

การติดเชื้อโควิด 19 หลังได้รับวัคซีนในเจ้าหน้าที่ พยาบาลที่ได้รับวัคซีนแล้ว

บทคัดย่อ

ความเป็นมา

แม้วัคซีนชนิด RNA นวัตกรรม BNT162b2 จะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันโควิด-19 ทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) แต่ก็มีรายงานการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน ซึ่งรวมถึงการติดเชื้อในเจ้าหน้าที่งานสุขภาพ จำเป็นต้องมีข้อมูลเพื่อให้ทราบถึงลักษณะของการติดเชื้อเหล่านี้และระบุความเกี่ยวข้องของการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนและความสามารถในการแพร่เชื้อ

วิธีการ

ที่ศูนย์การแพทย์ที่ใหญ่ที่สุดในประเทศอิสราเอล เราได้ระบุการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนโดยทำการประเมินอย่างครอบคลุมสำหรับพนักงานสุขภาพที่แสดงอาการ (รวมถึงมีอาการเล็กน้อย) หรือเคยได้รับเชื้อและมีการติดเชื้อที่ทราบ การประเมินผลเหล่านี้รวมถึงการสืบสวนระบาดวิทยา การตรวจด้วยชุดปฏิบัติการยาลูกโซ่พอลิเมอเรสอตรหัสย้อนกลับ (RT-PCR) ซ้ำ การตรวจด้วยชุดตรวจทางซีรัมวิทยาสำหรับการตรวจวินิจฉัยแบบเร็วด้วยการตรวจหาแอนติเจน (Ag-RDT) และลำดับจีโนม ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนได้รับการประเมินในการวิเคราะห์แบบเคสและกลุ่มควบคุม เราจับคู่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนซึ่งได้วัดค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานภายในหนึ่งสัปดาห์ก่อนตรวจพบ SARS-CoV-2 (ระยะใกล้ติดเชื้อ) กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ติดเชื้อสี่ถึงห้าคน แล้วใช้สมการประมาณค่าทั่วไปเพื่อทำนายค่าไตเตอร์เฉลี่ยทางเรขาคณิตในเคสและกลุ่มควบคุม รวมถึงอัตราส่วนระหว่างค่าไตเตอร์ในทั้งสองกลุ่ม เรายังได้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกึ่งจัดเชื้อและค่าเกณฑ์วัฏจักรยีน N (Ct) เทียบกับความสามารถในการแพร่เชื้อ

ผลลัพธ์

จากพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้ว 1497 คนซึ่งมีข้อมูล RT-PCR มีการบันทึกการติดเชื้อ SARS-CoV-2 หลังได้รับวัคซีนจำนวน 39 คน ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกึ่งจัดเชื้อในกลุ่มเคสในระหว่างช่วงใกล้ติดเชื้อมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ติดเชื้อที่จับคู่กัน (อัตราส่วนเคสต่อตัว

ความคม 0.361; ช่วงเชื่อมั่น 95%, 0.165 ถึง 0.787) ค่าไคเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อในช่วงใกล้ติดเชื้อที่สูงกว่ามีความเกี่ยวข้องกับความสามารถในการแพร่เชื้อที่ต่ำกว่า (ค่า Ct สูงกว่า) เคสติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนส่วนใหญ่จัดอยู่ในระดับไม่ร้ายแรงหรือไม่แสดงอาการ แม้ว่า 19% จะมีอาการที่คงอยู่ (>6 สัปดาห์) สายพันธุ์ B.1.1.7 (อัลฟา) พบใน 85% ของตัวอย่างที่ทำการตรวจ ผู้ป่วย 74% จากกลุ่มเคสทั้งหมดมีปริมาณไวรัสสูง (ค่า Ct, <30) ในบางช่วงในระหว่างที่ติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเหล่านี้มีเพียง 17 (59%) ที่ได้รับผลบวกจากการตรวจ Ag-RDT ในเวลาเดียวกัน ไม่มีการบันทึกการติดเชื้อทุติยภูมิ

สรุป

ในกลุ่มพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้ว การปรากฏของกรณีติดเชื้อ SARS-CoV-2 หลังได้รับวัคซีนมีความสัมพันธ์กับค่าไคเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อในระหว่างช่วงใกล้ติดเชื้อ การติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนส่วนใหญ่มีอาการเล็กน้อยหรือไม่แสดงอาการ แม้พบกรณีที่มีอาการในระยะยาว

นับตั้งแต่เริ่มใช้ในช่วงปลายปี 2020 ในประเทศอิสราเอล วัคซีนชนิด RNA นำคำสั่ง BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันโรคโคโรนาไวรัส 2019 (โควิด 19) ซึ่งเกิดจากโคโรนาไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก¹⁻³ วัคซีนดังกล่าวได้แสดงให้เห็นว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อแบบไม่แสดงอาการและความสามารถในการแพร่เชื้อที่เกี่ยวข้อง^{4,5} อย่างไรก็ตาม ได้มีกรณีติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนในจำนวนเล็กน้อยของผู้ได้รับวัคซีน ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่มีการอธิบายถึงในประเทศอื่นๆ และสถาบันสุขภาพต่างๆ⁶⁻⁸ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานถึงความสัมพันธ์ของการป้องกันจากการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน⁹

ที่ศูนย์การแพทย์ Sheba ในเมืองรามัทกัน เราได้ทำการศึกษาตามรุ่นแบบติดตามจากปัจจุบันเพื่อประเมินประสิทธิผลของวัคซีน BNT162b2 ในพนักงานสุขภาพ และเพื่อทดสอบความสัมพันธ์ที่เป็นไปได้ของการป้องกันและความสามารถในการแพร่เชื้อในประชากรดังกล่าว

วิธีการ

สถานที่ทำวิจัย

ศูนย์การแพทย์ Sheba เป็นศูนย์การแพทย์ที่ใหญ่ที่สุดในประเทศอิสราเอล และมีพนักงานสุขภาพ 12,586 คน ประกอบด้วยพนักงาน นักศึกษา และอาสาสมัคร เจ้าหน้าที่ของศูนย์ทั้งหมด 91% ได้รับวัคซีน BNT162b2 จำนวนสองโดส ตั้งแต่วันที่ 19 ธันวาคม 2020 ถึงวันที่ 28 เมษายน 2021 หลังจากระยะเวลาดังกล่าวมีการตรวจพบเคสใหม่ลดลงอย่างรวดเร็ว^{4,10} และในเวลาเดียวกัน ได้มีการขยายขอบเขตงานเพื่อทำการระบุเคสใหม่โดยใช้แบบสอบถามสุขภาพประจำวัน สายด่วนทางโทรศัพท์ การสืบสวนทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับเหตุการณ์การได้รับเชื้อที่ครอบคลุม รวมถึงการติดตามการติดต่อในผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่ที่ติดเชื้อ มีการเตรียมชุดตรวจแบบปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสถอดรหัสย้อนกลับ (RT-PCR) เพื่อพร้อมตรวจหาเชื้อ SARS-CoV-2 ให้กับสมาชิกเจ้าหน้าที่ที่ได้รับวัคซีนครบแล้วและแสดงอาการหรือมีการสัมผัสกับผู้ติดเชื้อไม่ว่าจะมีอาการหรือไม่ มีการเตรียมชุดตรวจวินิจฉัยแบบเร็วจากแอนติเจน (Ag-RDT) เพื่อเป็นเครื่องมือคัดกรองเบื้องต้นในคลินิกของเจ้าหน้าที่ร่วมกับการตรวจ RT-PCR การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาประจำสถาบันที่ศูนย์การแพทย์ Sheba แล้ว

