

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.21257017v1>

การให้วัคซีน BNT162b2 โดยขยายช่วงเว้น ช่วยเพิ่มการสร้างสารภูมิต้านทานระดับสูงสุดในผู้สูงอายุ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันสัมพันธ์ระหว่างการให้วัคซีน BNT162b2 ตามช่วงเว้นมาตรฐานและขยายช่วงเว้น

รูปแบบ

การศึกษาตามรุ่นอิงประชากรเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในระยะ 2 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง โดยใช้ตัวอย่างที่มีระยะเวลาสอดคล้องกันที่เหมาะสมจากผู้เข้าร่วมซึ่งได้รับวัคซีนสองครั้งตามช่วงเว้นมาตรฐานหรือโดยขยายช่วงเว้น

สถานที่

เครือข่ายบริการปฐมภูมิ เบอร์มิงแฮม สหราชอาณาจักร ธันวาคม 2020 ถึงเมษายน 2021

ผู้เข้าร่วม

บุคคลซึ่งมีอายุมากกว่า 80 ปีจำนวน 172 คน ผู้บริจาคตัวอย่างทั้งหมดได้รับวัคซีน BNT162b2 Pfizer/BioNTech โดยที่ได้รับวัคซีนตามช่วงเว้นระหว่างไตรมาสมาตรฐาน 3 สัปดาห์ หรือโดยขยายช่วงเว้น

การวัดผลที่สำคัญ

สารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามเชิงปริมาณสูงสุด และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์

ผลลัพธ์

สำหรับผู้บริจาคตัวอย่างซึ่งไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อก่อนหน้านี้ ผู้บริจาคที่ได้รับวัคซีนโดยเว้นช่วงนานขึ้นมีการตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงที่สุดมากขึ้น 3.5 เท่า และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์ต่ำกว่า 3.6 เท่า

การสรุปผล

การตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงที่สุดหลังจากได้รับวัคซีน BNT162b2 ครั้งที่สองเพิ่มขึ้นอย่างมากในผู้สูงอายุซึ่งได้รับวัคซีนตามช่วงเว้น 12 สัปดาห์ แม้ว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์จะต่ำกว่า การให้วัคซีนโดยขยายช่วงเว้นจึงอาจเป็นโอกาสในการเพิ่มและยืดระยะเวลาของภูมิคุ้มกันที่พิงพาสารน้ำ ขณะนี้จำเป็นต้องมีการติดตามผลเพิ่มเติมเพื่อประเมินภูมิคุ้มกันและการป้องกันทางคลินิกในระยะยาว

สิ่งที่ทราบอยู่แล้วเกี่ยวกับเรื่องนี้

วัคซีน BNT162b2 มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 โดยมีระยะเว้นในการให้วัคซีน 3 สัปดาห์ ตามการศึกษาเพื่ออนุมัติให้ใช้ อย่างไรก็ตาม มีการขยายช่วงเวลาดังกล่าวในหลายประเทศ เพื่อให้สามารถเพิ่มจำนวนประชากรที่ได้รับวัคซีนครั้งแรกให้ได้มากที่สุด ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากโดสที่สองได้รับผลกระทบจากการชะลอวัคซีนครั้งที่สองอย่างไร

สิ่งที่ได้ทราบเพิ่มเติมจากการศึกษา

เราได้ทำการประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันครั้งแรกในช่วง 14 สัปดาห์แรกหลังจากการให้วัคซีน BNT162b2 ตามกำหนดมาตรฐานหรือโดยขยายช่วงเว้น และแสดงให้เห็นว่าการชะลอโดสที่สองช่วยเพิ่มการตอบสนองของสารภูมิคุ้มกันตามอายุได้อย่างมาก การให้วัคซีนโดยขยายช่วงเว้นอาจให้การป้องกันทางคลินิกเป็นเวลานานยิ่งขึ้น ข้อมูลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ในการปรับปรุงหลักเกณฑ์การให้วัคซีน และยังเป็นแนวทางสำหรับนโยบายการให้วัคซีนอีกด้วย

บทนำ

วัคซีน SARS-CoV-2 แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่โดดเด่นในการป้องกันการติดเชื้อและการป่วยที่แสดงอาการ(1) จึงมีศักยภาพในการให้การป้องกันในระดับวงกว้างสำหรับการระบาดใหญ่ของโควิด 19 แต่ยังคงมีคำถามมากมายเกี่ยวกับรูปแบบการให้วัคซีนที่เหมาะสมที่สุดเพื่อภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพและยืนยาว การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในผู้สูงอายุมีความรุนแรงทางคลินิกมากเป็นพิเศษ ประเทศส่วนใหญ่จึงจัดให้กลุ่มดังกล่าวมีลำดับความสำคัญสูงที่จะได้รับวัคซีน(2) อย่างไรก็ตาม คุณภาพของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจากการให้วัคซีนจะด้อยลงตามอายุอันเนื่องจากการเสื่อมถอยทางภูมิคุ้มกัน ดังนั้น การทำความเข้าใจถึงรูปแบบการกำหนดเวลาให้วัคซีนสำหรับกลุ่มอายุดังกล่าวเพื่อให้ได้การป้องกันที่ดีที่สุด จึงเป็นเรื่องที่ค่อนข้างน่าสนใจ(3)

วัคซีนชนิด mRNA BNT162b2 ได้รับอนุญาตให้ใช้โดยมีช่วงเว้นระหว่างสองโดสสามสัปดาห์ อย่างไรก็ตาม หลายประเทศได้เลือกที่จะชะลอกำหนดเวลาของวัคซีนครั้งที่สองมากที่สุดถึง 12 สัปดาห์ เพื่อเพิ่มสัดส่วนของผู้ที่ได้รับวัคซีนอย่างน้อยหนึ่งครั้งให้ได้มากที่สุด และเพื่อเพิ่มการป้องกันในประชากร หลักฐานจากโลกแห่งความเป็นจริงในขณะนี้บ่งชี้ว่ากลยุทธ์ดังกล่าวมีประสิทธิภาพอย่างมาก(4) ผลงานก่อนหน้านี้ของเราแสดงให้เห็นว่ากว่า 90% ของผู้ที่มีอายุ 80 ปีมีการตอบสนองของสารภูมิคุ้มกันเมื่อผ่านไป 5 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีน BNT162b2 หนึ่งครั้ง(5) อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบว่าการตอบสนองของสารภูมิคุ้มกันและภูมิคุ้มกันแบบพึ่งพาเซลล์ของผู้ป่วยในกลุ่มอายุดังกล่าวเพิ่มขึ้นเพียงใดหลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง เมื่อใช้หลักเกณฑ์การให้วัคซีนโดยขยายช่วงเว้น

