ่มที่รับยาสูตรมาตรฐาน โดยไม่ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ไม่พบการสร้าง DSA ใหม่หลังได้รับ BNT162b2 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ตลอดการติดตามเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบการติดเชื้อโคโรนาไวรัสในผู้เข้าร่วมวิจัย 7 คน มีเพียง 1 คนเท่านั้นที่มีอาการปวดอีกเสบ

การฉีดวัคซีนและการมีภูมิคุ้มกันเป็นสิ่งที่สำคัญและจำเป็นอย่างมากในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะในช่วงอุบัติการณ์การระบาดของโรคโควิด-19 จากหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะต่ำกว่ากลุ่มประชากรทั่วไปรวมถึงการตอบสนองต่อวัคซีนโควิด-19 เช่นกัน⁴³⁻⁴⁵ พบว่าการฉีดวัคซีนเข็มที่ 3 หรือเข็มกระตุ้นด้วยวัคซีนชนิด mRNA สามารถกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันสูงขึ้นได้จริง เมื่อเทียบกับการฉีดเพียง 2 เข็ม⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ โดยมีการศึกษาพบว่าการฉีดวัคซีนสูตรไขว้ผสมระหว่างวัคซีนชนิด vector-based และ วัคซีนชนิด mRNA จะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันในกลุ่มได้ดีขึ้น⁽⁴⁷⁾ โดยการศึกษาเริ่มต้นสูตรด้วยวัคซีนชนิด vector-based ก่อนแล้วตามด้วยวัคซีนชนิด mRNA สามารถกระตุ้นภูมิในกลุ่มประชากรทั่วไปได้สูงขึ้นทั้งชนิด anti-SARS-CoV2 S antibody และ CD4, CD8 T cell เมื่อเทียบกับการได้รับวัคซีนสูตรเดี่ยวชนิด mRNA ทุกเข็ม⁽⁴⁷⁾ กลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างระหว่างวัคซีนสูตรไขว้และวัคซีนสูตรเดี่ยวยังไม่เป็นที่แน่ชัดและยังต้องรอการศึกษาต่อไป ที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษา ชนิด prospective cohort study ที่ศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนสูตรไขว้ผสมด้วย ChAdOx-1 จำนวน 2 เข็มและกระตุ้นด้วย BNT162b2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของวัคซีนสูตรไขว้ดังกล่าวนี้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและพบว่าสามารถกระตุ้นให้มีอัตราการเกิด seroconversion ได้สูงถึงร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับการฉีดด้วยวัคซีนสูตรเดี่ยวชนิด mRNA ที่มีอัตราการเกิด seroconversion แค่ 62.3% และ 68.0%^(40, 48) เท่านั้น