รูปแบบการวิจัยและกลุ่มประชากร

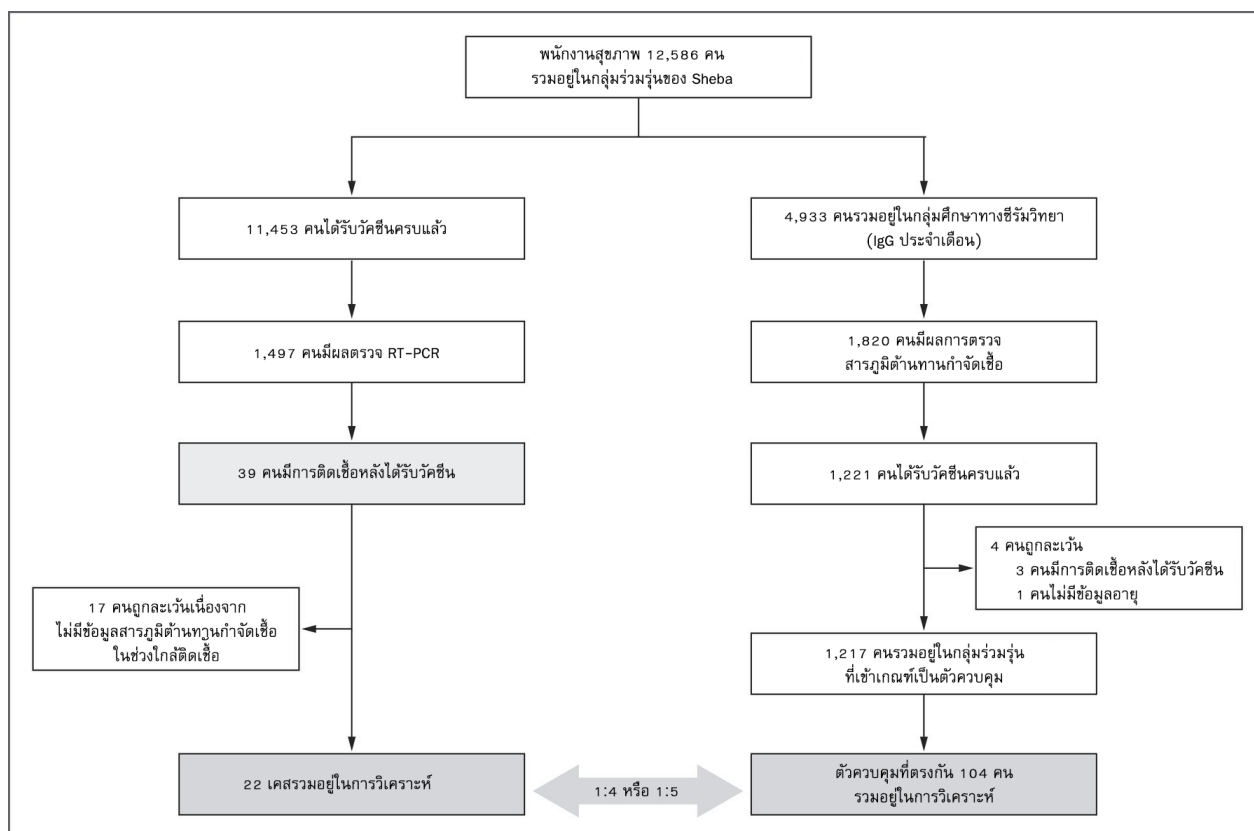
เมื่อวันที่ 20 มกราคม 2021 เราได้เริ่มการศึกษาในพนักงานสุขภาพที่ศูนย์การแพทย์ Sheba ซึ่งเป็นเวลา 11 วันหลังจากสมาชิกเจ้าหน้าที่คนแรกได้รับวัคซีน BNT162b2 โดสที่สอง มีการรวบรวมข้อมูลเป็นเวลา 14 สัปดาห์ จนถึงวันที่ 28 เมษายน และพร้อมกันนั้นได้มีการระบาดของโควิด 19 ครั้งที่สามซึ่งเป็นครั้งที่ใหญ่ที่สุดในประเทศอิสราเอล ซึ่งถึงจุดสูงสุดในวันที่ 14 มกราคม 2021 ด้วยการรายงานเคสเฉลี่ยวันละ 8424 ราย

เป้าหมายของศึกษานี้คือเพื่อระบุการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนทั้งหมดรวมถึงการติดเชื้อโดยไม่แสดงอาการ ที่เกิดขึ้นในระหว่างระยะเวลาของการศึกษาในพนักงานสุขภาพที่ศูนย์ การติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนหมายถึงการตรวจพบ SARS-CoV-2 ด้วยการตรวจ RT-PCR หลังจากได้รับวัคซีน BNT162b2 โดสที่สองอย่างน้อย 11 วัน หากไม่มีการรายงานการได้รับเชื้อหรืออาการโดยชัดเจนในระหว่าง 6 วันแรก ในการศึกษาเราได้กำหนดลักษณะของการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนทั้งหมดในพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้ว และได้ทำการวิเคราะห์แบบจับคู่เคสและตัวควบคุม เพื่อระบุความสัมพันธ์ที่เป็นไปได้ของการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน สำหรับการวิเคราะห์แบบเคสและกลุ่มควบคุมเราได้เลือกตัวอย่างซีรัมควบคุมที่ได้รับมาในระหว่างการศึกษาดูแบบติดตามจากปัจจุบันเพื่อวิเคราะห์การตอบสนองและพลวัตทางภูมิคุ้มกัน

เนื่องจากวัคซีน ณ ศูนย์การแพทย์ Sheba¹¹ (สามารถดูรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาทางซีรัมวิทยาดังกล่าวได้ใน [ภาคผนวกเสริม](#) ซึ่งมีในเนื้อความฉบับสมบูรณ์ของบทความนี้ ที่ NEJM.org) ในกลุ่มพนักงานสุขภาพที่เข้าร่วมในการศึกษาทางซีรัมวิทยาดังกล่าว ผู้ที่มีผลการตรวจสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและมีข้อมูลครบถ้วนจะมีคุณสมบัติเหมาะสมตามพื้นฐานสำหรับการคัดเลือกกลุ่มควบคุม ([ภาพประกอบ 1](#))

สำหรับการติดตามเชื้อหลังได้รับวัคซีนแต่ละเคส เราได้จับคู่ตัวอย่างที่ได้รับจากตัวควบคุมที่ไม่ติดเชื้อหรือห่าคน ตามตัวแปรต่อไปนี้: เพศ อายุ ช่วงวันระหว่างโดสที่สองของวัคซีน BNT162b2 และการทดสอบทางซีรัมวิทยา และสถานะภูมิต้านทานต่ำ เราได้เปรียบเทียบค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อที่ได้รับภายในหนึ่งสัปดาห์ก่อนตรวจพบ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี RT-PCR ซึ่งรวมถึงวันที่ทำการวิเคราะห์ (ช่วงใกล้ติดเชื้อ) ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อสูงสุดที่ได้ในระหว่างช่วงหลังได้รับวัคซีนครั้งแรก และสารภูมิต้านทาน IgG เจาะจงโปรตีน S สำหรับ SARS-CoV-2 ที่ได้จากทั้งสองช่วงเวลา เคสติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนซึ่งไม่มีตัวอย่างทางซีรัมวิทยาจะไม่รวมไว้ในวิเคราะห์นี้

ภาพประกอบ 1 เคสและกลุ่มควบคุมในรูปแบบการวิจัย



แสดงเหตุการณ์ต่างๆ เรียงตามลำดับเวลา สำหรับพนักงานสุขภาพที่รวมอยู่ในการศึกษาแบบเคสและกลุ่มควบคุม กลุ่มเคสและกลุ่มควบคุมมีบางส่วนที่ทับซ้อนกัน เนื่องจากพนักงานบางคนเป็นเคสติดเชื้อโคโรนาไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) หลังได้รับวัคซีน และได้ร่วมอยู่ในการวิเคราะห์ทางซีรัมวิทยาก่อนหน้านั้นซึ่งมีการคัดเลือกตัวอย่างควบคุม การเลือกเคสและกลุ่มควบคุมใช้อัตราส่วน 1:4 หรือ 1:5 เพื่อผลทางสถิติที่ดีที่สุดสำหรับการศึกษานี้ RT-PCR หมายถึงปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสถอดรหัสย้อนกลับ