ในที่นี้เราได้เปรียบเทียบการตอบสนองของสารภูมิคุ้มกันและภูมิคุ้มกันแบบพึ่งพาเซลล์เจาะจงส่วนหนามในประชากรกลุ่มใหญ่ซึ่งเป็นผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 สองครั้ง โดยเว้นช่วง 3 สัปดาห์ หรือ 11-12 สัปดาห์ เราแสดงว่าทั้งสองวิธีได้สารภูมิคุ้มกันของสารภูมิคุ้มกันในระดับสูง แต่ค่าสูงสุดจะสูงกว่าถึง 3.5 เท่าเมื่อใช้วิธีขยายช่วงเว้น ในขณะที่ผู้ที่ได้รับวัคซีนตามช่วงเวลาดังกล่าว 3 สัปดาห์มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบพึ่งพาเซลล์สูงกว่า ดังนั้น กำหนดเวลาของการให้วัคซีนครั้งที่สองจึงมีอิทธิพลที่สำคัญต่อจลนพลศาสตร์และระดับของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบปรับตัว หลังจากได้รับวัคซีน mRNA ในผู้สูงอายุ ข้อพิจารณาเหล่านี้น่าจะเป็นประโยชน์ในการปรับปรุงกลยุทธ์เพื่อการป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในระยะยาว

วิธีการ

ผู้เข้าร่วม

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมซึ่งมีอายุ 80 ปีขึ้นไป ซึ่งสามารถใช้ชีวิตและตัดสินใจด้วยตนเองได้ จำนวน 172 คน งานศึกษาดำเนินการภายใต้การรับรอง CIA UPH IRAS (REC 20\NW\0240) โดยเป็นไปตามปฏิกิริยาสุขภาพเชิงบวกและหลักการปฏิบัติทางคลินิกที่ดี

ผู้บริจาคตัวอย่างทั้งหมดได้รับวัคซีน BNT162b2 Pfizer/BioNTech โดยที่ได้รับวัคซีนตามช่วงวันระหว่างไตรมาสฐาน 3 สัปดาห์ (อายุมาตรฐาน 84 ปี (IQR 80-87 หรือช่วง 80-96) หรือโดยขยายช่วงวันซึ่งให้วัคซีนครั้งที่สองหลังจากครั้งแรก 11-12 สัปดาห์ (อายุมาตรฐาน 84 ปี IQR 82-89 ช่วง 80-99) ผู้เข้าร่วมได้รับการเจาะเลือดตามช่วงเวลาเดียวกัน ตามกำหนด 5-6 สัปดาห์ และ 13-14 สัปดาห์ หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก เพื่อวัตถุประสงค์ในการเปรียบเทียบ

อุปกรณ์ทดสอบทางวิทยุภูมิคุ้มกันด้วยวิธีการเปล่งแสงทางไฟฟ้าเคมีของ Roche Elecsys® (ECLIA)

ซีรัมถูกจัดเก็บที่อุณหภูมิ -20°C และนำมาละลายก่อนทำการวิเคราะห์สารภูมิต้านทาน ทำการตรวจสอบสารภูมิต้านทาน IgG/A/M เจาะจง SARS-CoV-2 โดยใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธีการเปล่งแสงทางไฟฟ้าเคมีโดยใช้ชุดวิเคราะห์อัตโนมัติ Roche cobas e801 ซึ่งอยู่ที่ศูนย์สาธารณสุขประเทศอังกฤษ (PHE) เมืองปอร์ทอน ทำการปรับเทียบและการควบคุมคุณภาพตามที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ ทำการตรวจจับสารภูมิต้านทานด้านโปรตีนนิวคลีโอแคปซิด (NP) โดยใช้ AntiSARS-CoV-2 ECLIA เชิงคุณภาพ ของ Roche Elecsys® (COV2 รหัสผลิตภัณฑ์: 09203079190) และตรวจจับสารภูมิต้านทานด้านส่วนหนาม (S) โดยใช้ Anti-SARS-CoV-2 S ECLIA เชิงปริมาณ ของ Roche Elecsys® (COV2 S รหัสผลิตภัณฑ์ 09289275190) ผลของการต้านนิวคลีโอแคปซิดจะแสดงด้วยค่าดัชนีค่าทอพอ (COI) โดยที่ค่า COI ≥ 1.0 ถือว่าเป็นผลบวกสำหรับการต้านนิวคลีโอแคปซิด ผลของการต้านส่วนหนามจะแสดงเป็นหน่วยต่อ มล. (U/ml) โดยที่ตัวอย่างที่มีผล ≥ 0.8 U/ml ถือว่าเป็นผลบวกสำหรับสารภูมิต้านทานด้านส่วนหนาม ภายในช่วงการระบุเชิงปริมาณทั้งหมดของการวิเคราะห์: 0.4 – 2,500 U/ml ตัวอย่างที่มี $>2,500$ U/ml จะถูกนำไปเจือจางด้วยอัตรา (1:10, 1:100 และ 1:1000) เพื่อให้อยู่ในช่วงการระบุเชิงปริมาณ