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันลดลงคือยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รับประทานเพื่อป้องกันการสลัดไต โดยเฉพาะยา mycophenolic acid (MPA) ซึ่งมีหลายการศึกษา พบว่าเป็นยาตัวหลักที่ทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนลดลงอย่างมีนัยยะ⁽⁴⁹⁻⁵³⁾ ผู้เข้าร่วมศึกษาในงานวิจัยนี้ได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันแบ่งเป็น 2 สูตรคือ สูตรมาตรฐาน และสูตรที่เว้นยา MPA และพบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่รับยาสูตรเว้น MPA มีระดับภูมิ anti-SARS-CoV2 S antibody (3,060.69 BAU/mL vs 113.91 BAU/mL) และอัตราการเกิด seroconversion (97.4% vs 71.1%) ที่สูงกว่ากลุ่มที่รับยาสูตรมาตรฐาน การศึกษาของ Osmanodja และคณะ⁽⁵⁴⁾ ก็พบลักษณะการตอบสนองในแบบเดียวกัน โดยพบการลดระดับยา MPA หรือการหยุดยา MPA ในช่วงฉีดวัคซีนโควิด 19 เข็มที่ 4 สามารถเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่รับยา MPA⁽⁵⁴⁾ การศึกษาของ Netti และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับวัคซีนสูตร CNI + mTORi + prednisolone (เทียบเท่ากับสูตรเว้น MPAในการศึกษานี้) มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน anti-SARS-CoV-2 IgG, anti-SARS-CoV-2 S1/RBD Ig และ SARS-CoV-2-specific T cell-derived IFN γ ต่อวัคซีน BNT162b2 จำนวน 2 เข็มได้ดีกว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่รับยากดภูมิคุ้มกัน CNI + MPA + prednisolone (เทียบเท่ากับสูตรมาตรฐานในการศึกษานี้) การศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมของ de Boer et al และคณะ⁽⁵⁶⁾ เปรียบเทียบการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิดชนิด mRNA 2 เข็มระหว่างกลุ่มที่รับประทานยา CNI+MMF+ prednisolone(เทียบเท่ากับสูตรมาตรฐานในการศึกษานี้) จำนวน 16 คนและ CNI +Sirolimus + prednisolone (เทียบเท่ากับสูตรเว้น MPAในการศึกษานี้) จำนวน 16 คน พบว่าระดับ SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody level สูงกว่าในกลุ่มที่รับยาสูตร CNI + Sirolimus + prednisolone แต่ไม่พบความแตกต่างทางการตอบสนองของ T cell ระหว่าง 2 กลุ่ม การศึกษาทั้งหมดนี้สนับสนุนว่ากลุ่มคนไข้ที่ไม่ได้รับยากดภูมิ MPA มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนที่ดีกว่า นอกจากนี้แล้วผลการวิเคราะห์แยกส่วน (subgroup analysis) และ วิเคราะห์ถดถอย (regression analysis) ของการศึกษานี้ ไม่พบว่ามีปัจจัยย่อยอื่น(เช่นจำนวนเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ระดับยา tacrolimus) ที่ส่งผลต่อการเกิด seroconversion ในผู้ร่วมการศึกษา มีเพียงสูตรยากดภูมิที่แตกต่างกันที่ส่งผลต่อการเกิด seroconversion

การศึกษานี้ไม่พบการกระตุ้นให้เกิด anti-HLA antibody ขึ้นมาใหม่หลังฉีดวัคซีน BNT162b2 ในกลุ่มผู้ร่วมการศึกษาที่ไม่พบ anti-HLA antibody ตั้งแต่แรกก่อนฉีดวัคซีน และในกลุ่มที่พบ anti-HLA antibody อยู่แล้วตั้งแต่ก่อนฉีดวัคซีนพบว่าระดับ PRA เทียบก่อนและหลังการฉีดวัคซีนไม่ได้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยยะ และไม่พบการกระตุ้นให้เกิดภูมิต้านทานที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (DSA – Donor specific antibody) ในทั้งกลุ่มที่รับยากดภูมิสูตรมาตรฐานและสูตรเว้น MPA

นอกจากนี้แล้วตลอดการศึกษาไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ และมีเพียงผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง 1 คนเท่านั้นที่มีอาการปอดอักเสบร่วมด้วย ดังนั้นจากการศึกษานี้ช่วยสนับสนุนถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีน BNT162b2 ที่นำมาผสมเป็นสูตรไขว้ต่อจากชนิด ChAdOx-1 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