การรวบรวมข้อมูลและตัวอย่าง

พนักงานสุขภาพทั้งหมดที่มีการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนจะได้รับการติดต่อโดยทันที และทำการสืบสวนทางระบาดวิทยาโดยฝ่ายป้องกันและควบคุมการติดเชื้อของโรงพยาบาล พนักงานสุขภาพทั้งหมดที่มีผลตรวจเป็นบวกได้รับการร้องขอให้รับการตรวจเพิ่มเติมหลายแบบ เช่น การตรวจลำดับจีโนมของไวรัส การตรวจ RT-PCR ซ้ำ การตรวจ Ag-RDT และการตรวจทางซีรัมวิทยาสำหรับ SARS-CoV-2 การตรวจหาสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและ IgG เจาะจงโปรตีน S ดำเนินการในวันที่ตรวจพบการติดเชื้อ ยกเว้นกรณีที่พนักงานสุขภาพเคยเข้าร่วมในการศึกษาทางซีรัมวิทยาของ Sheba¹¹ และมีผลเหล่านี้จากสัปดาห์ก่อนการตรวจพบ หลังจากฟื้นตัวจากการติดเชื้อ พนักงานสุขภาพทั้งหมดได้รับการร้องขอให้มอบตัวอย่างเลือดอีกชุดหนึ่งเพื่อตรวจวัดสารภูมิต้านทาน IgG เจาะจงโปรตีน N ผู้ที่มีการสัมผัสอย่างใกล้ชิดในโรงพยาบาลกับพนักงานสุขภาพที่ติดเชื้อได้รับการร้องขอให้รับการตรวจ RT-PCR หลังจากการสัมผัสครั้งสุดท้ายที่ทราบ 5 วัน ซึ่งเป็นไปตามระเบียบของโรงพยาบาลเกี่ยวกับการตรวจหาการติดเชื้อทุติยภูมิ ผู้ติดเชื้อได้รับการร้องขอให้แนะนำสมาชิกในครัวเรือนของตนและผู้ที่มีการสัมผัสอย่างใกล้ชิดในชุมชนเข้ารับการตรวจ RT-PCR

มีการเก็บตัวอย่างสวอบหลังโพรงจมูกโดยเจ้าหน้าที่ที่ได้รับการฝึกอบรม และตรวจ RT-PCR โดยใช้ชุดตรวจ Allplex 2019-nCoV (Seegene) โดยแสดงค่าที่ได้ด้วยค่าเกณฑ์วัฏจักร (Cycle Threshold - Ct) สำหรับโปรตีนนิวคลีโอแคปซิดเข้ารหัสยีน (ยีน N) และใช้ค่า Ct ที่น้อยกว่า 30 ซึ่งระบุถึงปริมาณไวรัสที่เพิ่มขึ้นเป็นค่าระบุความสามารถในการแพร่เชื้อ^{12,13} เราได้ทำการตรวจ Ag-RDT โดยใช้ชุดตรวจ NowCheck COVID-19 Ag (Bionote)

ในการระบุสายพันธุ์ที่น่ากังวล เราได้ใช้การวิเคราะห์ RT-PCR มัลติเพล็กซ์เรียลไทม์ขั้นตอนเดียวเพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของโปรตีนหนาม (S) (E484K, N501Y และ HV69/70) ในการยืนยันผลของการตรวจดังกล่าว ได้มีการหาลำดับพันธุกรรมทั้งจีโนมโดยใช้ชุดเตรียมไลบรารี COVIDSeq (Illumina) ดังที่ได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้¹⁴

เราใช้ค่าการตรวจวัดสามค่าเพื่อประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านการทำงานของสารภูมิต้านทาน: การตรวจทางซีรัมวิทยาเพื่อระบุสารภูมิต้านทาน S1 IgG (Beckman Coulter), ชุดตรวจการยับยั้งไวรัสเทียม SARS-CoV-2¹⁵ และชุดทดสอบทางวิทยาภูมิคุ้มกัน Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (Roche) เพื่อทดสอบแอนติเจนต้านโปรตีน N เราได้ประเมินค่าผลลัพธ์สองค่าคือ สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและสารภูมิต้านทาน IgG และค่าไคเตอร์ที่ได้ในสองช่วงเวลา: ช่วงใกล้ติดเชื้อ (ก่อนติดเชื้อไม่เกิน 1 สัปดาห์) และช่วงสูงสุด (ภายในเดือนแรกหลังจากได้รับวัคซีนโดสที่สอง)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

สำหรับการวิเคราะห์แบบเคสและกลุ่มควบคุม เราได้รวมข้อมูลจากผู้ป่วยเคสติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนทั้งหมดที่มีค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อในช่วงใกล้ติดเชื้อ การเลือกเคสและกลุ่มควบคุมใช้อัตราส่วน 1:4 หรือ 1:5 เพื่อผลทางสถิติที่ดีที่สุดสำหรับการศึกษานี้ เราได้จับคู่ตัวอย่างควบคุมกับตัวอย่างเคสโดยใช้อัลกอริทึมที่ได้อธิบายไว้โดยละเอียดในเนื้อความและในภาพประกอบ S1 ใน [ภาคผนวกเสริม](#) ตามอัลกอริทึมดังกล่าว ก่อนอื่นเราได้ทำการจับคู่เคสและกลุ่มควบคุมตามช่วงวันระหว่างการรับวัคซีนโดสที่สองและการตรวจทางซีรัมวิทยา จากนั้นจัดประเภทตามเพศ อายุ และสถานะภูมิต้านทานต่ำ หากในกลุ่มมีตัวควบคุมมากกว่าห้าคน เราจะเลือกห้าคนด้วยการสุ่ม สำหรับผู้ป่วยเคสเดียวที่มีภูมิต้านทานต่ำ ตัวควบคุมจะมีเพศตรงกันสามในสี่คน ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพิ่มเติม เราได้ละเว้นเคสที่ไม่แสดงอาการสามคนซึ่งมีผลลัพธ์กำกวม (Ct ชั่ว, >35) เพื่อยืนยันความรัดกุมของเกณฑ์การจับกลุ่ม เราได้ทำการวิเคราะห์ความไวโดยใช้ตัวแปรร่วมลำดับอื่นในอัลกอริทึมจับคู่ซึ่งใช้เงื่อนไขอายุตรงกันและไม่จับคู่ตามเพศ (รายละเอียดเกี่ยวกับการวิเคราะห์ความไวมีอยู่ใน [ภาคผนวกเสริม](#))

ในการวัดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านการทำงานของสารภูมิต้านทาน เราได้เปรียบเทียบค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานที่ปรับเป็นลอการิทึมระหว่างเคสและตัวควบคุมที่ตรงกัน โดยใช้สมการประมาณค่าทั่วไป (GEE) โดยใช้การกำหนดกลุ่ม (เคสหรือตัวควบคุม) เป็นตัวทำนาย ในการวิเคราะห์ทั้งกลุ่มรวมและกลุ่มย่อยที่แยกเคสกำกวมออกแล้ว เรายานค่าไตเตอร์เฉลี่ยทางเรขาคณิต (GMT) ที่ตรวจวัดได้ และช่วงเชื่อมั่น 95%, ค่า GMT ซึ่งทำนายด้วยโมเดล GEE และอัตราส่วนเคสต่อตัวควบคุม (ค่า GMT ของเคสจะหายด้วยค่า GMT ของกลุ่มควบคุม)

ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างค่า Ct ต่ำสุดและระดับสารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อในช่วงใกล้ติดเชื้อ เราได้ใช้โมเดลถดถอยแบบเชิงเส้นเพื่อประมาณค่าความชันของเส้นถดถอย และช่วงเชื่อมั่น 95% เราใช้การทดสอบไคสแควร์หรือการทดสอบฟิชเชอร์เพื่อพิจารณาลักษณะทางสถิติประชากรและทางคลินิกของผู้ป่วยเคสซึ่งรวมอยู่ในการศึกษาแบบเคสและกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีผลการตรวจสารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อในช่วงใกล้ติดเชื้อ

ผลลัพธ์

การติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน

จากพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้ว 11,453 คน มี 1497 คน (13.1%) ที่เข้ารับการตรวจ RT-PCR ในระหว่างระยะเวลาของการศึกษา ในกลุ่มพนักงานที่ได้รับการตรวจ ได้พบเคสการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน 39 คน เคสผลบวกแต่ละเคสมาจากการตรวจมากกว่า 38 คน จึงมีอัตราผลบวกของการตรวจ 2.6% ดังนั้นค่าเปอร์เซ็นต์ดังกล่าวต่ำกว่าอัตราผลบวกจากการตรวจในประเทศอิสราเอลในขณะนั้นอย่างมาก เนื่องจากอัตราส่วนระหว่างผลบวกต่อจำนวนการตรวจอย่างครอบคลุมที่ดำเนินการในการศึกษาของเรามีจำนวนน้อยกว่าอัตราส่วนในประชากรของประเทศอย่างมาก

จากผู้ป่วยเคสติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน 39 คน มี 18 คน (46%) ที่เป็นสมาชิกเจ้าหน้าที่พยาบาล มี 10 คน (26%) ที่เป็นผู้บริหารหรือพนักงานฝ่ายซ่อมบำรุง มี 6 คน (15%) ที่เป็นบุคลากรสหวิชาชีพ และมี 5 (13%) ที่เป็นแพทย์ พนักงานที่ติดเชื้อทั้ง 39 คนมีอายุเฉลี่ย 42 ปี และส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง (64%) ช่วงเวณมัธฐานจากการรับวัคซีนโดสที่สองจนกระทั่งตรวจพบ SARS-CoV-2 คือ 39 วัน (ช่วง 11 ถึง 102 วัน) มีผู้ติดเชื้อเพียงคนเดียว (3%) ที่พบภูมิต้านทานต่ำ อาการป่วยที่มีอยู่เดิมได้แสดงไว้ในตาราง S1