การวิเคราะห์การตอบสนองแบบฟังก์ชันเซลล์

แยกเซลล์โมโนนิวเคลียร์ในเลือดส่วนปลาย (PBMC) ออกจากตัวอย่างโลหิตครบส่วน โดยใช้ 'T-Cell Xtend' (Oxford Immunotec) และ Ficoll หลังจากกระบวนจำนวนและเจือจางเซลล์ที่กักได้แล้ว นำ PBMC จำนวน 250,000 เซลล์ไปใส่ในแต่ละช่องของชุด 'T-SPOT Discovery SARS-CoV-2' (Oxford Immunotec) กระบวนการนี้ได้รับการออกแบบขึ้นเพื่อวัดการตอบสนองต่อกลุ่มเปปไทด์ที่ซับซ้อนเหลื่อมกัน ซึ่งครอบคลุมลำดับโปรตีนของแอนติเจน SARS-CoV-2 สี่ชนิด โดยไม่มีข้อจำกัดเกี่ยวกับ HLA และยังมีตัวควบคุมผลลบและบวก ลำดับเปปไทด์ซึ่งแสดงถึงความคล้ายคลึงกับโคโรนาไวรัสโรคประจำถิ่นได้ถูกนำออกจากลำดับ แต่ลำดับที่อาจคล้ายคลึงกับ SARS-CoV-1 จะถูกรักษาไว้ เซลล์ถูกนำไปปั่นแล้วนับจำนวนที่เซลล์ที่จับอินเตอร์เฟอรอน γ ส่วนตัดที่มี 6 จุดขึ้นไปต่อ PBMC 250,000 เซลล์ในกลุ่ม S1 จะระบุเป็นการตอบสนองบวกตามชุดตรวจโควิดเพื่อการวินิจฉัย Oxford Immunotec

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลได้รับการทดสอบความเป็นปกติโดยใช้การวิเคราะห์โคลโมโกรอฟ-สมอร์นอฟ ในการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบสำหรับค่าไคเตออร์สสารภูมิต้านทานและการตอบสนองแบบฟังก์ชันเซลล์ภายในกลุ่มร่วมรุ่นเดียวกัน ได้มีการทดสอบคู่จัดอันดับด้วยวิธีของวิลค็อกซัน ในการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบสำหรับการตอบสนองของสารภูมิต้านทานหรือการตอบสนองแบบฟังก์ชันเซลล์ระหว่างกลุ่มร่วมรุ่น 2 กลุ่ม ได้มีการทดสอบทีด้วยวิธีของแมน-วิทนี และใช้ความสัมพันธ์อันดับของสเปียร์แมนเพื่อประเมินความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองแบบฟังก์ชันเซลล์และอัตราความลดยของสารภูมิต้านทาน การวิเคราะห์ทั้งหมดทำโดยใช้ Graphpad Prism v9.1.0 สำหรับ Mac (ซานดิเอโก แคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา)

ผลลัพธ์

หลักเกณฑ์การให้วัคซีนตามช่วงเวณมาตรฐานและขยายช่วงเวณนำไปสู่การตอบสนองของสารภูมิต้านทานที่ดี แต่หลักเกณฑ์ที่ขยายช่วงเวณได้ค่าสูงสุดมากกว่า 3.5 เท่า

ได้มีการวิเคราะห์ในผู้บริจาคตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 80 ปีซึ่งได้รับวัคซีน Pfizer/BioNTech BNT162b2 จำนวนสองโดส ผู้เข้าร่วม 99 ได้รับวัคซีนสองโดสห่างกันเป็นเวลา 3 สัปดาห์ ซึ่งเราใช้คำว่า 'ช่วงเวณมาตรฐาน' ผู้เข้าร่วม 73 ได้รับวัคซีนสองโดสห่างกันเป็นเวลา 11-12 สัปดาห์ ซึ่งเราใช้คำว่า 'ช่วงเวณแบบขยาย'

ได้มีการเก็บตัวอย่างเลือดด้วยการเจาะในสองช่วงเวลา ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงเวณมาตรฐานและแบบขยาย ตามลำดับ ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงเวณมาตรฐาน จะเก็บตัวอย่างครั้งแรกที่ระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง เพื่อระบุ 'การตอบสนองสูงสุด' ต่อการกระตุ้นด้วยวัคซีน และเก็บตัวอย่างชุดที่สองที่ระยะเวลา 8-9 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง เพื่อประเมินเสถียรภาพของสารภูมิต้านทานและการตอบสนองแบบฟังก์ชันเซลล์ตลอดช่วงเวณดังกล่าว (n=79)

สำหรับผู้บริจาคซึ่งมีกำหนดการได้รับวัคซีนแบบขยายช่วงเวณ จะเก็บตัวอย่างเลือดที่ระยะเวลา 5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนโดสแรก (n=68) จากนั้นเก็บตัวอย่างอีกครั้งที่ระยะเวลา 8-9 สัปดาห์ การเก็บตัวอย่างครั้งที่สองอยู่ในช่วง 2-3 สัปดาห์หลังจากวัคซีนโดสที่สอง จึงแสดงถึง 'การตอบสนองสูงสุด' ในกลุ่มร่วมรุ่นที่ขยายช่วงเวณ (n= 55) ([ภาพประกอบ 1](#))

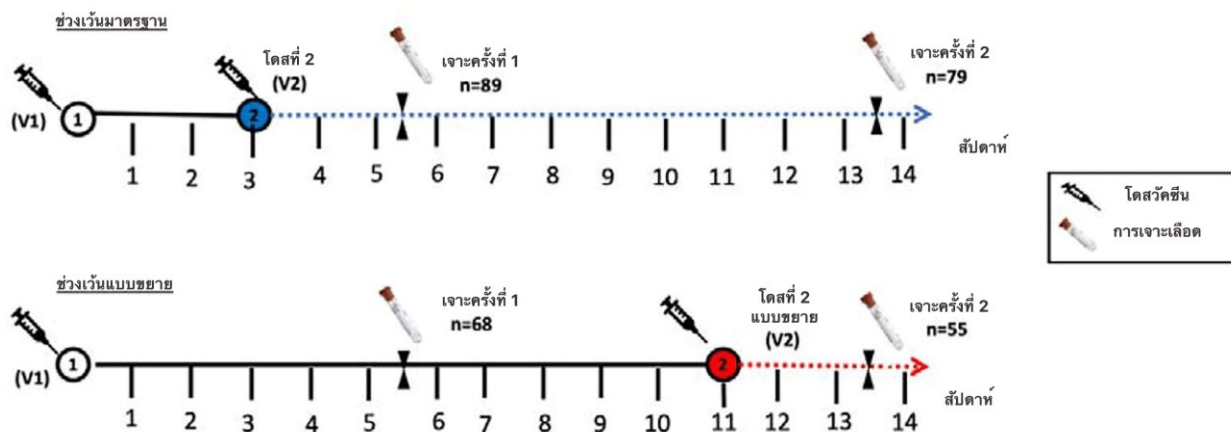
ภาพประกอบ 1 แผนภาพข้อมูลระเบียบการให้วัคซีนและช่วงเวลาเก็บตัวอย่างเลือด