จุดแข็งของการศึกษานี้คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษา prospective cohort แรกที่ศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีนสูตรไขว้ เริ่มด้วย ChAdOx-1 จำนวน 2 เข็มและกระตุ้นด้วย BNT162b2 จำนวน 1 เข็มในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ยกตถุมีทั้ง 2 สูตรที่นำมาใช้ในการศึกษามีการตรวจวัดระดับยา C_{trough} tacrolimus ให้ได้ระดับอย่างเคร่งครัดตามกำหนดในแต่ละสูตร การศึกษานี้มีการติดตามตรวจ anti-HLA antibody, PRA, and DSA และไม่พบการเปลี่ยนแปลงเทียบก่อนและหลังฉีดวัคซีนอย่างมีนัยยะสำคัญซึ่งช่วยยืนยันรับรองความปลอดภัยของการใช้วัคซีนในแง่ของการไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการสลายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่รับยาสูตรวัน MPA ซึ่งเป็นสูตรที่มีความแรงในการกดภูมิคุ้มกันน้อยกว่ากลุ่มมาตรฐานซึ่งโดยทั่วไปอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดการสลายไตได้มากกว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยกว่าหนึ่งในสามได้รับการสุ่มตรวจ anti-SARS-CoV-2 S antibody ตั้งแต่ก่อนรับวัคซีน ChAdOx1 เข็มแรกเพื่อค้นหาผู้เข้าร่วมวิจัยที่อาจมีการติดเชื้อโควิดแต่ไม่แสดงอาการซึ่งอาจทำให้มีภูมิทางธรรมชาติจากธรรมชาติและส่งผลต่อระดับภูมิที่เกิดจากการกระตุ้นวัคซีนได้ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อโควิด 19 ระหว่างการศึกษาไม่ได้ถูกนำมาคำนวณร่วมด้วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการศึกษานี้มีการลดปัจจัยต่างๆที่สามารถส่งผลกระทบต่อผลภูมิคุ้มกันที่นำมาศึกษาให้ได้มากที่สุด

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายอย่าง การศึกษานี้ศึกษาภูมิที่ตอบสนองต่อวัคซีนเพียงแค่ anti-SARS-CoV-2 S antibody เท่านั้น อย่างไรก็ตามที่ผ่านมามีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองของ anti-SARS-CoV-2 S antibody และ neutralizing antibody มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน และทั้ง anti-SARS-CoV-2 S antibody และ neutralizing antibody นี้สามารถป้องกันการติดเชื้อโคโรนาไวรัสได้⁽⁵⁷⁾ การศึกษานี้ไม่ได้มีการศึกษาในส่วนของ การตอบสนองทาง T cell เนื่องจากข้อจำกัดทางงบประมาณการวิจัย ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโควิด 19 ชนิด T cell ในทิศทางเดียวกันกับการสร้าง antibody^(58, 59) และพบว่า BNT162b2 สามารถกระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกันทาง T cell ได้ดีเช่นเดียวกัน^(60, 61) รูปแบบการศึกษานี้เป็นรูปแบบการสังเกต (observational study) ไม่ได้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial – RCT) เนื่องจากช่วงทำการศึกษาเป็นช่วงที่มีการระบาดของเชื้อโคโรนาไวรัสเป็นวงกว้างและมีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างสูงในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทางที่ผู้ทำวิจัยได้ตระหนักถึงปัญหานี้และเร่งทำการฉีดวัคซีนให้กลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่สามารถเข้าเกณฑ์การศึกษาได้จึงเลือกวิธีการศึกษาแบบสังเกตชนิด prospective cohort แทนการทำ RCT ที่จะต้องมีช่วง run in phase เพื่อ wash out previous immunosuppressant effect