จากผู้ป่วยเคส 37 ทุกคนซึ่งมีข้อมูลเกี่ยวกับแหล่งของการติดเชื้อ แหล่งที่น่าสงสัยคือผู้ที่ยังไม่ได้รับวัคซีนคนหนึ่ง บุคคลดังกล่าวเป็นสมาชิกในครัวเรือนของผู้ป่วย 21 คน (57%) จากผู้ป่วยเคสเหล่านี้มีคู่สมรสสองคู่ซึ่งทำงานที่ศูนย์การแพทย์ Sheba และมีบุตรที่ยังไม่ได้รับวัคซีนและได้ผลตรวจโควิด 19 เป็นบวก ซึ่งคาดว่าบุตรคือแหล่งของเชื้อ มีผู้ป่วยเคส 11 จาก 37 คน (30%) ที่สงสัยว่าได้รับเชื้อจากพนักงานสุขภาพที่เป็นเพื่อนร่วมงานหรือผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับวัคซีน มีเคสผู้ป่วย 7 จาก 11 คนที่ได้รับเชื้อเนื่องจากการระบาดของสายพันธุ์ B.1.1.7 (อัลฟา) ในโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยทั้ง 7 คนเหล่านี้ซึ่งทำงานในฝ่ายและแผนกต่างๆ ของโรงพยาบาล มีความเชื่อมโยงกับผู้ป่วยรายแรกที่น่าสงสัยซึ่งยังไม่ได้รับวัคซีนคนเดียวกัน ซึ่งเคยใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกแบบไม่บุกรุกก่อนที่จะตรวจพบการติดเชื้อ

จากเคสติดเชื้อ 39 คน มี 27 คนที่เป็นพนักงานซึ่งรับการตรวจด้วยเหตุผลเพียงอย่างเดียวคือมีการสัมผัสกับผู้ที่ทราบว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 จากพนักงานทั้งหมดที่มีการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน มี 26 คน (67%) ที่มีอาการไม่รุนแรง และไม่ต้องเข้ารักษาในสถานพยาบาล พนักงานส่วนที่เหลือ 13 คน (33% จากเคสทั้งหมด) ไม่แสดงอาการในระหว่างระยะเวลาของการติดเชื้อ

ในพนักงานเหล่านี้มี 6 คนที่ระบุเป็นเคสกำลัง เนื่องจากมีค่า Ct ยีน N มากกว่า 35 เมื่อทำการตรวจซ้ำ

อาการที่พบมากที่สุดที่มีการรายงานคือ ทางเดินหายใจส่วนบนติดขัด (36% จากเคสทั้งหมด) ตามด้วยปวดกล้ามเนื้อ (28%) และสูญเสียการรับรูกลิ่นหรือรสชาติ (28%); มีการรายงานไข้หรืออาการหนาวสั่น 21% (ตาราง S1) ในการสอบถามเพื่อติดตามผล 31% ของพนักงานที่ติดเชื้อทั้งหมดรายงานว่ามีอาการที่ยังคงอยู่ถึง 14 วันหลังจากได้รับการวินิจฉัย ในสัปดาห์ที่ 6 หลังจากการวินิจฉัย 19% รายงานว่ามีอาการ “ลองโควิด 19” ซึ่งประกอบด้วยการสูญเสียการรับรูกลิ่น ไอเรื้อรัง เหนื่อยล้า อ่อนแรง หายใจลำบาก หรือปวดกล้ามเนื้อ พนักงานเก้าคน (23%) ได้ลางานเนื่องจากป่วยมากกว่า 10 วันของระยะการกักตัวที่กำหนด ซึ่งพนักงานเหล่านี้มี 4 คนที่กลับมาทำงานภายใน 2 สัปดาห์ พนักงานหนึ่งคนยังไม่กลับมาทำงานหลังจาก 6 สัปดาห์

การตรวจยืนยันและการติดเชื้อทุติยภูมิ

มีการใช้ชุดตรวจ RT-PCR อีกครั้งกับตัวอย่างที่ได้จากพนักงานที่ติดเชื้อส่วนใหญ่และผู้ป่วยเคสทั้งหมดที่มีค่า Ct ยีน N เริ่มแรกมากกว่า 30 เพื่อยืนยันว่าไม่ได้ทำการตรวจครั้งแรกเร็วเกินไป ก่อนที่พนักงานจะติดเชื้อ ผู้ป่วยกลุ่มเคสทั้งหมด 29 คน (74%) มีค่า Ct น้อยกว่า 30 ในบางช่วงในระหว่างที่ติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม พนักงานเหล่านี้มีเพียง 17 (59%) ที่ได้รับผลบวกจากการตรวจ Ag-RDT ในเวลาเดียวกัน พนักงานสิบคน (26%) มีค่า Ct ยีน N มากกว่า 30 ตลอดระยะเวลาทั้งหมด พนักงานเหล่านี้มี 6 คนที่ได้ค่ามากกว่า 35 และน่าจะไม่เคยอยู่ในช่วงแพร่เชื้อได้

ในกลุ่มผู้กักตัว 33 คนที่ได้รับการตรวจสายพันธุ์ที่น่ากังวล มี 28 คน (85%) ที่ถูกระบุว่าเป็นสายพันธุ์ B.1.1.7 โดยใช้วิธีใดวิธีหนึ่งระหว่างชุดตรวจ PCR มัลติเพล็กซ์หรือการทดสอบลำดับจีโนม ขณะที่ทำการศึกษานี้ สายพันธุ์ B.1.1.7 เป็นสายพันธุ์ที่แพร่หลายมากที่สุดในประเทศอิสราเอล และมีสัดส่วน 94.5% ของผู้ที่กักตัวเนื่องจากเชื้อ SARS-CoV-2^{1,16} ตั้งแต่สิ้นสุดการศึกษานี้ ในประเทศได้มีจำนวนเคสเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเนื่องจากสายพันธุ์เดลต้าเช่นเดียวกับประเทศอื่นๆ อีกหลายประเทศทั่วโลก

การสืบสวนทางระบาดวิทยาโดยละเอียดสำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการติดตามการติดเชื้อในโรงพยาบาล ตรวจไม่พบว่ามีเคสใดที่มีการแพร่จากพนักงานสุขภาพที่ติดเชื้อ (การติดเชื้อทุติยภูมิ) จากผู้ติดเชื้อปฐมภูมิ 39 คน ในกลุ่มผู้ที่มีข้อมูลเกี่ยวกับการแพร่ในครัวเรือน (รวมถึงมีอาการและจากผล RT-PCR) 31 คน ตรวจไม่พบการติดเชื้อทุติยภูมิ ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยเคส 10 คน และสมาชิกในครัวเรือน 27 คน ซึ่งพนักงานสุขภาพดังกล่าวเป็นผู้ป่วยรายแรกเพียงคนเดียว

มีผู้ป่วยเคส 22 จาก 39 คน (56%) ที่มีข้อมูลเกี่ยวกับสารภูมิต้านทาน IgG เจาะจงโปรตีน N หลังติดเชื้อ ณ วันที่ 8 ถึง 72 หลังจากพบผลบวกครั้งแรกโดยใช้ชุดตรวจ RT-PCR ในกลุ่มพนักงานเหล่านี้ มี 4 คน (18%) ที่ไม่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจากการตรวจจับโดยใช้ผลลบของการตรวจสารภูมิต้านทาน IgG เจาะจงโปรตีน N ในกลุ่มพนักงาน 4 คนเหล่านี้มี 2 คนที่ไม่แสดงอาการ (ค่า Ct 32 และ 35) มี 1 คนที่เข้ารับการตรวจทางซีรัมวิทยา ณ วันที่ 10 หลังจากการวินิจฉัย และ 1 คนมีภูมิต้านทานต่ำ

การวิเคราะห์ในเคสและกลุ่มควบคุม

ในกลุ่มเคสที่มีการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน มี 22 คนที่มีผลการตรวจสารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อในช่วงใกล้ติดเชื้อ ในกลุ่มดังกล่าวมีพนักงานสุขภาพ 3 คนที่ได้เข้าร่วมในการศึกษาทางซีรัมวิทยาและได้รับการตรวจภายในสัปดาห์ก่อนหน้าที่จะตรวจพบ ซึ่งพนักงานส่วนอื่นอีก 19 คนได้รับการประเมินสารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อและ IgG เจาะจงโปรตีน S ในวันที่ตรวจพบ ในผู้ป่วยเคส 19 คนเหล่านี้มี 12 คนที่ไม่แสดงอาการขณะที่ตรวจพบ แต่ละเคสจะได้รับการจับคู่กับตัวควบคุม 4 ถึง 5 คนตามที่ได้อธิบายไว้ (ภาพประกอบ S1). โดยรวมแล้วการวิเคราะห์แบบเคสและกลุ่มควบคุมครั้งนี้มีเคสติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน 22 คนและตัวควบคุมที่คู่กัน 104 คน

GMT จากการทำนายด้วยค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อในช่วงใกล้ติดเชื้อคือ 192.8 (ช่วงเชื่อมั่น [CI] 95%, 67.6 ถึง 549.8) สำหรับกลุ่มเคส และ 533.7 (CI 95%, 408.1 ถึง 698.0) สำหรับตัวควบคุม สำหรับอัตราส่วนกลุ่มเคส-กลุ่มควบคุมที่ทำนายไว้ของค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อ 0.361 (CI 95%, 0.165 ถึง 0.787) ([ตารางที่ 1](#) และ [ภาพประกอบ 2A](#)) ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยซึ่งละเว้นเคสกำกวม อัตราส่วนคือ 0.353 (CI 95%, 0.185 ถึง 0.674) ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อช่วงใกล้ติดเชื้อในเคสที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนมีความเกี่ยวข้องกับค่า Ct ยีน N ที่สูงขึ้น (กล่าวคือ จำนวนสำเนา RNA ของไวรัสต่ำกว่า) (ความชันของเส้นถดถอย, 171.2; CI 95%, 62.9 ถึง 279.4) ([ภาพประกอบ 3](#))

เคสที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนมี 12 คนเท่านั้นที่มีข้อมูลค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อสูงสุดภายในเดือนแรกหลังจากได้รับวัคซีนโดสที่สอง; ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจัดเชื้อสูงสุดจากการทำนายโดย GEE คือ 152.2 (CI 95%, 30.5 ถึง 759.3) ใน 12 เคส และ 1027.5 (CI 95%, 761.6 ถึง 1386.2) ใน 56 ตัวควบคุม ตามอัตราส่วน 0.148 (CI 95%, 0.040 ถึง 0.548) ([ภาพประกอบ 2B](#)) ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยซึ่งละเว้นเคสกำกวม อัตราส่วนคือ 0.114 (CI 95%, 0.042 ถึง 0.309)

ค่า GMT ที่พบและที่ทำนายไว้ของระดับสารภูมิต้านทาน IgG เจาะจงโปรตีน S ในช่วงใกล้ติดเชื้อสำหรับเคสที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนน้อยกว่าในกลุ่มควบคุม ซึ่งมีอัตราที่ทำนายไว้ 0.514 (CI 95%, 0.282 ถึง 0.937) ([ภาพประกอบ 2C](#)) ค่า GMT IgG สูงสุดที่พบและที่ทำนายไว้

สำหรับกลุ่มเคสต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมอยู่บ้างเช่นกัน (0.507; CI 95%, 0.260 ถึง 0.989)
([ภาพประกอบ 2D](#))

เพื่อประเมินว่าหลักการของเราในการตรวจวัดสารภูมิต้านทาน ณ วันที่ทำการวินิจฉัยทำให้เกิดอคติเนื่องจากการวัดค่าจากการสร้างภูมิอย่างรวดเร็วเมื่อติดเชื้อครั้งใหม่เนื่องจากการติดเชื้อในปัจจุบันหรือไม่ เราจึงได้พล็อตค่าไตเตอร์ IgG สูงสุด (เดือนแรก) เทียบกับค่าไตเตอร์ช่วงใกล้ติดเชื้อ ณ วันที่ทำการวินิจฉัย ในผู้ป่วยเคส 13 คนที่ทราบทั้งสองค่า ซึ่งค่าใกล้ติดเชื้อของเคสทั้งหมดต่ำกว่าค่าไตเตอร์สูงสุดก่อนหน้านี้ แสดงว่าค่าไตเตอร์ที่ได้ ณ วันที่ทำการวินิจฉัยน่าจะสามารถเป็นตัวแทนของค่าไตเตอร์ใกล้ติดเชื้อได้ (ภาพประกอบ S2)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและผลลัพธ์ในการศึกษาแบบเคสและกลุ่มควบคุม

ตัวแปร	เคส (N=22)	ตัวควบคุม (N=104)	อัตราส่วนเคส <u>ต่อตัวควบคุม*</u>
ลักษณะทางประชากร			
สถิติประชากร			
เพศหญิง — จำนวน (%)	14 (64)	70 (67)	
อายุเฉลี่ย — ปี	43	45	
อาการป่วยที่มีอยู่เดิม — จำนวน (%)			
ภูมิคุ้มกันต่ำ	1 (4.5)	4 (3.8)	
โรคอโตอิมมูน	0	1 (1)	
<u>ดัชนีมวลกาย>30†</u>	0	1 (1)	
ช่วงเวลายืนยันจากโดสที่สองและ การตรวจ สารภูมิต้านทาน — วัน	36	35	
<u>ผลลัพธ์‡</u>			
สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อช่วงใกล้ติดเชื้อ			
จำนวนผู้เข้าร่วม	22	104	
GMT ที่พบ (CI 95%)	192.8 (81.8–454.3)	530.4 (424.4–662.8)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	192.8 (67.6–549.8)	533.7 (408.1–698.0)	0.361 (0.165–0.787)
สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อช่วงใกล้ติดเชื้อโดยไม่ รวมผลกำกวม			
จำนวนผู้เข้าร่วม	19	89	
GMT ที่พบ (CI 95%)	177.7 (98.2–321.7)	501.3 (395.1–636.0)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	178.2 (70.6–449.8)	505.4 (382.5–667.8)	0.353 (0.185–0.674)
IgG ต้าน S ช่วงใกล้ติดเชื้อ			
จำนวนผู้เข้าร่วม	22	103	
GMT ที่พบ (CI 95%)	11.2 (5.7–22.0)	21.8 (18.9–25.0)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	11.2 (5.3–23.9)	21.8 (18.6–25.5)	0.514 (0.282–0.937)
IgG ต้าน S ช่วงใกล้ติดเชื้อโดยไม่รวมผลกำกวม			
จำนวนผู้เข้าร่วม	19	88	
GMT ที่พบ (CI 95%)	13.8 (9.5–20.0)	21.3 (18.5–24.5)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	13.8 (7.9–23.9)	21.4 (18.2–25.1)	0.646 (0.437–0.954)
<u>สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อสูงสุด§</u>			
จำนวนผู้เข้าร่วม	12	56	

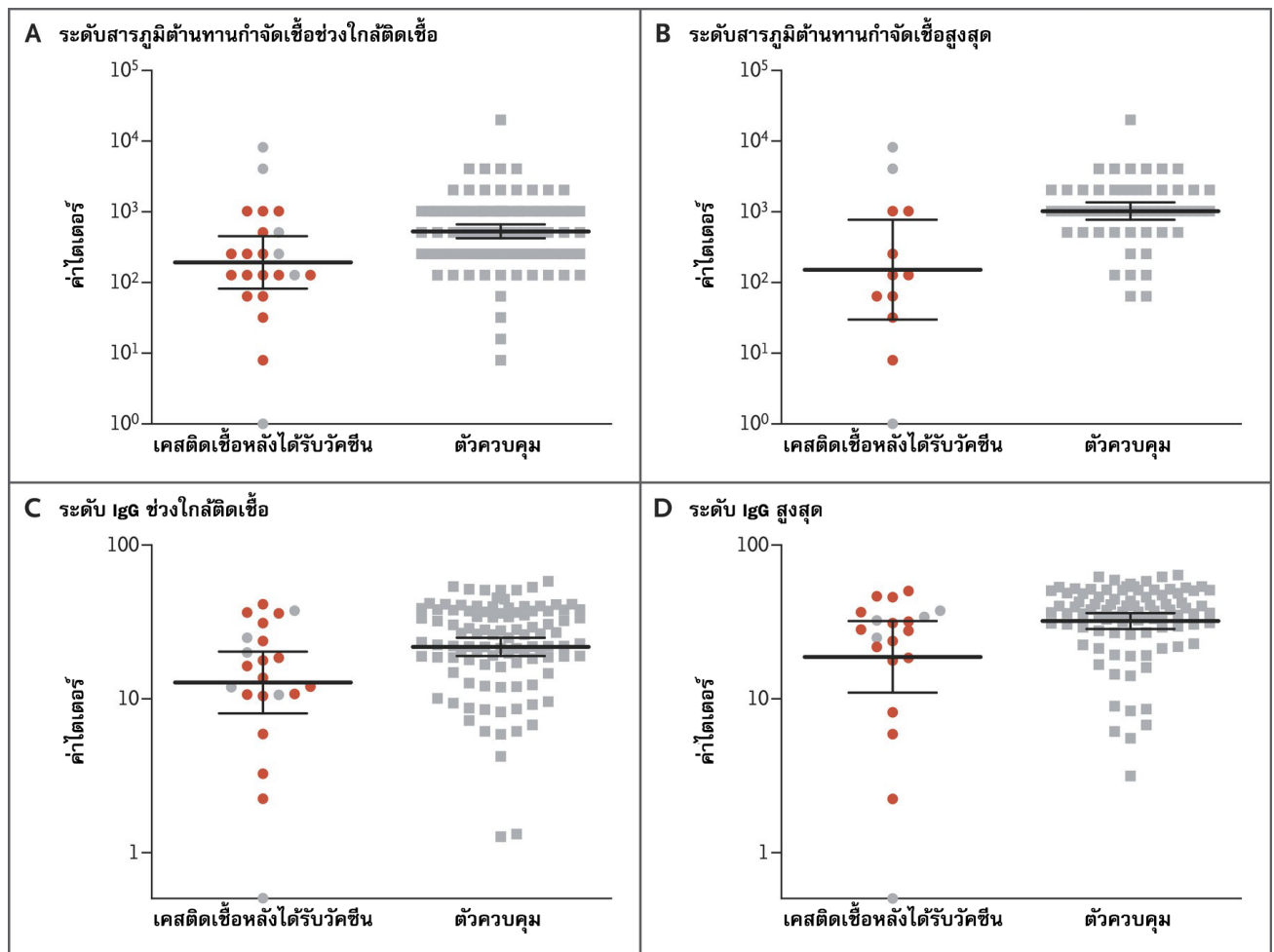
ตัวแปร	เคส (N=22)	ตัวควบคุม (N=104)	อัตราส่วนเคส <u>ต่อตัวควบคุม*</u>
GMT ที่พบ (CI 95%)	152.2 (29.9–775.1)	1028 (772.2–1368.0)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	152.2 (30.5–759.3)	1027.5 (761.6–1386.2)	0.148 (0.040–0.548)
สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อสูงสุดโดยไม่รวมผล ก้ำกึ่ง			
จำนวนผู้เข้าร่วม	9	41	
GMT ที่พบ (CI 95%)	118.5 (35.5–395.3)	1029 (735.3–1440.0)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	119.2 (30.4–467.5)	1043.4 (721.0–1509.9)	0.114 (0.042–0.309)
IgG ต้าน S สูงสุด			
จำนวนผู้เข้าร่วม	20	92	
GMT ที่พบ (CI 95%)	16.3 (7.4–35.5)	32.1 (28.5–36.2)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	16.3 (7.4–35.8)	32.2 (28.6–36.2)	0.507 (0.260–0.989)
IgG ต้าน S สูงสุดโดยไม่รวมผลก้ำกึ่ง			
จำนวนผู้เข้าร่วม	17	77	
GMT ที่พบ (CI 95%)	21.9 (14.3–33.4)	32.6 (28.7–36.9)	
GMT ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE (CI 95%)	22 (13.4–36.0)	32.6 (28.8–37.0)	0.021 (0.016–0.026)

* สำหรับลักษณะทางประชากรจะไม่มีค่าคำนวณอัตราส่วนเคสต่อตัวควบคุม

† ดัชนีมวลกายคือน้ำหนักในหน่วยกิโลกรัมหารด้วยค่ากำลังสองของส่วนสูงในหน่วยเมตร

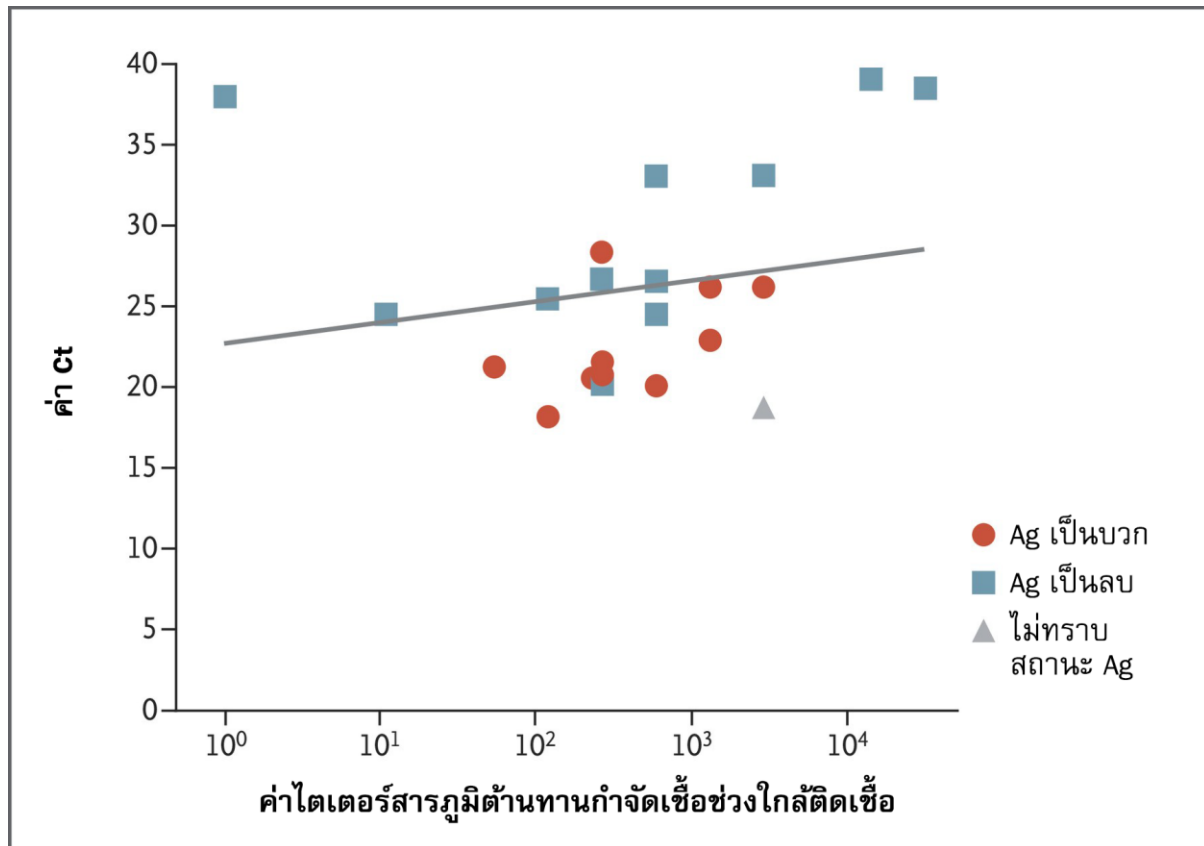
‡ แสดงค่าไตเตอร์เฉลี่ยทางเรขาคณิต (GMT) สำหรับสารภูมิต้านทานที่ทราบจากการสังเกตและปรับเป็นล็อกของกลุ่มเคสและกลุ่มควบคุมที่ตรงกัน รวมถึงผลลัพธ์ที่ทำนายโดยใช้สมการประมาณค่าทั่วไป (GEE) สำหรับการวิเคราะห์กลุ่มร่วมรุ่นทั้งกลุ่มและกลุ่มย่อยซึ่งละเว้นเคสก้ำกึ่ง (กล่าวคือ ผู้เข้าร่วมที่ไม่แสดงอาการและมีค่าเกณฑ์วัฏจักรซ้ำ >35) ซึ่งค่าที่แสดงเป็น GMT ที่สังเกตและช่วงเชื่อมั่น 95% รวมถึงผลลัพธ์ที่ทำนายด้วยโมเดล GEE พร้อมด้วยอัตราส่วนระหว่างกลุ่มเคสและกลุ่มควบคุมที่ทำนายไว้ ช่วงใกล้ติดเชื้อมีคือสัปดาห์ก่อนตรวจพบ SARS-CoV-2 ซึ่งรวมถึงวันที่ทำการวิเคราะห์
§ ค่าไตเตอร์สูงสุดคือค่าสูงสุดที่ภายในหนึ่งเดือนหลังจากได้รับวัคซีนโดสที่สอง

รูป 2 ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจืดเชื้อ และ IgG ระหว่างกลุ่มเคสและกลุ่มควบคุมแสดงตามเวลา



สำหรับพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้วและมีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 หลังได้รับวัคซีน 39 คน ค่าที่แสดงคือค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานก้ำจืดเชื้อในระหว่างช่วงใกล้ติดเชื้อ (ภายในหนึ่งสัปดาห์ก่อนตรวจพบ SARS-CoV-2) (แผนภูมิ A) และค่าไตเตอร์สูงสุดภายใน 1 เดือนหลังจากได้รับโดสที่สอง (แผนภูมิ B) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ตรงกัน รวมทั้งแสดงค่าไตเตอร์ IgG ในระหว่างช่วงใกล้ติดเชื้อ (แผนภูมิ C) และค่าไตเตอร์สูงสุด (แผนภูมิ D) ในสองกลุ่ม การติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนแต่ละเคสจะถูกนำมาจับคู่กับกลุ่มควบคุมขนาด 4 ถึง 5 คน โดยพิจารณาจากเพศ อายุ สถานะภูมิต้านทานต่ำ และเวลาที่รับการตรวจทางซีรัมวิทยาหลังจากได้รับวัคซีนโดสที่สอง ในแต่ละแผนภูมิ แกนแนวนอนจะระบุค่าไตเตอร์เฉลี่ยทางเรขาคณิต และแถบ I จะระบุช่วงเชื่อมั่น 95% เคสที่แสดงอาการซึ่งทั้งหมดมีอาการเล็กน้อยและไม่ต้องเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลจะแสดงด้วยสีแดง

**รูป 3 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าไคเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและค่า
เกณฑ์วัฏจักรยีน N ซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถในการแพร่เชื้อ**



ผลการตรวจวินิจฉัยแบบเร็วด้วยการตรวจวัดแอนติเจน (Ag) เพื่อหาการปรากฏของ SARS-CoV-2 จะแสดงร่วมกับค่าไคเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและค่าเกณฑ์วัฏจักรยีน N (Ct) สำหรับพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้วและมีการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนซึ่งมีข้อมูลอยู่จำนวน 22 คน (ความชันของเส้นถดถอย, 171.2; CI 95%, 62.9 ถึง 279.4)

การอภิปราย

ในการศึกษานี้เราได้กำหนดลักษณะของการติดเชื้อโควิด 19 หลังได้รับวัคซีนในพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนครบแล้ว 39 คนในระหว่างระยะเวลา 4 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนโดสที่สอง และเปรียบเทียบการตอบสนองของสารน้ำในช่วงใกล้ติดเชื้อของพนักงานเหล่านี้กับกลุ่มควบคุมที่ตรงกัน เราพบอัตราการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนที่ต่ำมาก (0.4%) ในพนักงาน 39 คนที่ได้ผลตรวจโควิด 19 เป็นบวก ส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย แต่มี 19% ที่มีอาการลงโควิด (>6 สัปดาห์)

พนักงานสุขภาพที่ติดเชื้อส่วนใหญ่มีค่า Ct ยืน N ซึ่งบ่งบอกว่าพวกเขาเคยแพร่เชื้อได้ในช่วงเวลาหนึ่ง พนักงานเหล่านี้บางรายเคยป่วยโดยไม่แสดงอาการ จึงมีการติดเชื้อที่ไม่อาจตรวจพบได้ หากไม่มีการตรวจคัดกรองอย่างเข้มงวดหลังจากทราบว่ามีโอกาสได้รับเชื้อแม้เพียงเล็กน้อย ปัจจัยดังกล่าวบ่งบอกว่าวัคซีนช่วยป้องกันโรคที่แสดงอาการได้ แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ อย่างน้อยก็ในบางกรณี อย่างไรก็ตาม ไม่มีการติดเชื้อทุติยภูมิที่สามารถสืบทอดกลับไปยังคนที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนได้ ซึ่งสนับสนุนข้ออนุมานว่าพนักงานเหล่านี้เป็นพาหะของโรคได้น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน ดังที่ได้มีการรายงานก่อนหน้านี้^{4,5,17,18} การกักตัวตามข้อบังคับหลังจากได้รับผลบวกด้วยชุดตรวจ RT-PCR โดยไม่คำนึงถึงสถานะการได้รับวัคซีนน่าจะมีส่วนร่วมในผลลัพธ์ที่ได้ทราบ ที่สำคัญที่สุดคือ เราพบว่า ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและสารภูมิต้านทาน IgG เจาะจงโปรตีน S ที่ต่ำอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน

การระบุภูมิคุ้มกันซึ่งสัมพันธ์กับการป้องกัน (หรือขาดการป้องกันโรค) จาก SARS-CoV-2 มีความสำคัญอย่างยิ่ง ในการทำนายว่า การเสื่อมถอยของสารภูมิต้านทานที่คาดการณ์ไว้จะส่งผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างไร จำเป็นต้องให้โดสบูสเตอร์หรือไม่และเมื่อใด และผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้วได้รับการป้องกันหรือไม่ ความสามารถในการคาดการณ์ดังกล่าว มีความสำคัญเป็นพิเศษสำหรับการพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่ สมมติฐานว่าการปรากฏของสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้ออาจสัมพันธ์กับการป้องกันจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 เข้าได้รับการสนับสนุนโดยการศึกษาซึ่งทำการเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อระหว่างผู้ที่ภูมิเป็นบวกและภูมิเป็นลบ^{9,19} เมื่อไม่นานมานี้ Khoury และคณะ²⁰ และ Earle และคณะ²¹ ได้ระบุว่าระดับการกำจัดเชื้อสามารถใช้คาดการณ์การป้องกันของภูมิคุ้มกันได้อย่างแม่นยำ ในการเปรียบเทียบค่าต่างๆ ของประชากรจากการทดลองประสิทธิภาพและการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีน ในที่นี้เรารายงานข้อมูลเกี่ยวกับบุคคลในกลุ่มประชากรที่ได้รับวัคซีนแล้ว ซึ่งเป็นหลักฐานสนับสนุนความสัมพันธ์ของการป้องกันดังกล่าว

โดยปกติแล้วค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อไม่ใช่ค่าที่ทราบได้ในทันที และต้องอาศัยค่าความสัมพันธ์ระหว่างภูมิคุ้มกันและการป้องกันซึ่งนำไปใช้ได้จริงได้สะดวกกว่า เช่น ค่าไตเตอร์ IgG ต้านโปรตีน S ก่อนหน้านี้เราและผู้ที่ทำการศึกษาอื่นๆ ได้พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทาน IgG ต้านโปรตีน S

หรือด้านส่วนยึดจับตัวรับ^{11,22} ในการศึกษาพบว่า ระดับของสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนที่ชัดเจนกว่าสารภูมิต้านทาน IgG

เราพบว่า ความแตกต่างของค่าไตเตอร์สูงสุดของสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อและ IgG ระหว่างกลุ่มเคสและกลุ่มควบคุมมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการติดเชื้อมากกว่าความแตกต่างของค่าไตเตอร์ช่วงใกล้ติดเชื้อ สิ่งนี้ค้นพบนี้กับสมมติฐานที่ว่า ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อหลังจากได้รับวัคซีนเป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยรวม และบ่งบอกว่าค่าไตเตอร์ IgG อาจมีบทบาทอย่างไร ด้วยเหตุนี้ การลดลงของค่าไตเตอร์ของสารภูมิต้านทานเหล่านี้ (แทนที่จะเป็นค่าไตเตอร์สูงสุด) อาจไม่สามารถทำนายการลดลงของการป้องกันได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ เราพบว่าค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อช่วงใกล้ติดเชื้อ มีความสัมพันธ์กับปริมาณไวรัส จึงมีความสัมพันธ์กับความสามารถในการแพร่เชื้อของเคสที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนด้วย ที่สุดแล้วผลลัพธ์ดังกล่าวอาจมีความสำคัญยิ่งขึ้น เนื่องจากภูมิคุ้มกันจากวัคซีนได้แสดงให้เห็นถึงการป้องกันโรคในทางคลินิกได้อย่างดีเยี่ยม แต่ให้การป้องกันจากการติดเชื้อและความสามารถในการแพร่เชื้อได้น้อยกว่านั้นเล็กน้อย⁴ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลนี้มาจากกลุ่มวัยรุ่นขนาดค่อนข้างเล็ก เราไม่สามารถระบุถึงค่าไตเตอร์ในการป้องกันอย่างเจาะจงสำหรับค่าทางซีรัมวิทยาที่เราได้ทดสอบ นอกจากนี้ กลุ่มวัยรุ่นของเราประกอบด้วยพนักงานสุขภาพซึ่งส่วนใหญ่เป็นวัยรุ่นสาวที่มีสุขภาพดี และเคสที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนทั้งหมดมีอาการเพียงเล็กน้อย ก่อนหน้านี้เราได้รายงานว่าพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนแล้ว 95% มีค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อมากกว่า 256 ภายใน 2 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 โดสที่สอง¹¹ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องตรวจสอบว่าการลดลงของระดับสารภูมิต้านทานในซีรัมเป็นปัจจัยชี้วัดที่ดีสำหรับช่วงเวลาที่เหมาะสมในการให้บูสเตอร์หรือไม่ ระดับของการป้องกัน อาจขึ้นอยู่กับ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเริ่มแรกมากกว่าการลดลงของระดับสารภูมิต้านทาน เนื่องจากเซลล์ความจำควรจะสามารถตอบสนองต่อการได้รับเชื้อในอนาคตได้ ผลที่เราได้รับบ่งบอกว่า ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานสูงสุดมีความสัมพันธ์กับการป้องกันเช่นกัน แม้การศึกษาของเราจะมีจำนวนเคสน้อยก็ตาม

เราตรวจพบสายพันธุ์ B.1.1.7 ใน 85% ของกลุ่มเคส ซึ่งคล้ายกับความชุกของโรคในชุมชน^{1,16} สิ่งนี้ค้นพบดังกล่าวตรงกับรายงานจากรัฐแคลิฟอร์เนีย นครนิวยอร์ก และรัฐแมสซาชูเซตส์²³⁻²⁵ ซึ่งบ่งบอกว่า การแจกแจงของสายพันธุ์ที่น่ากังวลในผู้ที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน มีความคล้ายคลึงกับในประชากรทั่วไปที่ยังไม่ได้รับวัคซีน ข้อมูลที่ได้ทราบเหล่านี้บ่งบอกว่า สายพันธุ์ที่หลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันได้ดีไม่ได้มีความได้เปรียบเป็นพิเศษในสถานะที่มีความกดดันให้มีการคัดเลือกสายพันธุ์ จากการพิจารณาเชื้อที่พบในกลุ่มติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน ซึ่งตรงข้ามกับรายงานบางฉบับที่ระบุว่าพบสายพันธุ์ที่น่ากังวลบางสายพันธุ์บ่อยเป็นพิเศษในผู้ที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน ซึ่งได้มีการเผยแพร่เช่นกัน^{8,16,26} การศึกษาของเราไม่ได้รับการออกแบบมาเพื่อตอบข้อสงสัยนี้เกี่ยวกับสายพันธุ์ที่น่ากังวลในผู้ที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน

การศึกษาของเรามีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรก แม้เราจะมีบันทึกที่ครอบคลุมของกลุ่มวัยรุ่นที่มีติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน แต่จำนวนเคสถือว่าค่อนข้างน้อย ประการที่สอง กลุ่มวัยรุ่นดังกล่าวโดยส่วนใหญ่เป็นวัยรุ่นสาวและมีสุขภาพดี และผู้ที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนทั้งหมดมี

อาการเพียงเล็กน้อยซึ่งไม่จำเป็นต้องเข้ารับรักษาในสถานพยาบาล ด้วยเหตุนี้ เราจึงไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ของการป้องกันจากการติดเชื้อระดับร้ายแรง หรือการติดเชื้อในประชากรที่ติดเชื้อได้ซึ่งเป็นผู้สูงอายุและมีอาการป่วยอยู่เดิม ประการที่สาม เราอาจไม่ได้รวมถึงเคสที่ไม่แสดงอาการไว้ด้วย แม้จะมีความพยายามอย่างมากในการตรวจพนักงานสุขภาพที่มีโอกาสได้รับเชื้อทั้งหมดก็ตาม เนื่องจากเราไม่ได้ทำการตรวจเพื่อเฝ้าระวังโรค ประการที่สี่ การจับคู่กลุ่มควบคุมไม่ได้เป็นไปตามการตรวจหรือการได้รับเชื้อ แต่จับคู่ตามเวลาที่รับการตรวจทางซีรัมวิทยาในพนักงานสุขภาพที่ได้รับวัคซีนแล้วและไม่มีการติดเชื้อเท่านั้น ด้วยเหตุนี้ เราไม่สามารถควบคุมความแตกต่างของความเสี่ยงของการได้รับเชื้อโควิด 19 ได้ ซึ่งปัจจัยนี้อาจส่งผลให้มีการประเมินว่าการป้องกันระหว่างกลุ่มเคสและกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันน้อยกว่าความเป็นจริง และท้ายสุด ในผู้ป่วยหลายเคส จะต้องตรวจวัดค่าไตเดอรัสสารภูมิต้านทานช่วงใกล้ติดเชื้อในวันที่ตรวจพบการติดเชื้อ (ซึ่งในบางเคสอาจเข้าสู่ระยะติดเชื้อเป็นเวลาสองสามวันแล้ว) ค่าดังกล่าวจึงอาจเพิ่มขึ้นแล้วเนื่องจากการติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเคสส่วนใหญ่ถูกตรวจพบในระยะก่อนแสดงอาการ เราจึงคาดว่าปัจจัยรบกวนผลดังกล่าวมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้น นอกจากนี้ เราพบว่าในผู้ป่วยเคสซึ่งมีข้อมูลสารภูมิต้านทานกำจัดเชื้อทั้งช่วงใกล้ติดเชื้อและก่อนหน้านั้น ในระหว่างช่วงใกล้ติดเชื้อค่าไตเดอรัสส่วนใหญ่ได้ลดลงจากก่อนหน้านั้น ซึ่งบ่งบอกว่าปัจจัยรบกวนดังกล่าวไม่น่าจะสำคัญเช่นกัน หากปัจจัยรบกวนดังกล่าวส่งผลอย่างมาก ผลที่ได้ก็น่าจะโน้มเอียงไปทางสมมติฐานว่างที่ว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่าไตเดอรัสสารภูมิต้านทานและการติดเชื้อหลังได้รับวัคซีน

ในการศึกษานี้เราพบว่า แม้วัคซีน BNT162b2 จะมีประสิทธิภาพสูงมาก แต่ผู้ที่ติดเชื้อหลังได้รับวัคซีนซึ่งพบได้ยากก็มีโอกาสที่จะแพร่เชื้อได้ และทำให้เกิดความเสียหายเป็นพิเศษ เนื่องจากผู้ติดเชื้อเหล่านี้มักไม่แสดงอาการและอาจทำให้ประชากรที่ติดเชื้อได้ได้รับความเสี่ยง

ดร. Lipsitch ได้รับการสนับสนุนโดยมูลนิธิ Morris–Singer และข้อตกลงความร่วมมือ (U01CA261277) กับสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

แบบฟอร์มการเปิดเผยข้อมูลจากผู้จัดทำมีอยู่ในเนื้อความฉบับสมบูรณ์ของบทความนี้ ที่ NEJM.org

ดร. Bergwerk และคุณ Gonen มีส่วนร่วมในบทความนี้อย่างเท่าเทียมกัน

บทความนี้เผยแพร่ ณ วันที่ 28 กรกฎาคม 2021 ที่ NEJM.org

ประกาศเกี่ยวกับการส่งต่อข้อมูลจากผู้จัดทำอยู่ในเนื้อความฉบับสมบูรณ์ของบทความนี้ ที่ NEJM.org

ขอขอบคุณสมาชิกเจ้าหน้าที่พยาบาลในฝ่ายป้องกันและควบคุมการติดเชื้อและทีมสืบสวนทางระบาดวิทยา สำหรับการตรวจสอบข้อมูลและการเก็บตัวอย่างอย่างถี่ถ้วนซ้ำแล้วซ้ำเล่า คุณ Miki Goldenfeld และ Lilac Meltzer สำหรับการเก็บตัวอย่าง คุณ Yael Beker-Ilani, Maayan Atias และ Hanaa Jaber สำหรับการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ รวมถึงคุณ Laurence Freedman และ Havi Morad สำหรับคำแนะนำทางสถิติ