ได้มีการเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้เข้าร่วมทั้งหมดในสองช่วงเวลา กล่าวคือ ในสัปดาห์ที่ 5-6 และ จากนั้นในสัปดาห์ที่ 13-14

การเจาะครั้งที่ 1 ตรงกับระยะ 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง (V2) สำหรับกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นมาตรฐาน และ 5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก (V1) ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นแบบขยาย

การเจาะครั้งที่ 2 ตรงกับระยะ 10-11 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง (V2) สำหรับกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นมาตรฐาน และ 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง (V2) ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นแบบขยาย

ได้แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งรวมเฉพาะผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ตามธรรมชาติ ก่อนหน้านั้น



การศึกษาในช่วงเริ่มแรกได้ดำเนินการเพื่อระบุสถานะของผู้เข้าร่วมเมื่อเทียบกับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ตามธรรมชาติก่อนหน้านี้ โดยการตรวจจับสารภูมิต้านทานเจาะจงนิวคลีโอแคปซิด ซึ่งพบในผู้บริจาค 10 และ 5 รายในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงวันมาตรฐานและแบบขยาย ตามลำดับ เนื่องจากการติดเชื้อก่อนหน้านี้มีผลกระทบอย่างมากต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเมื่อได้รับวัคซีน ผู้บริจาคเหล่านี้จึงถูกละเว้นจากการวิเคราะห์ปฐมภูมิ

ตรวจพบสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามใน 100% ของผู้เข้าร่วมในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงวันมาตรฐาน ทั้งในระยะเวลาแรกและระยะเวลาที่สอง ($n=86$ และ $n=79$ ตามลำดับ) ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงวันแบบขยาย ตรวจพบสารภูมิต้านทานใน 91% (62/68) ในระยะเวลาแรก คือ 5-6 สัปดาห์ หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก แต่เพิ่มเป็น 100% ใน 2-3 สัปดาห์หลังจากการกระตุ้นด้วยวัคซีน

จากนั้นเราได้ประเมินระดับการตอบสนองของสารภูมิต้านทานในสองระยะเวลาในกลุ่มร่วมรุ่นทั้งสองกลุ่ม ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานในกลุ่มที่ใช้หลักเกณฑ์ระยะวันมาตรฐานมีค่าสูงสุด 1138 U/ml หลังจากโดสที่สอง จากนั้นลดลง 2.6 เท่าในหลายสัปดาห์หลังจากนั้น ($p<0.0001$) (**figure 2A**) ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงวันแบบขยาย ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานมีฐานคือ 17 U/ml ที่ระยะ 5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก แต่ได้เพิ่มขึ้นอย่างมากถึง 242 เท่าจนถึง 4030 หลังจากการกระตุ้นในครั้งที่สอง ($p<0.0001$) (**ภาพประกอบ 2B**) จลนพลศาสตร์ของการตอบสนองของสารภูมิต้านทานในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงวันมาตรฐานและแบบขยาย ได้แสดงด้วยภาพใน **ภาพประกอบ 2C**

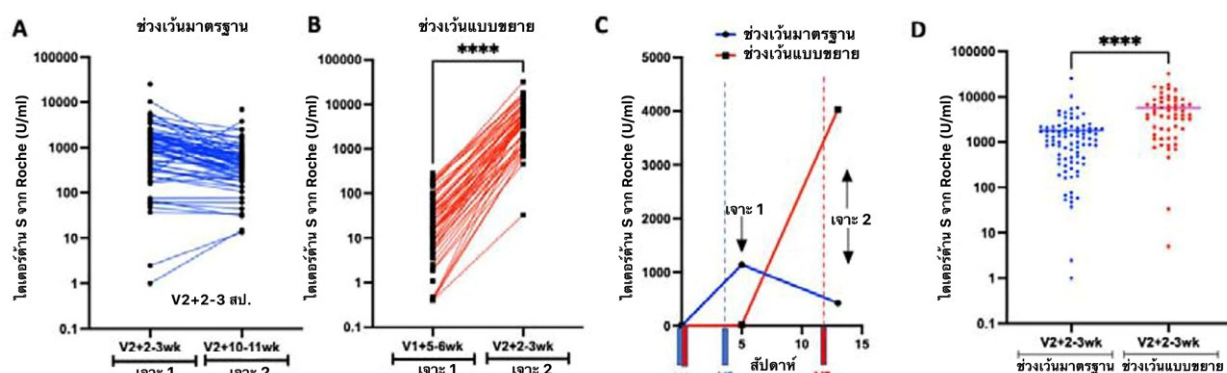
ภาพประกอบ 2 การให้วัคซีน **BNT162b2** โดยขยายช่วงเว้น สามารถกระตุ้นการตอบสนองของ สารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามสูงสุดได้มากขึ้น

(A) พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามในผู้เข้าร่วมที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 โดยมีช่วงเว้นมาตรฐาน 3 สัปดาห์ ในช่วงเวลาที่ 1 (2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่ 2) และช่วงเวลา 2 (10-11 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่ 2)

(B) พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามในผู้เข้าร่วมที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 โดยมีช่วงเว้นแบบขยาย ในช่วงเวลาที่ 1 (5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่ 1) และช่วงเวลา 2 (2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่ 2)

(C) จลนพลศาสตร์ของการตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามในระหว่างช่วงเว้นการให้วัคซีน 2 รูปแบบ ตลอดระยะเวลา 14 สัปดาห์ เส้นสีน้ำเงินคือผู้เข้าร่วมที่มีช่วงเว้นมาตรฐาน 3 สัปดาห์ และเส้นสีแดงคือผู้เข้าร่วมที่มีกำหนดเวลาแบบขยาย