นอกจากนี้แล้วการศึกษานี้เป็นการศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเท่านั้น ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปเนื่องจากข้อจำกัดทางวัคซีน BNT162b2 ในช่วงแรกที่ทำวิจัยนี้ที่กำหนดให้มีการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเท่านั้น โดยในภายหลังได้มีการของศึกษาของ Richardson และคณะ⁽⁶²⁾พบว่ากลุ่มประชากรทั่วไปที่รับวัคซีนสูตรไขว้ viral vector based vaccine และ mRNA vaccine ให้ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดีกว่า เช่นเดียวกับ HEVACC trial ของ Banki และคณะ⁽⁶³⁾ ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2023 พบว่าการฉีดวัคซีนสูตรไขว้ ChAdOx-1 และ BNT162b6 มีการตอบสนองของ anti SARS-CoV2 S antibody, Neutralizing antibody และ T cell response ที่ดีกว่าการรับวัคซีนสูตรเดี่ยวที่มีแต่ BNT162b2 เท่านั้น นอกจากนี้แล้วยากลุ่ม mTORi ที่ใช้ในผู้ป่วยในการศึกษานี้ใช้เป็นชนิด Sirolimus เท่านั้น แต่ mTORi ที่มีใช้อย่างแพร่หลายมี 2 ชนิดคือ Sirolimus และ Everolimus⁽⁶⁴⁾ ซึ่งถึงแม้ว่าจะเป็นยากลุ่ม mTORi เช่นเดียวกันแต่มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่แตกต่างกันจึงอาจส่งผลกระทบต่อ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

1. สรุปผลงานวิจัย

การศึกษานี้แสดงถึงประสิทธิภาพที่ดีในการกระตุ้นภูมิ anti-SARS-CoV2 S antibody และความปลอดภัยของวัคซีน BNT162b2 ที่นำมาผสมให้เป็นวัคซีนสูตรไขว้ระหว่าง ChAdOx-1 -- ChAdOx-1 -- BNT162b2 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับยาสูตรเว้น MPA (mTORi, low dose Tac and prednisolone) มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดีกว่า

2. ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมชนิด RCT เพื่อเปรียบเทียบผลของยากดภูมิต่อการตอบสนองต่อวัคซีนโควิดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ระหว่างยา 2 สูตร คือยากดภูมิสูตรมาตรฐาน (Tac + MPA + prednisolone) และ ยากดภูมิสูตรมาตรฐานที่นำมาเปลี่ยนยา MPA ในสูตรออกเป็น mTORi ให้เป็นสูตรเว้นยา MPA (low dose Tac + mTORi + prednisolone) ในช่วงระยะเวลาสั้นๆช่วงฉีดวัคซีน เพื่อศึกษาผลของสูตรยาต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่แท้จริงอีกครั้ง

บรรณานุกรม

1. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1043-50.
2. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sanchez-Alvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98(6):1540-8.
3. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020;98(6):1549-58.
4. 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.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15.
6. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11.
7. Mehraeen E, Salehi MA, Behnezhad F, Moghaddam HR, SeyedAlinaghi S. Transmission Modes of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2021;21(6):e170721187995.
8. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int.* 2020;98(6):1559-67.
9. Coll E, Fernandez-Ruiz M, Sanchez-Alvarez JE, Martinez-Fernandez JR, Crespo M, Gayoso J, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1825-37.

10. Goffin E, Candellier A, Vart P, Noordzij M, Arnol M, Covic A, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and haemodialysis patients: a comparative, prospective registry-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(11):2094-105.
11. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, De Vriese AS, et al. Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(2):385-96.
12. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(5):905-19.
13. Whitaker M, Elliott J, Bodinier B, Barclay W, Ward H, Cooke G, et al. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. *Nat Commun*. 2022;13(1):6856.
14. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 2021;372:n579.
15. Demir E, Ucar ZA, Dheir H, Danis R, Yelken B, Uyar M, et al. COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Experience from the First Two Waves of Pandemic. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):183.
16. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health*. 2021;9:775224.
17. Monfared A, Akhondzadeh L, Mousazadeh M, Jafari A, Khosravi M, Lebadi M, et al. COVID-19 in renal transplant recipients and general population: a comparative study of clinical, laboratory, and radiological features, severity, and outcome. *Virology*. 2021;18(1):243.
18. Moschetta MO, Hadi RA, Franco RF, Wink PL, Barth AL, Goncalves LFS, et al. COVID-19 Reinfection by the Gamma Variant in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021;105(12):e276-e7.
19. Jayant K, Reccia I, Bachul PJ, Al-Salmay Y, Pyda JS, Podda M, et al. The Impact of COVID-19 on Kidney Transplant Recipients in Pre-Vaccination and Delta Strain Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(19).