(D) พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามที่ระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีน BNT162b2 โดสที่สอง ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นมาตรฐานและแบบขยาย



เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงสุดหลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สองในกลุ่มร่วมรุ่นทั้งสองกลุ่ม จะเห็นได้ว่าค่าในกลุ่มที่มีช่วงเว้นแบบขยายมีค่าสูงขึ้น 3.5 เท่า กล่าวคือ 4030 U/ml เมื่อเปรียบเทียบกับ 1138 U/ml ($p < 0.0001$; [ภาพประกอบ 2D](#))

การตอบสนองแบบฟิงพาเซลล์สูงสุดในผู้บริจาคที่ใช้หลักเกณฑ์การให้วัคซีนแบบช่วงเว้นมาตรฐานมีค่าสูงกว่า

จากนั้นใช้การวิเคราะห์อินเตอร์เฟอรอน-แกมมา (IFN- γ) ELISPOT เพื่อระบุการตอบสนองของทีเซลล์เจาะจงส่วนหนามหลังจากการให้วัคซีนในกลุ่มร่วมรุ่นสองกลุ่ม และระบุการตอบสนองแบบฟิงพาเซลล์ต่อกลุ่มเปปไทด์สองกลุ่มจากโดเมนส่วนหนาม S1 และ S2 หลังจากทำการกระตุ้นทั้งไวข้ามคืน นำค่าจากทั้งสองช่องมารวมกันเพื่อให้ได้การตอบสนองเจาะจงส่วนหนามรวม

ภายในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นมาตรฐาน ผู้บริจาค 60% (53/89) มีการตอบสนองแบบฟิงพาเซลล์ที่ยืนยันได้ที่ระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง แม้ว่าจะลดลงเหลือเพียง 15% (12/79) เมื่อผ่านไป 8-9 สัปดาห์หลังจากนั้น ผู้เข้าร่วมที่แสดงถึงการตอบสนองแบบฟิงพาเซลล์ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงเว้นแบบขยายมีสัดส่วนเพียง 8% (5/67) ที่ระยะเวลา 5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก แต่ได้เพิ่มขึ้นเป็น 31% (17/55) หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง 2-3 สัปดาห์ ([ภาพประกอบ 3C](#))

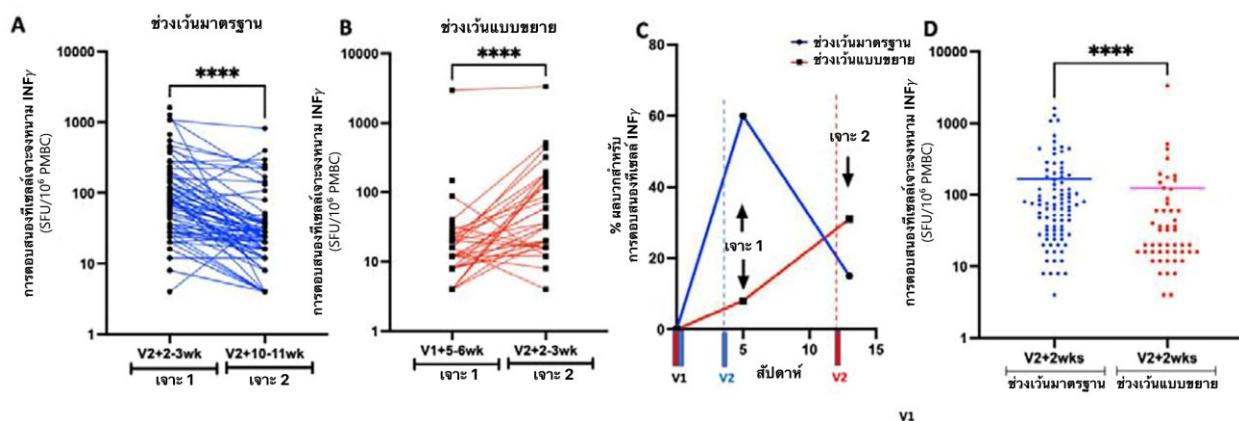
ภาพประกอบ 3 การให้วัคซีน **BNT162b** ตามช่วงเวณมาตรฐาน สามารถกระตุ้นการตอบสนองแบบพึงพาเซลล์สูงสุดได้มากกว่า

(A) พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองแบบพึงพาเซลล์เจาะจงส่วนหนามด้วย IFN- γ ELISpot ในผู้เข้าร่วมที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 ตามช่วงเวณมาตรฐาน 3 สัปดาห์ ในช่วงเวลาทำการเจาะครั้งที่ 1 (2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนโดสที่ 2) และครั้งที่ 2 (10-11 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนโดสที่ 2)

(B) พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองแบบพึงพาเซลล์เจาะจงส่วนหนามด้วย IFN- γ ELISpot ในผู้เข้าร่วมที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 ตามช่วงเวณแบบขยาย ในช่วงเวลาทำการเจาะครั้งที่ 1 (5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนโดสที่ 1) และครั้งที่ 2 (2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนโดสที่ 2)

(C) จลนพลศาสตร์ของการตอบสนองแบบพึงพาเซลล์ของกำหนดการให้วัคซีน 2 รูปแบบ ซึ่งแสดงตลอดระยะเวลา 14 สัปดาห์ เส้นสีน้ำเงินคือผู้เข้าร่วมที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 ตามช่วงเวณมาตรฐาน 3 สัปดาห์ และเส้นสีแดงคือผู้ที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 โดสที่สองตามช่วงเวณแบบขยาย

(D) พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองแบบพึงพาเซลล์เจาะจงส่วนหนามด้วย ELISpot ในผู้เข้าร่วม ที่ระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีน BNT162b2 โดสที่สอง ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเวณมาตรฐานและแบบขยาย



ระดับการตอบสนองของทีเซลล์เจาะจงส่วนหนามในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีระยะเว้นมาตรฐานได้ถึงค่าสูงสุด 72 จุด/ล้าน PBMC ที่ระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง จากนั้นลดลง 3 เท่า เหลือ 24 จุด/ล้าน หลังจาก 8-9 สัปดาห์ ($p<0.0001$) (**figure 3A**) ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงเว้นแบบขยาย ได้ค่าดังกล่าว 8 จุด/ล้าน ที่ระยะเวลา 5-6 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก จากนั้นเพิ่มขึ้น 2.5 เท่า เป็น 20 จุด/ล้าน ที่ 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง ($p<0.0001$) (**ภาพประกอบ 3B**)

การเปรียบเทียบระดับมัธยฐานของการตอบสนองแบบพิงพาเซลล์สูงสุดหลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สองในกำหนดเวลาสองรูปแบบ แสดงให้เห็นว่าผู้บริจาคที่มีหลักเกณฑ์ช่วงเว้นมาตรฐานมีค่าเหล่านี้สูงกว่า (72 เทียบกับ 20 จุด/ล้าน; $p<0.0001$). (**ภาพประกอบ 3D**)

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์มีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนและรักษาการสร้างสารภูมิต้านทาน เราจึงได้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองแบบพิงพาเซลล์ที่ระยะ 2 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง และระดับความลดถอยของสารภูมิต้านทานหลังจากนั้นตลอดระยะเวลา 8-9 สัปดาห์ ในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงเว้นมาตรฐาน ซึ่งไม่พบความเชื่อมโยงระหว่างการตอบสนองแบบพิงพาเซลล์เจาะจง S1 และ S2 ต่ออัตราการลดลงของค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทาน ($r=-0.01$; $p=0.93$).

การอภิปราย

หลายประเทศได้ใช้แบบแผนการให้วัคซีนแบบขยายช่วงเว้น และได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลทางคลินิกที่ดี(4) ในที่นี้เราได้แสดงให้เห็นว่าวิธีการดังกล่าวนำไปสู่การตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงสุดที่ดีขึ้น หลังจากได้รับวัคซีน BNT162b2 ครั้งที่สอง แม้ว่าการตอบสนองแบบพิงพาเซลล์สูงสุดจะต่ำกว่า สิ่งที่ค้นพบเหล่านี้ทำให้เกิดคำถามเกี่ยวกับกลไกที่ซ่อนอยู่ของระบบภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวต่อการให้วัคซีน ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับกลไกการให้วัคซีน

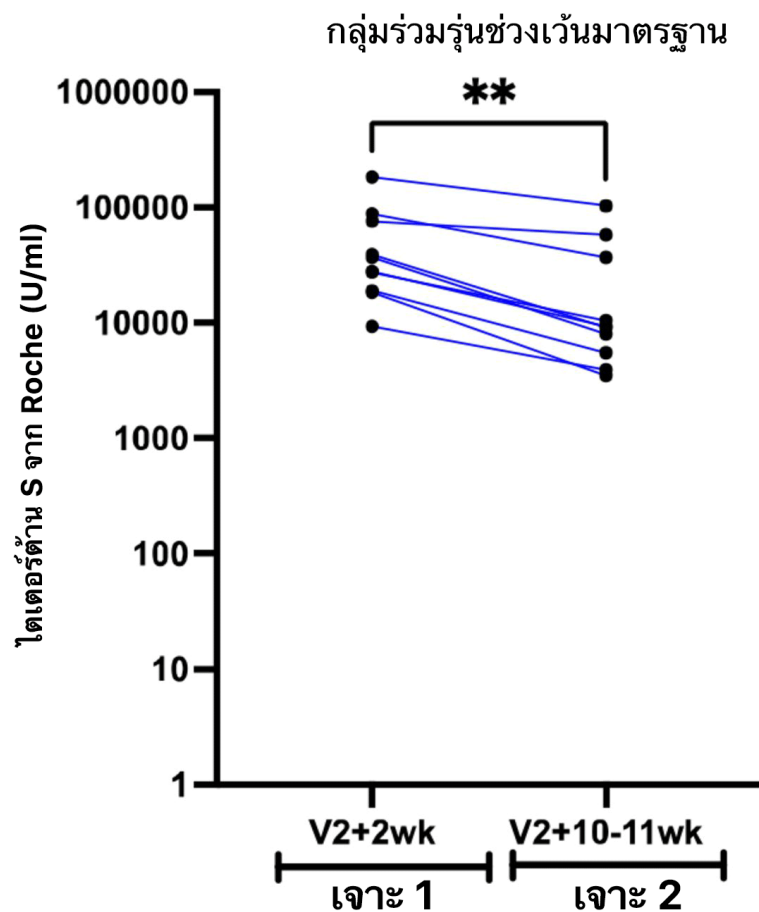
มีความเป็นไปได้ที่การตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามภายใน 2-4 สัปดาห์แรก หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สองอาจเป็นภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการป้องกันโรคหลังจากได้รับวัคซีน(6) ดังนั้น การตอบสนองของสารน้ำที่เด่นชัดซึ่งสืบเนื่องจากวัคซีน mRNA น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้วัคซีนดังกล่าวมีประสิทธิภาพทางคลินิกที่ดีเยี่ยมในปัจจุบัน(7) สิ่งที่เราค้นพบยืนยันถึงการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งบ่งบอกว่าหลักเกณฑ์การให้วัคซีน BNT162b2 ตามช่วงเว้นมาตรฐาน 3 สัปดาห์ ทำให้เกิดการตอบสนองของสารภูมิต้านทานที่ดีในผู้สูงอายุ(8) ดังที่ได้รายงานไปก่อนหน้านี้ เราตรวจพบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานในผู้บริจาคทั้งหมดที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สอง ในที่นี้เราสามารถขยายขอบเขตของงานศึกษานี้เพื่อประเมินเสถียรภาพของภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวตลอดระยะเวลาสองเดือนถัดไป การที่ค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานลดลงด้วยค่ามัธยฐาน 2.6 เท่าในระยะเวลา 8 สัปดาห์ดังกล่าวบ่งบอกถึงความลดถอยในช่วงเริ่มแรกหลังจากกระตุ้น อย่างไรก็ตาม คาดว่าระดับสารภูมิต้านทานโดยรวมหลายระบบน่าจะลดลงภายในสองสามสัปดาห์แรกหลังจากได้รับแอนติเจนเป็นครั้งแรก และค่าสัมบูรณ์ยังคงมีค่าสูงในคนส่วนมาก(9). เป็นเรื่องสำคัญที่จะต้องประเมินการรักษาระดับสารภูมิต้านทานในระยะยาว และข้อมูลดังกล่าวน่าจะช่วยให้ทราบความจำเป็นในการให้วัคซีนบูสเตอร์ในกลุ่มอายุเปราะบางนี้

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการให้วัคซีน mRNA โดยขยายช่วงเว้นส่งผลกระทบอย่างไรต่อการตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงสุดหลังจากโดสที่สองในผู้สูงอายุ เป็นที่น่าสนใจที่เราพบว่าวิธีการดังกล่าวสามารถเพิ่มค่าไตเตอร์สารภูมิต้านทานสูงสุดมัธยฐานได้ 3.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับค่าที่ได้หลังจากหลักเกณฑ์การให้วัคซีนมาตรฐาน เราพบระดับของสารภูมิต้านทานที่สูงมากในผู้บริจาคจำนวนมาก ซึ่งมีค่าไตเตอร์ที่โดดเด่นถึง 18,100 U/ml การตอบสนองเหล่านี้ช่วยส่งเสริมการป้องกันในระยะยาว แต่เป็นที่คาดว่าน่าจะลดลงอย่างมากภายในสองสามสัปดาห์หลังจากนั้น มี

ความเป็นไปได้ที่ค่าพื้นฐานที่สูงเป็นพิเศษดังกล่าวอาจช่วยให้เกิดการป้องกันในระยะยาวที่ดียิ่งขึ้น ซึ่งอาจมีความสำคัญเป็นพิเศษเมื่อพิจารณาถึงการป้องกันจากสายพันธุ์ที่นำกังวลต่างๆ ที่อาจเป็นความท้าทายสำคัญสำหรับวัคซีนโควิด 19(10) การประเมินการเหนี่ยวนำสัมพัทธ์ของเซลล์พลาสมาและเซลล์ความจำ B ที่มีอายุยาวนานหลังจากใช้หลักเกณฑ์การให้วัคซีนแต่ละรูปแบบเพื่อประเมินการตอบสนองของสารภูมิต้านทานที่สัมพันธ์กับเซลล์ เป็นเรื่องที่น่าสนใจ(11) การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ตามธรรมชาติก่อนหน้านี้ช่วยเพิ่มการตอบสนองของวัคซีนได้อย่างมาก และพบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงสุดมีฐาน 32,250 U/ml ในผู้บริจาค 10 รายซึ่งอยู่ภายใต้ระเบียบการให้วัคซีนตามช่วงเวณมาตรฐาน ฟังสังเกตว่าค่าเหล่านี้ลดลง 3.5 เท่าหลังจากนั้น 8 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการลดลงในอัตราสูงกว่าในกลุ่มร่วมรุ่นที่ไม่เคยติดเชื้อ (ภาพประกอบเสริม 1) ซึ่งต้องทำการติดตามผลในระยะยาวเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบว่าสารภูมิต้านทานอยู่ในระดับคงที่ที่ค่าสูงกว่าผู้บริจาคที่ไม่เคยติดเชื้อหรือไม่ จากผู้บริจาค 5 รายภายใต้ระเบียบการให้วัคซีนโดยขยายช่วงเวณ ซึ่งมีการติดเชื้อตามธรรมชาติก่อนหน้านี้ มี 2 รายที่ตัวอย่างเลือดขณะที่เจาะครั้งที่สองมีการตอบสนองของสารภูมิต้านทานสูงสุด 90,750 U/ml

ข้อมูลเสริม:

พล็อตจุดเพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามด้วยแพลตฟอร์มของ Roche ในผู้เข้าร่วมที่ได้รับเชื้อ SARS-CoV-2 ตามธรรมชาติก่อนหน้านี้ และได้รับวัคซีน BNT162b2 ตามช่วงเวณมาตรฐาน 3 สัปดาห์ (ค่ามัธยฐานจากการเจาะครั้งที่ 1 คือ 32250 U/ml: เทียบกับค่ามัธยฐาน 9235 U/ml จากการเจาะครั้งที่ 2: $p=0.002$)



ความสำคัญของภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์ในการให้การป้องกันทางคลินิกต่อ SARS-CoV-2 ยังไม่เป็นที่แน่ชัดในขณะนี้ สิ่งที่เราค้นพบบ่งบอกว่าการให้วัคซีนครั้งที่สองแต่เนิ่นๆ จะให้ได้การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์ที่ดีกว่า ไม่เป็นที่แน่ชัดถึงสาเหตุที่การตอบสนองของสารภูมิต้านทานและภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์มีความแตกต่างกัน จากการให้วัคซีนตามช่วงเวณมาตรฐานและแบบขยาย ซึ่งวัคซีน mRNA ทำให้เกิดการก่อตัวของศูนย์กลางเจอร์มินอลและการเหนี่ยวนำการตอบสนองของสารภูมิต้านทานที่มากเป็นพิเศษ(11, 12) แต่ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับการเหนี่ยวนำภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์ค่อนข้างน้อย(13)

ในกลุ่มร่วมรุ่นทั้งสองกลุ่ม สัดส่วนและระดับการตอบสนองของทีเซลล์ค่อนข้างต่ำกว่าที่รายงานในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีอายุน้อยกว่า และอาจบ่งบอกถึงผลกระทบของการเสื่อมถอยทางภูมิคุ้มกัน(14) โปรดสังเกตว่าการตอบสนองของทีเซลล์ตรวจวัดโดยการประเมินมาตรฐานด้วยสารคัดหลั่ง IFN- γ แต่ไม่ได้เป็นการขัดขวางการปรากฏของทีเซลล์เจาะจงส่วนหนามซึ่งสร้างไซโตไคน์การอักเสบอื่นๆ และอาจถูกเหนี่ยวนำอย่างเฉพาะเจาะจงหลังจากการให้วัคซีน mRNA(15) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเหนี่ยวนำที่พอลิคลูลาร์เฮลเปอร์เซลล์ มักสัมพันธ์กับการเหนี่ยวนำสารภูมิต้านทาน ที่จริงแล้ว บทบาทหนึ่งของภูมิคุ้มกันแบบพิงพาเซลล์หลังจากการให้วัคซีน SARS-CoV-2 อาจเป็นการสนับสนุนการสร้างและการรักษาสารภูมิต้านทาน แต่เราไม่พบหลักฐานที่บ่งบอกว่าระดับการตอบสนองแบบพิงพาเซลล์หลังจากได้รับวัคซีนครั้งที่สองมีความเกี่ยวข้องกับอัตราความลดถอยของการตอบสนองของสารภูมิต้านทานในกลุ่มร่วมรุ่นที่มีช่วงเวณมาตรฐาน

การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้บ่งบอกว่าสารภูมิต้านทานยังคงอยู่ในระดับสูงเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากการให้วัคซีน mRNA สองครั้งห่างกัน 3 สัปดาห์ และหลังจากวันที่ 43 จะลดลงโดยมีค่าครึ่งชีวิต 52 วัน(16) ซึ่งนี้อาจเป็นเหตุผลที่ทำให้ได้ประสิทธิผลทางคลินิกในระยะยาวที่น่าประทับใจตลอดระยะเวลาดังกล่าว(17) สิ่งที่เราค้นพบทำให้เกิดคำถามว่า เป็นไปได้หรือไม่ที่จะปรับปรุงประสิทธิผลทางคลินิกของการให้วัคซีน mRNA สองครั้งด้วยการขยายช่วงเวณระหว่างโดส ควรพิจารณาว่าระเบียบการให้วัคซีนโดยขยายช่วงเวณสำหรับวัคซีน ChAdOx1 ซึ่งเป็นชนิดอะดีโนไวรัส ได้แสดงให้เห็นว่าสามารถเพิ่มการตอบสนองของสารภูมิต้านทานเจาะจงส่วนหนามได้ 2.3 เท่า ซึ่งช่วยปรับปรุงประสิทธิผลของวัคซีน(18) สิ่งนี้อาจเป็นข้อเสียของวิธีการดังกล่าวคือ ทำให้มีระยะเวลาที่ได้รับการป้องกันไม่สมบูรณ์ก่อนได้รับโดสที่สองนานขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางระบาดวิทยาบ่งบอกว่าการให้วัคซีนหนึ่งครั้งให้การป้องกันทางคลินิกที่ดีต่อการติดเชื้อโควิด 19 แบบแสดงอาการ เรื่องนี้จึงอาจไม่เป็นปัญหาสำคัญ(4, 19) ดังนั้น หากกำหนดการให้วัคซีนแบบขยายช่วงเวณสามารถยกระดับ 'เกณฑ์พื้นฐาน' ของสารภูมิต้านทานเจาะจง SARS-CoV-2 ให้สูงขึ้น ก็เป็นเรื่องที่ควรแก่การพิจารณาเนื่องจากอาจช่วยลดความจำเป็นในการให้วัคซีนอีกครั้งในภายหลัง

โดยสรุปคือ เราได้แสดงให้เห็นว่าการให้วัคซีน BNT162b2 โดยขยายช่วงเวณ ช่วยเพิ่มการสร้างสารภูมิต้านทานระดับสูงสุดและผู้สูงอายุได้ถึง 3.5 เท่าซึ่งอาจช่วยให้ภูมิคุ้มกันที่พิงพาสารนำค้างอยู่ได้นานขึ้นในระยะยาว และช่วยปรับปรุงประสิทธิผลทางคลินิกของแพลตฟอร์มวัคซีนที่ทรงพลังนี้

การเข้าถึงข้อมูล

ผู้จัดทำตกลงที่จะมอบข้อมูลดิบสำหรับการศึกษาซึ่งถูกทำให้ไม่สามารถระบุตัวตนได้ เมื่อได้เผยแพร่แล้ว

ความมีส่วนร่วมของผู้จัดทำ

PM, HP เขียนเอกสาร HP, RB, PM ออกแบบการศึกษา และ HP, RB, KB, GA สรรหาผู้เข้าร่วม JZ, CS, AO, BH ทำการทดลอง HP, JZ วิเคราะห์ข้อมูล ผู้จัดทำทั้งหมดแสดงความคิดเห็นในเอกสาร

การอนุมัติทางจริยธรรม

งานศึกษาดำเนินการภายใต้การรับรอง CIA UPH IRAS โดยเป็นไปตามกฎหมายเฮลซิงกิและหลักการปฏิบัติทางคลินิกที่ดี ได้รับการอนุมัติทางจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย North West Preston โดยได้รับผลลัพธ์ที่พึงประสงค์และการอนุมัติ (REC 20\NW\0240)

แหล่งเงินทุน

งานศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนโดยกลุ่มความร่วมมือด้านภูมิคุ้มกันวิทยาโคโรนาไวรัสสหราชอาณาจักร (UK-CIC) ได้รับทุนจาก DHSC/UKRI และโครงการภูมิคุ้มกัน National Core Studies

การอนุมัติด้านจริยธรรม

งานศึกษาดำเนินการภายใต้การรับรอง CIA UPH IRAS (REC 20\NW\0240) โดยเป็นไปตามกฎหมายเฮลซิงกิและหลักการปฏิบัติทางคลินิกที่ดี

กิตติกรรมประกาศ

เราขอขอบคุณ ดร. Dr Philip Saunders และ ดร. Rory Meade รวมถึงการสนับสนุนจากผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่ที่ Lordswood Medical Group, Ridgacre House Surgery และ Harborne Medical Practice และเราขอขอบคุณ Millie Manning, Danielle Sutherland, Tamsin Drury และ Alex Bray สำหรับความช่วยเหลือในการสรรหาผู้เข้าร่วม รวมถึง Rajinder Jeet และ Shahada Rahman Joli สำหรับบริการเจาะเลือด