20. Banjongjit A, Lertussavavivat T, Paitoonpong L, Putharoen O, Vanichanan J, Wattanatorn S, et al. The Predictors for Severe SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Pre-Omicron Variants Infection Among Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022;106(12):e520-e1.
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
22. Xu JJ, Samaha D, Mondhe S, Massicotte-Azarniouch D, Knoll G, Ruzicka M. Renal infarct in a COVID-19-positive kidney-pancreas transplant recipient. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3221-4.
23. Yamada M, Rastogi P, Ince D, Thayyil A, Adela Mansilla M, Smith RJH, et al. Minimal Change Disease With Nephrotic Syndrome Associated With Coronavirus Disease 2019 After Apolipoprotein L1 Risk Variant Kidney Transplant: A Case Report. *Transplant Proc*. 2020;52(9):2693-7.
24. Chandra A, Rao N, Malhotra KP, Srivastava D. Impact of COVID 19 pandemic on patients requiring renal biopsy. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(10):2617-23.
25. Nourie N, Nassereddine H, Mouawad S, Chebbou L, Ghaleb R, Abbas F, et al. Late antibody-mediated rejection in a kidney transplant recipient: COVID 19 induced? *BMC Nephrol*. 2022;23(1):91.
26. Bonaccorsi I, Carrega P, Venanzi Rullo E, Ducatelli R, Falco M, Freni J, et al. HLA-C*17 in COVID-19 patients: Hints for associations with severe clinical outcome and cardiovascular risk. *Immunol Lett*. 2021;234:44-6.
27. Vasquez-Jimenez E, Moguel-Gonzalez B, Soto-Abraham V, Flores-Gama C. Risk of acute rejection in kidney transplant recipients after COVID-19. *J Nephrol*. 2022;35(1):367-9.
28. Anton Pampols P, Trujillo H, Melilli E, Urban B, Sandino J, Fava A, et al. Immunosuppression minimization in kidney transplant recipients hospitalized for COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021;14(4):1229-35.
29. Requião-Moura LR, Modelli de Andrade LG, de Sandes-Freitas TV, Cristelli MP, Viana LA, Nakamura MR, et al. The Mycophenolate-based Immunosuppressive Regimen Is Associated With Increased Mortality in Kidney Transplant Patients With COVID-19.

Transplantation. 2022;106(10):e441-e51.

30. administration Fad. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS) THE JANSSEN COVID-19 VACCINE. 2022.

31. Wan EYF, Wang Y, Chui CSL, Mok AHY, Xu W, Yan VKC, et al. Safety of an inactivated, whole-virion COVID-19 vaccine (CoronaVac) in people aged 60 years or older in Hong Kong: a modified self-controlled case series. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(7):e491-e500.

32. Administration FaD. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS). EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE NOVAVAX COVID-19 VACCINE, ADJUVANTED TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19).

33. administration Fad. Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine. 2022.

34. administration fad. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS) MODERNA COVID-19 VACCINE,]. 2022.

35. Lopez V, Polo C, Schuldt R, Vazquez T, Gutierrez-Vilchez E, Moliz C, et al. Humoral Response After SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients: Role of Immunosuppression Therapy. *Transplant Proc.* 2022;54(9):2454-6.

36. Bae S, Alejo JL, Chiang TPY, Werbel WA, Tobian AAR, Moore LW, et al. mTOR inhibitors, mycophenolates, and other immunosuppression regimens on antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022;22(12):3137-42.

37. Boedecker-Lips SC, Lautem A, Runkel S, Klimpke P, Kraus D, Keil P, et al. Six-Month Follow-Up after Vaccination with BNT162b2: SARS-CoV-2 Antigen-Specific Cellular and Humoral Immune Responses in Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *Pathogens.* 2022;11(1).

38. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44-100.

39. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al.

Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1244-6.

40. Massa F, Cremoni M, Gerard A, Grabsi H, Rogier L, Blois M, et al. Safety and cross-variant immunogenicity of a three-dose COVID-19 mRNA vaccine regimen in kidney transplant recipients. *EBioMedicine.* 2021;73:103679.

41. Pang NY, Pang AS, Chow VT, Wang DY. Understanding neutralising antibodies against SARS-CoV-2 and their implications in clinical practice. *Mil Med Res.* 2021;8(1):47.

42. Noh JY, Jeong HW, Kim JH, Shin EC. T cell-oriented strategies for controlling the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):687-8.

43. Masset C, Kerleau C, Garandeau C, Ville S, Cantarovich D, Hourmant M, et al. A third injection of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients improves the humoral immune response. *Kidney international.* 2021;100(5):1132-5.

44. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, Couat C, Esposito L, Lavayssière L, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022;22(1):322-3.

45. Efros O, Anteby R, Halfon M, Meisel E, Klang E, Soffer S. Efficacy and Safety of Third Dose of the COVID-19 Vaccine among Solid Organ Transplant Recipients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2022;10(1).

46. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(13):1244-6.

47. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Schneitler S, Reichert MC, Wilkens H, et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021;21(12):3990-4002.

48. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021;385(7):661-2.

49. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 2021;325(17):1784-6.

50. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant.* 2021;21(8):2719-26.
51. Kantauskaite M, Muller L, Kolb T, Fischer S, Hillebrandt J, Ivens K, et al. Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022;22(2):634-9.
52. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA.* 2021.
53. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1173.e1-e4.
54. Osmanodja B, Ronicke S, Budde K, Jens A, Hammett C, Koch N, et al. Serological Response to Three, Four and Five Doses of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2022;11(9).
55. Netti GS, Infante B, Troise D, Mercuri S, Panico M, Spadaccino F, et al. mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT16b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022;22(5):1475-82.
56. de Boer SE, Berger SP, van Leer-Buter CC, Kroesen B-J, van Baarle D, Sanders J-SF. Enhanced Humoral Immune Response After COVID-19 Vaccination in Elderly Kidney Transplant Recipients on Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil-containing Immunosuppressive Regimens. *Transplantation.* 9900:10.1097/TP.0000000000004177.
57. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(11):2032-40.
58. Panizo N, Gimenez E, Albert E, Zulaica J, Rodriguez-Moreno A, Rusu L, et al. SARS-CoV-2-Spike Antibody and T-Cell Responses Elicited by a Homologous Third mRNA COVID-19 Dose in Hemodialysis and Kidney Transplant Recipients. *Microorganisms.* 2022;10(11).

59. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemee V, Lamulle J, Laurent C, Etienne I, et al. Antibody and T-cell response to a third dose of SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2021;100(6):1337-40.
60. Guerrero G, Picozza M, D'Orso S, Placido R, Pirronello M, Verdiani A, et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2-specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci Immunol.* 2021;6(66):eabl5344.
61. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Stefanski AL, Potekhin A, Straub-Hohenbleicher H, Choi M, et al. B and T Cell Responses after a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(12):3027-33.
62. Richardson CD. Heterologous ChAdOx1-nCoV19-BNT162b2 vaccination provides superior immunogenicity against COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1207-9.
63. Banki Z, Mateus J, Rossler A, Schafer H, Bante D, Riepler L, et al. Heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination induces stronger immune response than homologous ChAdOx1 vaccination: The pragmatic, multi-center, three-arm, partially randomized HEVACC trial. *EBioMedicine.* 2022;80:104073.
64. Moes DJ, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today.* 2015;20(10):1243-9.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ศุภพิชญา ภิรมย์
วัน เดือน ปี เกิด	5 ธันวาคม 2535
สถานที่เกิด	กรุงเทพ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY