

出國報告（出國類別：研究）

赴美國西雅圖參加第三十屆反轉錄 病毒及伺機性感染年會研習

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名/職稱：疫情中心 李政益聘任副研究員

派赴國家/地區：美國/華盛頓州西雅圖

出國期間：112年2月17日至2月24日

報告日期：112年5月18日

摘要

早於 WHO 在 2020 年 1 月 30 日宣告 COVID-19 疫情為全球公共衛生關注緊急狀態（PHEIC, Public Health Emergency of International Concern）之前，我國自 2020 年 1 月 20 日即開設「嚴重特殊傳染性肺炎中央流行疫情指揮中心」，整合各項防疫資源，跨部門整備應變。隨著全球疫情發展，各項防治措施積極推動，在專家與國人共同合作下，指揮中心不斷汲取各國對新冠病毒的研究與病毒變異狀態，以科學的方法對抗新興變異株威脅與各項挑戰。

中央流行疫情指揮中心自前（2021）年 3 月起啟動 COVID-19 疫苗接種政策，以降低民眾與高風險群感染新冠的機率，並減少染疫後之不良預後風險。衛生福利部疾管署（下稱疾管署）為評估全國新冠接種政策成效，利用傳染病通報系統、全國疫苗接種系統之資料串連結果，分析全人口 COVID-19 疫苗接種狀態及確診與預後情形等大數據，搭配指揮中心公布之中重症與死亡個案資料，透過國際通用之疫苗保護效益分析架構，探討真實世界不同疫苗組合對不良預後之保護效果，除作為以科學實證為基礎之公共衛生決策外，亦可作為對國人推廣後續追加劑與後續開始次世代疫苗接種計畫之宣導依據。

疾管署執行之 COVID-19 疫苗保護效益研究，係利用真實世界大數據且具全人口代表性之分析研究。結果指出，民眾即使接種三劑疫苗，若屬 65 歲以上長者、具潛在疾病等脆弱族群或以 AZ 疫苗為基礎劑者，對不良預後的保護力可能不足，故建議接種次世代疫苗（第四劑）以獲得足夠保護力。此外，若接種三劑相同製造原理之疫苗，則 protein subunit vaccines 與 mRNA vaccines 保護效益相當，此為全球首度以真實世界全人口資料證實 protein subunit vaccine 保護效益之發現，有別於全球主流 mRNA vaccines 之保護效益研究。

本次藉由投稿至美國國際抗病毒醫學會舉辦之「第三十屆國際反轉錄病毒與伺機性感染年會」（CROI 2023）獲主辦單位接受並發表論文摘要之機會，與各國專家學者交流討論 COVID-19 疫苗接種、疾病監測及治療藥劑等相關防治策略與推動實務，俾做為我國相關政策規劃之參考。

目次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	5
一、行程.....	5
二、議程.....	5
三、重要報告摘述.....	5
(一)美國國家過敏和傳染病研究所(NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases)所長、前白宮首席新冠防疫顧問 Prof. Anthony Stephen Fauci 獲得美國國際抗病毒醫學會成就獎演講.....	5
(二)美國 EMORY 大學公共衛生學院：SARS-CoV-2 監獄廢水監測計畫.....	6
(三)英國倫敦帝國大學：不同類型 COVID-19 疫苗誘發之免疫原性比較（隨機臨床分派試驗）.....	8
(四)波士頓大學：以模型推估 COVID-19 快篩用於校園之成本效益.....	9
(五)比爾蓋茲基金會：以數學理論模型推估 COVID-19 疫苗重症保護效益與其整體變動趨勢.....	11
(六)紐約大學、俄亥俄州大學：Long COVID 種類及發生風險比.....	12
(七)義大利布雷西亞大學：感染初期之治療對 COVID-19 預後的影響.....	14
(八)瑞士熱帶及公共衛生研究所：空氣污染與 COVID-19 易感性及嚴重度之關聯.....	15
(九)西班牙 Elda-FISABIO 綜合大學附屬醫院：西班牙 Paxlovid 治療輕度/中度 COVID-19 之成本效益.....	17
(十)波士頓大學（Pomotrelvir）、美國國家過敏和傳染病研究所（NIAID）（Zotatifin）：刻正進行臨床研究中之 COVID-19 抗病毒藥物.....	18
參、心得與建議.....	21
肆、附錄.....	23
一、年會現場與美國白宮首席防疫顧問 Anthony Stephen Fauci 合影.....	23
二、本次出國報告海報.....	23
三、現場與各國專家學者進行討論.....	24

壹、目的

中央流行疫情指揮中心於去(2022)年11月18日公布 COVID-19 疫苗保護效益分析結果，係指揮官指示疾管署疫情中心研究團隊，利用國際通用之疫苗保護效益分析架構，以我國真實世界之全人口為分析對象，比對全國傳染病通報系統(NIDRS)、全國性預防接種資訊管理系統(NIIS)之確診情形及疫苗接種狀態等大數據進行分析，研究結果復經衛生福利部、國家衛生研究院、中央研究院及國立臺灣大學等相關領域頂尖專家專家討論並提出建議後，始完成具我國全人口代表性之 COVID-19 疫苗保護效益研究。

美國國際抗病毒醫學會(International Antiviral Society-USA)於今年2月舉辦之「第三十屆國際反轉錄病毒與伺機性感染年會」(Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI 2023)，疾管署針對我國全人口 COVID-19 疫苗接種政策進行之保護效益研究，獲主辦單位接受並發表論文摘要，期可將我國 COVID-19 疫苗接種計畫執行成效及防疫經驗，與全球學者專家、政府機構進行交流討論。

據悉 CROI 為全球微生物與反轉錄病毒學等最重要國際年會之一，今年為新冠疫情後首度恢復舉辦實體會議，並將新冠病毒及疫苗分析研究納入討論主題之一，疾管署本次派員赴美國參與 CROI 研習，與美國公共衛生實務與學術界、美國 CDC、歐盟 CDC、劍橋大學、法國巴斯德研究所等多國學者群，針對我國 COVID-19 疫苗保護效益與研究發現充分交換意見，該些學者亦對於本研究結果係全球首度發現：以人口群為分析基礎次蛋白疫苗之群體保護效果，與 mRNA 疫苗相當，抱持肯定態度。

另本次藉由參加由美國國際抗病毒醫學會舉辦之國際反轉錄病毒與伺機性感染年會，瞭解 COVID-19 疫情監測、治療、疫苗保護效益、Long COVID 分析、及疾病流行推估/預測等之各國經驗、新知及政策觀點，可作為我國解封後 COVID-19 相關政策規劃之參考。

貳、過程

一、行程

本次公務出國行程共 7 天，含 4 天會議（2 月 19 日～2 月 22 日）以及來回 3 天路程。會議地點位於美國華盛頓州西雅圖會議中心（Seattle Convention Center Summit Building 900 Pine Street, Seattle, WA 98101），研習會係全球新冠疫情發生後，主辦單位再度主辦實體會議，研習與新知探討位於會議中心 2-4 樓演講廳，與會學者專家之學術海報展示位於地下展覽廳。

日期	工作日誌	地點	行程內容
2023/2/17（中午） -2/18	啟程	桃園→舊金山→西雅圖	路程
2023/2/19-2/22	研習	西雅圖	研習交流
2023/2/23（中午） -2/24	返程	西雅圖→舊金山→桃園	路程

二、議程

- (一) 據悉本次由美國國際抗病毒醫學會（International Antiviral Society–USA）舉辦之「第三十屆國際反轉錄病毒與伺機性感染年會」（Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI 2023），為全球微生物與反轉錄病毒學等最重要國際研討會之一，每年吸引至少 2000～3000 名以上基礎醫學、公共衛生、醫療、疫苗發展等領域學者專家共同參與討論，今年為新冠疫情後首度恢復舉辦實體會議，並特別將新冠病毒及疫苗分析研究納入討論主題之一。
- (二) 2023 年 2 月 19 日至 2 月 22 日完整會議議程，詳見其主辦單位官方網站：<https://www.croiconference.org/croi-2023-resources/#program-guide>。

三、重要報告摘述

- (一) 美國國家過敏和傳染病研究所(NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases)所長、前白宮首席新冠防疫顧問 Prof. Anthony Stephen Fauci 獲得美國國際抗病毒醫學會成就獎演講：

本研討會（CROI）於 30 年前草創之初，奔走推動的學者之一即是終身致力於愛滋病、抗病毒藥物與基礎醫學研究的佛奇博士，於本次會議中得到終身成就獎，並對於美國新冠防治經驗與科學引領防疫所遭遇的挑戰進行演說，他提到新冠病毒的起源成因複雜，且各方學者有不同看法，但在其掌握的資訊與科學證據研析後，認為新冠病毒可能源於動物與自然界，在某些特殊情形下，其病

毒產生特定位點之變異後，傳播予人類，後續造成廣泛的流行。然此新興傳染病起源之推論，雖待後續更多證據證實，但此全球大流行暴露出國際上主要國家，對於新興傳染病的防疫整備與民眾、學界、與政府部門之配合與整合仍有很大的努力空間。

佛奇博士亦提到，在其擔任美國白宮新冠顧問期間，即便其已經盡可能在公眾媒體說明政策與分享最新資訊，但在流行期間層出不窮的錯誤訊息與假訊息（**misinformation**）傳遞，更是大幅影響了防治工作的推動，也讓民眾對政府甚至科學產生質疑。

佛奇博士誠懇呼籲與會的學者專家們，應該汲取此次傳染病大流行的經驗，除了在實驗室或研究上更加精進外，也應該更加發揮社會責任，將重大的科學訊息以民眾能夠理解的方式，傳遞予社會各界知曉，以避免大流行的不確定性影響防治工作之推動，再者，許多錯誤與虛假訊息之傳遞，若無適當的風險溝通與各方驗證機制，甚至造成無謂的恐慌，將使得社會除了需投注資源在防疫工作外，亦需承擔其他的經濟與不確定損失。



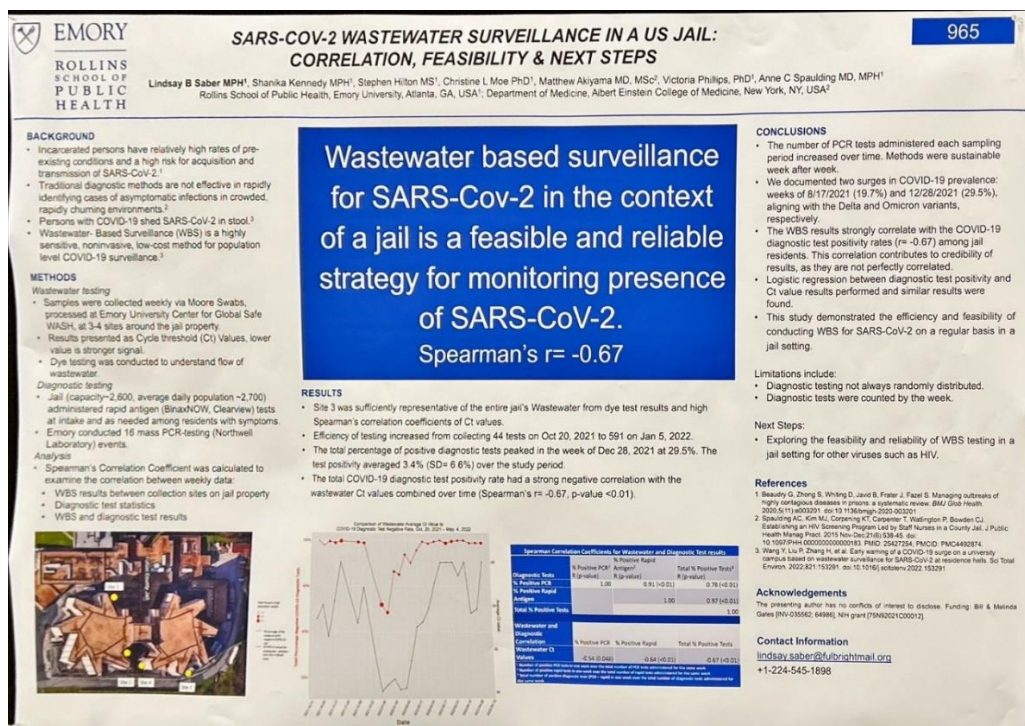
(二)美國 Emory 大學羅琳斯公共衛生學院：SARS-CoV-2 監獄廢水監測計畫

監獄（矯正機關）為人口密集機構，易造成傳染病群聚發生，特別是空氣傳播的傳染性疾病，如 COVID-19。但因其機構特性與可能的無症狀感染現象，疾病的監測與防治遭遇很大的挑戰。故利用廢水監測（**Wastewater-Based Surveillance, WBS**）病毒濃度與可能變異株的方式，可能為低成本、高靈敏度，可做為監測社區 COVID-19 疫情早期示警之非侵入性方法。

該研究由美國 CDC 與 Emory 大學學者共同進行，希望透過實證分析的方法，建立具應用價值的 COVID-19 疾病監測體系。該研究期間為 2021 年

10月20日至2022年5月5日，收集亞特蘭大富爾頓郡監獄週圍不同下水道檢修孔計25週之廢水檢體，並以RT-qPCR方法檢測其中之SARS-CoV-2 RNA。監獄每日提供受刑人COVID-19快篩檢測結果，研究小組另使用自行採集的鼻拭子進行16次大規模PCR篩檢，並每週整理及分析受刑人篩檢結果，以百分比呈現感染情形。透過計算每週廢水中SARS-CoV-2 RNA與COVID-19陽性百分比間之Spearman相關係數；並以線性回歸評估配對Ct值與每週COVID-19陽性百分比之間的可預測性。

結果顯示，每週進行廢水監測並定期對受刑人進行大規模測試為可行之COVID-19疫情監測方法，研究發現監獄廢水中SARS-CoV-2 RNA之信號強度（平均Ct值為35.2）與受試之受刑人確診COVID-19百分比相關。整體而言，3.4%受試者鼻拭子呈陽性，且觀察到鼻拭子陽性百分比與廢水監測結果Ct值間，具有高度負相關。

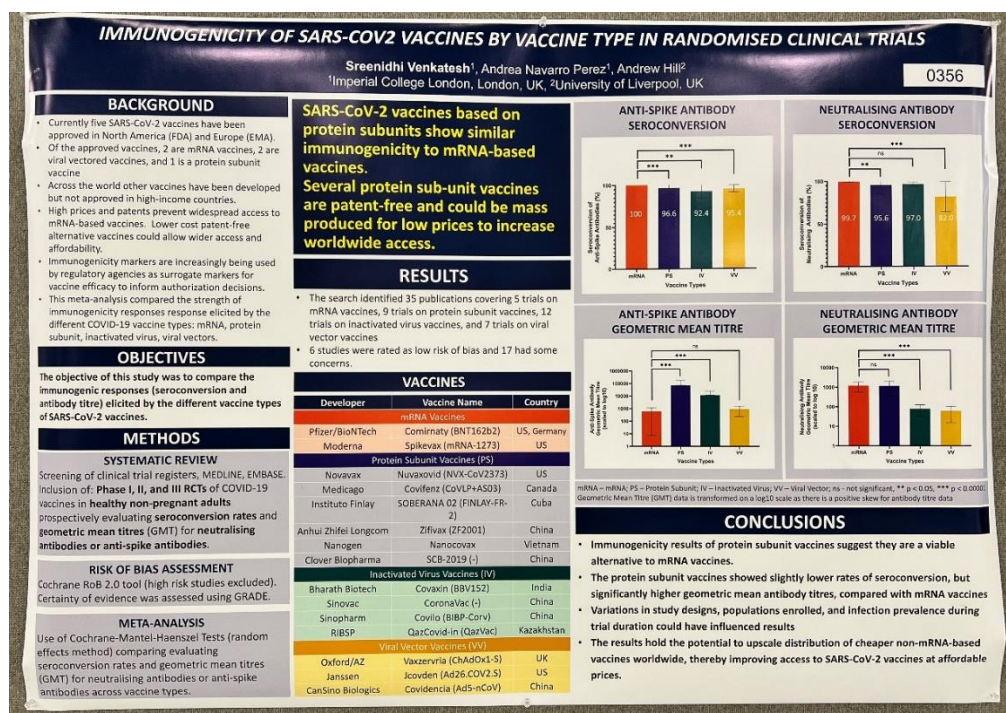


研究也發現每週廢水監測結果與 COVID-19 受試者檢測結果比例相關，且證實廢水監測為監獄此類人口密集機構用以監測 COVID-19 傳播情形的實用策略。美國 CDC 與 EMORY 大學研究團隊刻正思考，如何把進一步得知廢水監測陽性結果之確切來源，並規劃未來將探討監獄中 Monkeypox 與 HIV 的廢水監測結果，初步已知廢水樣本中可檢出 HIV RNA。研究人員認為看此病毒濃度的監測方法，可用在未來後疫情時期人口密集機構之疾病監測，海報展覽時與作者討論時曾詢問其人口密集機構針對 HIV 建置廢水監測系統是否可行，迄今因實證經驗不足，以及後續如何進行釐清與驗證機制，仍待更多實驗解決相關問題。

(三)英國倫敦帝國大學：不同類型 COVID-19 疫苗誘發之免疫原性比較 (隨機臨床分派試驗)

近期美國 FDA 與歐洲 EMA 核准 5 種 COVID-19 疫苗，包括 2 種 mRNA 疫苗、2 種病毒載體疫苗及 1 種次蛋白疫苗。此外，世界各國雖陸續研發其他 COVID-19 疫苗，但未被先進國家核准使用。隨著監管機構逐漸使用免疫原性 (immunogenicity；即可誘發免疫反應的能力) 標記作為疫苗保護效力之替代標記，用於評估是否授權使用之參考，本研究透過統合分析方法比較不同種類 COVID-19 疫苗 (含已核准及未核准之疫苗) 引起的免疫反應強弱。

利用系統性評估方法進行文獻收集，以臨床試驗登記資料庫、以及利用隨機分派試驗的 COVID-19 疫苗試驗進行評估。使用 Cochrane 誤差風險評估工具 (Cochrane risk of bias tool, RoB) 進行誤差風險分析，並排除相對誤差風險較高之研究結果；另以統合分析研究方法，將中和抗體 (NAb)、anti-Spike Ab 之血清轉化率與幾何抗體滴度 (GMT) 之文獻納入分析，並使用隨機效應模型 Cochrane-Mantel-Haenszel 與安慰劑進行差異比較。



結果顯示，收集之文獻多數將 18 至 59 歲健康成人對 COVID-19 疫苗之免疫原性納入評估後發現，不同類型之 COVID-19 疫苗，在 NAb GMT、anti-Spike Ab GMT、NAb 與 anti-Spike Ab 之血清轉化率，均具統計學上顯著差異 (所有 $P < 0.00001$)。

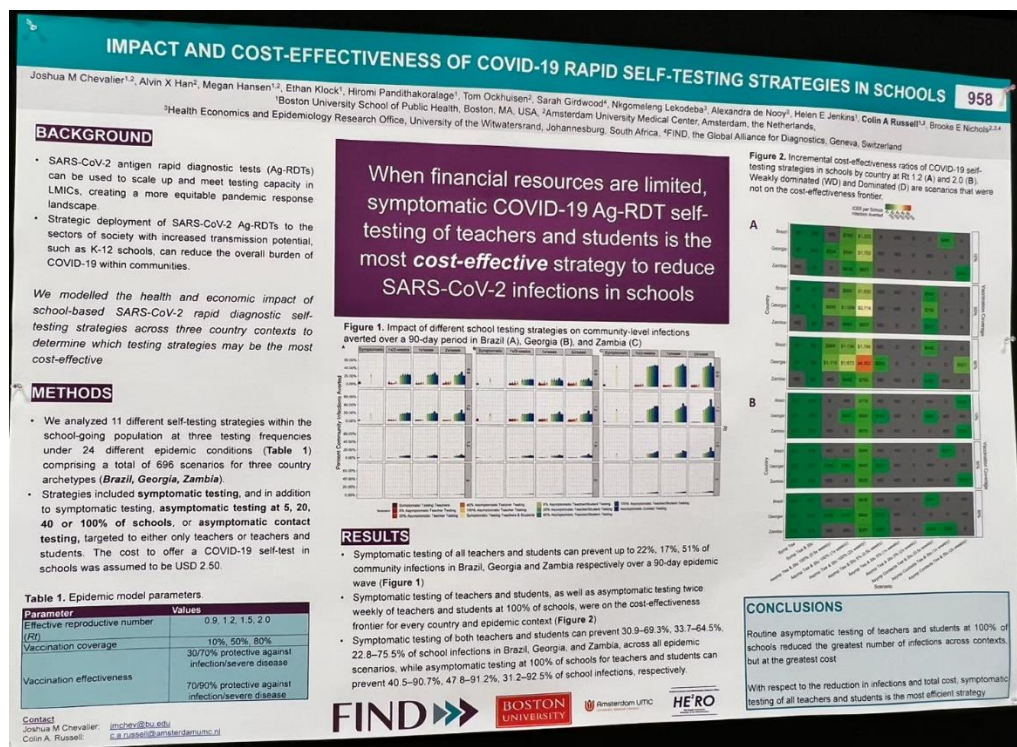
相反的，核准與未核准之 COVID-19 疫苗，在 NAb 血清轉化率 ($P=0.39$) 及 GMT ($P=0.36$)、anti-Spike Ab 血清轉化率 ($P=0.07$) 及 GMT ($P=0.54$)，

均未達統計學上顯著差異。mRNA 疫苗在 NAb 血清轉化率、GMT 及 anti-Spike Ab 血清轉化率方面具有最佳的免疫原性；病毒載體疫苗的 NAb 血清轉化率、GMT 免疫原性最低；滅活病毒疫苗之 anti-Spike Ab 血清轉化率及 mRNA 疫苗之 anti-Spike Ab GMT 免疫原性最低，惟於不同的研究間具高度異質性。

這項針對 35 項隨機試驗，共計納入 33,813 名參與者進行的統合分析表明，已經過核准與未核准之疫苗，在疫苗接種後之 GMT 值及 Nab 與 anti-Spike 之血清轉化率方面具有可比性，不同型別的疫苗類型間具統計上顯著差異。此外，試驗期間之研究設計、研究對象及感染盛行率的變動，均可能影響試驗結果。

(四)波士頓大學：以模型推估 COVID-19 快篩用於校園之成本效益

儘管在目前的科學證據推論，廣泛接種疫苗及過去的感染史可能可提高群眾免疫力，但 COVID-19 持續在社區傳播，「檢測（或稱篩檢）」仍可能是未來因應新型變異株擴散的重要措施之一。將 SARS-CoV-2 抗原檢測快速診斷（AgRDT）自我檢測策略用於高傳播潛力的環境中，可以減少特定場域（如 K-12 學校，即幼稚園、小學及中學）內的病毒負擔，以減緩 SARS-CoV-2 在社區中的傳播機率。



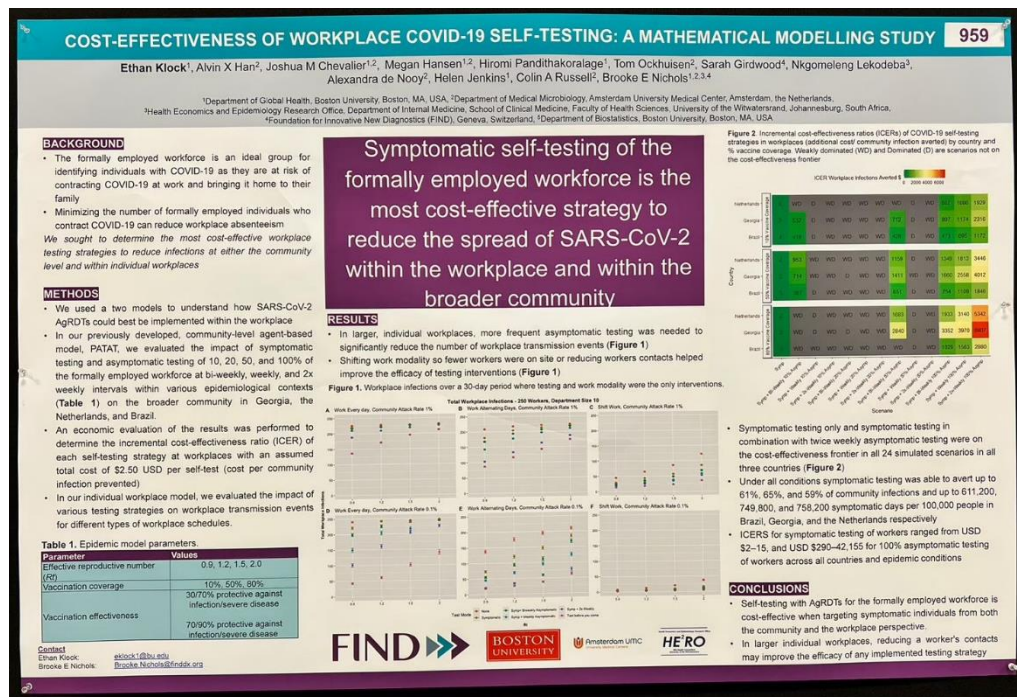
波士頓大學研究團隊以先前開發之基於個體的預測模型（agent-based model），以三個不同的國家原型（巴西、格魯吉亞、尚比亞）作為數理統計參數（parameterized to three distinct country archetypes），分析校園實施

11 種不同自我檢測策略，在 24 種不同的流行病學（Rt、疫苗覆蓋率/有效性）及 3 種測試頻率條件下之各種情境推估結果。

該研究包含針對教師或教師及學生進行症狀檢測(symptomatic testing)外、對 5%、20%、40%或 100%的校園進行無症狀檢測(asymptomatic testing)，或進行無症狀接觸者檢測(asymptomatic contact testing)。另將校園提供 COVID-19 自我檢測之成本 2.5 美元納入評估，並對所有模擬情境進行經濟學分析，以探討各國最具成本效益之篩檢策略。

研究結果顯示，在所有校園對教師及學生進行常規無症狀檢測，雖減少校園-社區跨場域的最大感染數量，但耗費成本也最高。然而，至於同時減少感染數與總成本，對所有教師及學生進行症狀檢測似乎是最有效的策略。在巴西、格魯吉亞、尚比亞 3 個國家所有流行條件下，症狀檢測最多可分別預防 69.3%、64.5%、75.5%的校園感染事件。

此外，在為期 90 天的疫情波中，各國每 100,000 名教師及學生，最多可分別預防 77,200、80,900、107,800 個有症狀的天數。整體而言，在財政資源有限的情形下，對教師及學生進行症狀檢測較具有成本效益，可同時減少大量感染及課堂時間損失，是個可在各種場域中實施的可行策略。

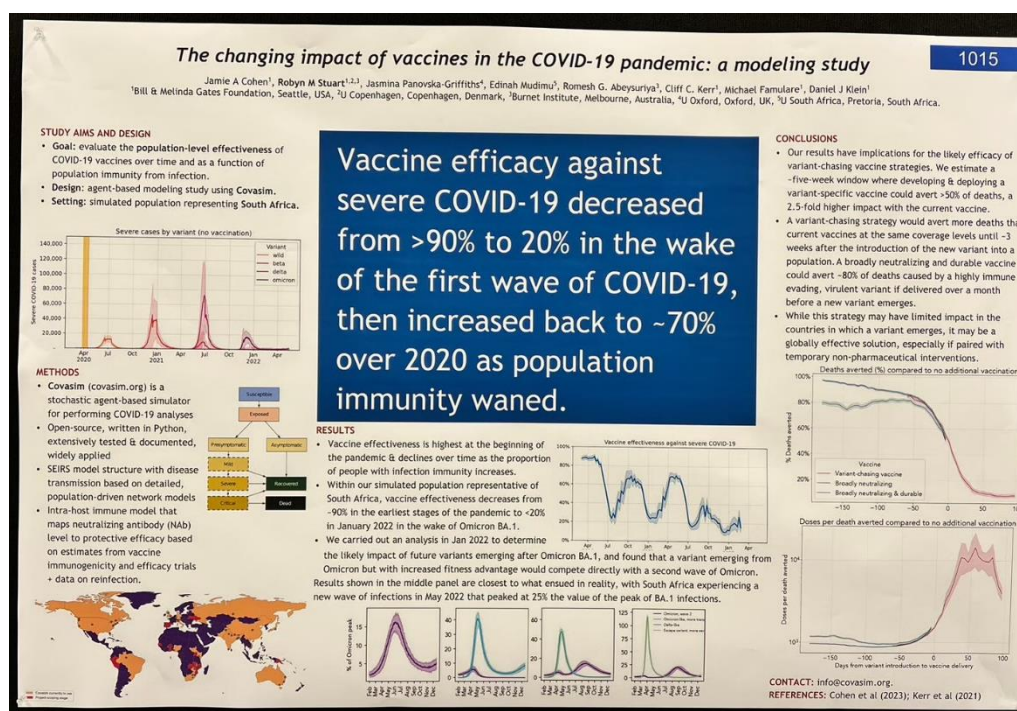


波士頓大學另有以類似模型就職場使用 COVID-19 快篩之成本效益進行研究。推估結果顯示，正式員工使用 AgRDT 進行自我檢測，可有效減少職場及社區的感染傳播，亦可針對有症狀個體檢測時具有成本效益。企業為避免缺工而支付相關費用的意願，可能因國家/地區、個別職場及缺工日數的經濟價值而異；若企業可負擔，亦可考慮進行常規無症狀檢測。

(五)比爾蓋茲基金會：以模型推估 COVID-19 疫苗重症保護效益之變動趨勢

至 2021 年底 Omicron 變異株出現時，全球多數人口已感染過 COVID-19，但 Omicron 造成的疫情規模比之前或往後的任何一次都大，不只在全球造成大規模的經濟與社會衝擊，其重複感染的發生頻率更改變大眾對 COVID-19 免疫力的既定認知。本研究探討疫苗在動態免疫及快速演變的 VOCs 情形下不斷變化的數理模型參數，以作為後續進行推論流行、規模強度以及後續整備因應的參考。

該研究使用 Covasim（為一種已建立的基於個體的預測模型，增強詳細的 COVID-19 宿主間動態訊息）進行推估。首先，模擬 2020 年 3 月至 2022 年 4 月期間，於類似南非進行之疫苗試驗，估計人群經歷 Wild-Type、Beta、Delta 及 Omicron 各波不同變異株的流行疫情期間，接種 COVID-19 疫苗的效力評估（efficacy）（其統計模型係以接種疫苗者與未接種疫苗者，在感染後出現重症的風險降低，以及接種效率（efficiency）（避免死亡所需的疫苗劑數）發生的變化。接下來，該研究導入自 2022 年 2 月開始的 6 種假設變異株，評估對現有疫苗組合以及疫苗對新變異株專一性的影響。



分析結果顯示，在數學理論的模擬人口中，疫苗對 COVID-19 重症的保護功效/效力在第一波 Wild-Type 後自 80% 下降至 20%，然後隨著人群免疫力的逐漸減弱（immunity waned），在 2020 年下半年，因自然感染或其他原因，逐步增加到約 70%。這種動態模式在往後的每一波感染重複出現，至 2021 年 12 月的 Omicron 疫情後，疫苗效力快速降至最低（10%）。疫苗接種的效率隨著時間的推移，下降速度加快：在最高效率時，欲避免一

例死亡所需疫苗低於 100 劑，但至 2022 年 1 月底，估計需近 4,000 劑疫苗才能避免一例死亡。

該推估模型分析結果發現，若能將變異株入侵、以及疫苗佈署（實際能在醫療院所或適當地點給民眾接種），兩者之時間間隔縮短至 3 週以下，則研發對抗變異株的疫苗，將可能增加現有疫苗的價值，但這之中若無嚴格的 NPIs 介入，則該間隔在實際的政策推動與資源部屬上不大可能發生，原因是傳播效率太高、且民眾接種疫苗後，仍須一段時間才會出現免疫力、而且還要考慮個體差異與各種疫苗不良反應等相關問題，故在這麼短的期限內，要利用疫苗的方法，快速達成群體的免疫力提升，若無 NPI（其他非藥物介入）措施的有效配合下，將無法有足夠效益。

儘管多數疫苗在臨床研究時，需證明其有足夠的疫苗保護效益才能有後續上市與民眾接種的可能，但該研究結果表明，於大流行首兩年獲得的群體免疫，顯著降低往後每劑疫苗的影響，故若未來仍希望再次單以疫苗接種方式擴大群體免疫，將需大規模、且更快速提供於高風險群民眾，同時研發更有精準效益用於對抗未來 COVID-19 變異株和/或其他呼吸道疾病之次世代疫苗，以使疫苗政策發揮最大效力。

(六)紐約大學、俄亥俄州大學：Long COVID 種類及發生風險比

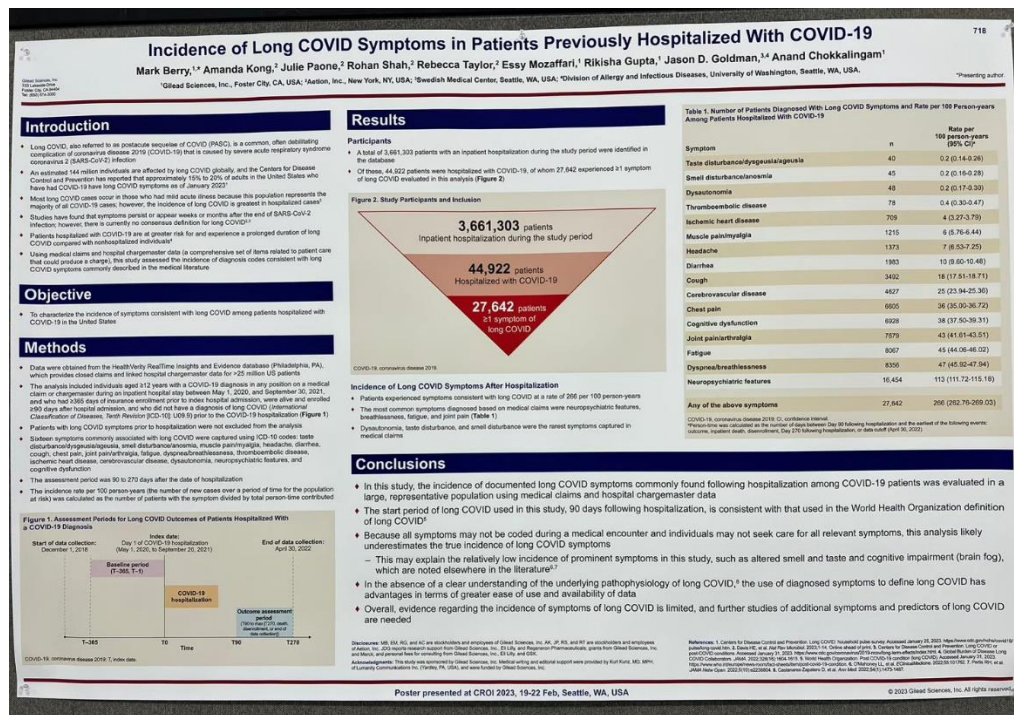
長新冠（Long COVID），亦稱 COVID-19 急性後遺症（PASC），世界衛生組織推估其影響全球可能超過 1.44 億人，係疫情後亟需公眾關注與衛生機關投注資源瞭解之議題。

雖目前對「長新冠」一詞的定義尚無廣泛接受的共識，但研究發現長新冠症狀會在 SARS-CoV-2 感染結束後持續存在或開始數週或數月。本研究以醫療保險理賠及相關醫院收費紀錄中的疾病代碼發生率做為評估依據，這些代碼與文獻中常見的長新冠症狀一致。

使用美國 HealthVerity 保險資料庫，該資料提供超過 2,500 萬美國患者已完成醫療保險理賠（closed claims）和相關醫院收費表之資料串檔，本研究納入 2020 年 5 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日期間住院並診斷為 COVID-19 之 12 歲（含）以上患者，這些患者在入院前至少 365 天及入院後 90 天已完成醫療保險理賠，且在住院前未有長新冠症狀診斷紀錄（ICD-10-CM, U09.9）。住院前出現症狀之患者亦納入研究。

該研究為評估長新冠情形，以新冠確診較為重症的個案進行研析，住院個案後 90 天至 270 天做為結果觀察期間，觀察患者是否出現 10 種長新冠症狀。該機率計算方法，係以每 100 人年發病率作為其計算方式與呈現單位，

研究初步發現長新冠結果的患者人數/貢獻的總人時（住院後 90 天為最短追蹤天數；結果、住院患者死亡、退出、研究期間截止（2022 年 4 月 30 日），或入院後 270 天）。



該研究期間納入 366 萬 1,303 名因 COVID-19 住院患者，同時對於 4 萬 4,922 名進行長期世代追蹤調查，初步發現其中 2 萬 627 名患者至少出現一種長新冠症狀。一般來說，外界現行理解之「嗅覺喪失」（0.22 人/每百人年）及「味覺障礙」（0.20 人/每百人年）似乎是較常被討論的議題，但科學實證發現（該兩現象）反而是在美國醫療保險理賠較罕見的案件。

但因保險理賠申請，與實際發生狀態並不一定必然呈現正向關係，故無法推論其實際發生率是否真正較低，僅能推論說其狀態可能相對並不嚴重，故較少理賠申請）

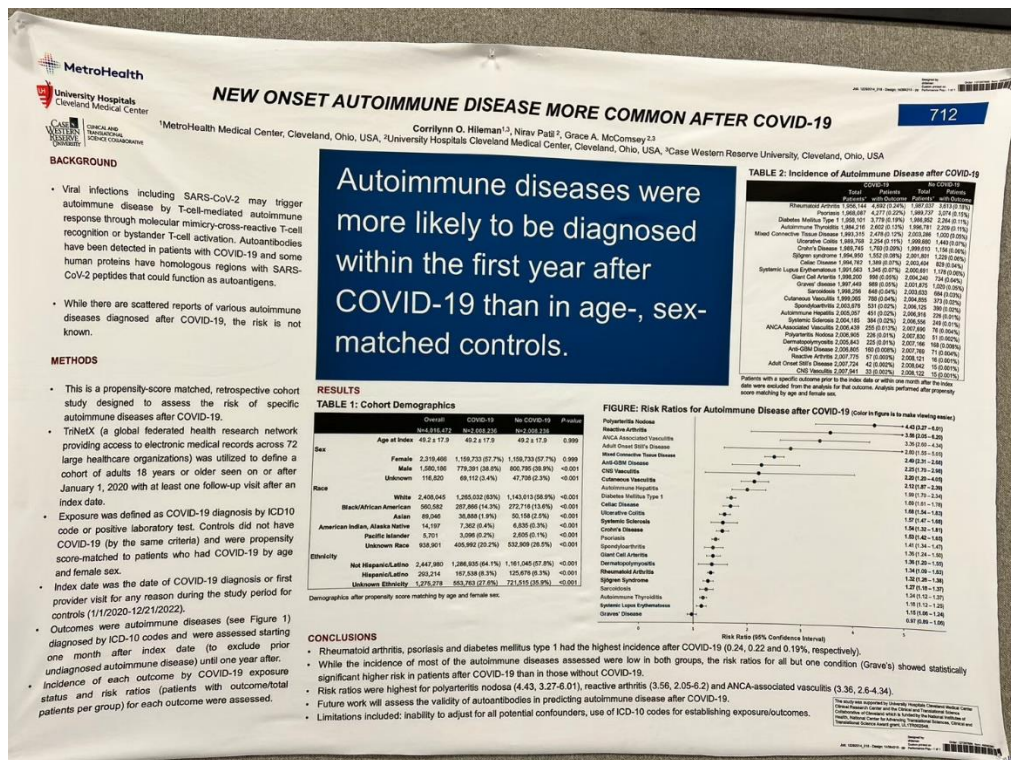
研究發現較常見（申請醫療保險理賠）的長新冠症狀是關節痛（42.56 人/每百人年）、疲勞（45.04 人/每百人年）及呼吸困難（46.93 人/每百人年）。該研究檢視 COVID-19 患者住院後常見的診斷症狀，並計算這些症狀在代表性人群中的發生率。本研究使用之長新冠起始期間（住院後 90 天）與 WHO 對長新冠的定義一致。在長新冠病理與生理學尚不明的情況下，甚至其定義與分析架構仍有討論空間的狀況下，該研究作為一個前驅性研究，讓外界理解較為重症個案出現後續 LONG COVID 保險理賠的機率。

經過該研究者敘明，其認為未來使用保險資料與診斷症狀來定義長新冠之方法，可能更易於進行人口群的推論分析，但數據可用性與其是否代表真正的發生機率，乃至於長新冠的其他症狀及預測因子亦是後續分析之重點。

俄亥俄州大學：新冠確診後可能出現新自體免疫疾患機會增高

現今研究發現，包括 SARS-CoV-2 在內的病毒感染，可能經由分子模擬交叉反應性 T-cell 辨識，或活化旁觀者 T-cell 方式，透過 T-cell 誘導的自體免疫反應造成自體免疫疾病。在部分 COVID-19 患者中檢測到自體抗體，一些人類蛋白質與 SARS-CoV-2 胜肽具有同源區域 (homologous regions)，與自體抗原功能類似。雖然有零星的研究指出，部分個案罹患 COVID-19 後被診斷出各種自體免疫疾病，但實際風險尚不明。

透過 TriNetX (全球聯合健康研究網絡，可取得 72 間大型醫療保健組織的電子病歷) 資料庫擇定自 2020 年 1 月 1 日後，於發病日期起接受至少一次追蹤調查之 18 歲 (含) 以上成年人為研究對象。「暴露組」為經由 ICD10 代碼或實驗室診斷為 COVID-19 陽性；「對照組」為依相同標準未被診斷為 COVID-19，且與暴露組依年齡、性別匹配選定；「發病日」為 COVID-19 診斷日期或於對照研究期間出於任何原因首次就診的日期；「結果」為自發病日後一個月開始評估 (排除之前未確診之自體免疫疾病) 直到一年後。本研究排除在發病日前或發病日後一個月內出現特定症狀者，並對其餘研究對象每個追蹤結果評估 COVID-19 暴露狀態及風險比的發生情形。



研究納入 401 萬 6,472 名個案 (暴露組與對照組各為 200 萬 8,236 名)。總體而言，平均年齡為 49.2 歲 (17.9)，57.7% 為女性。罹患 COVID-19 個案白人機率相對較高 (63% v.s 56.9%；p<0.001)。

罹患 COVID-19 後，類風濕性關節炎、乾癬、第一型糖尿病的發生率較高

(分別為 0.24%、0.22%、0.19%)。兩組個案，多數自體免疫疾病的發生率都很低，除 Graves' disease 外，其他多數自體免疫疾病（如：Rheumatoid Arthritis、Adult Onset Still Disease、Polyarteritis Nodosa、CNS Vasculitis、ANCA Associated Vasculitis、Reactive Arthritis、Cutaneous Vasculitis、Anti-GBM Disease、SLE、Systemic Sclerosis、Mixed Connective Tissue Disease、Diabetes Mellitus Type 1、Psoriasis 等）的風險比結果顯示，COVID-19 患者於感染後一年內發生風險均顯著高於未感染者，其中 polyarteritis nodo (4.43, 95% C.I. 3.27-6.01)、reactive arthritis (3.56, 95% C.I. 2.05-6.2) 及 ANCA-associated vasculitis (3.36, 95% C.I. 2.6-4.34) 之風險比最高。

整體而言，COVID-19 患者與年齡、性別匹配的未感染者相比，自體免疫疾病更有可能在罹患 COVID-19 後的第一年內被診斷出來。研究團隊表示，未來規劃進一步評估將自體抗體用於預測 COVID-19 後自體免疫疾病方面的有效性，此研究結果亦可作為後疫情時期醫療體系因應之參考。

(七)義大利布雷西亞大學：感染初期之治療對 COVID-19 預後的影響

目前以口服抗病毒藥物 (Paxlovid 及 Molnupiravir)、瑞德西韋及單株抗體 (mAb) 為重症高風險群感染 SARS-CoV-2 之早期治療藥物。但不同藥物對於 Post-Acute COVID syndrome (PACS) 之影響尚不明。本研究以染疫後三個月之死亡率、住院率及 PACS 情形，做為不同藥物治療成效差異之比較指標。

733

The Impact Of Early Outpatient Treatments For COVID-19: A Retrospective Study

Silvia Amadasi¹, Paola Bertuccio², Melania Degli Antoni¹, Francesca Viola¹, Davide Minisci¹, Francesco Rossini¹, Alex Francesco Bolandrin¹, Francesco Castelli¹, Anna Odone², Eugenia Quiros-Roldan¹
¹Unit of Infectious and Tropical Diseases, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili di Brescia and University of Brescia, Brescia, Italy; ²Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy

BACKGROUND

Oral antivirals, intravenous short-treatment of remdesivir and monoclonal antibodies (mAbs) have been used for early COVID-19 treatments in high risk of disease progression patients. Post-acute COVID-19 (PACS), or "long COVID", was defined by CDC as a wide range of new or ongoing symptoms that can last weeks, months or longer after SARS-CoV-2 infection. Little is known about the impact of antivirals/mAbs on PACS.

METHODS

This is a retrospective observational study, including all outpatients evaluated from April 2021 to March 2022 at our COVID-19 Clinic at Spedali Civili General Hospital. Patients were stratified in three groups: treated with mAbs, treated with antivirals and controls (eligible patients who refused treatment). Data were collected at baseline and at month 1 and 3 (data on self-reported symptoms were collected using a questionnaire administered via telephone). We assessed early COVID-19 therapies effectiveness in preventing hospitalization, death and PACS at 3 months after the onset of the SARS-CoV-2 infection.

Use of early COVID-19 treatments was not associated with death/hospitalization reduction. Females showed a positive association with long COVID (2.14; 95% CI 1.30-3.53). We observed a protective effect of antivirals (0.43; 95% CI 0.21-0.87) on the risk of PACS (any symptom) and a protective effect of mAbs on neuro-behavioural symptoms (0.48; 95% CI 0.25-0.92).

RESULTS

We included 649 patients: 242 patients were treated with mAbs, 197 with antivirals and 210 received no treatment. Patients' characteristics are shown in Table 1. Death or hospitalization was positively associated only with older ages with a significant linear trend (Table 2). Data on PACS at 3 months were available for 323 (49.8%) patients and 29.1% of them reported at least one symptom (Table 3). Females showed a positive association with long COVID, with an OR of 2.14 (95% CI: 1.30-3.53) compared to men. Patients treated with antiviral drugs showed an inverse association with long COVID (OR: 0.43, 95% CI: 0.21-0.87) compared to untreated patients.

Patients treated with mAbs showed an OR of 0.48 (95% CI: 0.25-0.92) as compared to those in the control group (Table 3).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the experimental and control groups.

Characteristic	mAbs		Antivirals		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	242	37.3	197	30.3	210	32.0
Sex						
Male	131	54.1	108	54.8	117	55.7
Female	111	45.9	89	45.2	93	44.3
Age group						
< 50	65	27.0	55	27.9	60	28.6
50-64	75	31.0	65	33.0	70	33.3
65-79	85	35.1	75	38.1	80	38.1
≥ 80	117	48.8	102	51.9	100	47.6
OR (95% CI)						
Sex	1.0		1.0		1.0	
Age group	1.0		1.0		1.0	
50-64	1.1	(0.8-1.4)	1.1	(0.8-1.4)	1.1	(0.8-1.4)
65-79	1.2	(0.9-1.6)	1.2	(0.9-1.6)	1.2	(0.9-1.6)
≥ 80	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)
OR for trend	1.0		1.0		1.0	
Macrolides	65	27.0	4	2.0	0	0.0
Moxifloxacin	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Treatment	1.0		1.0		1.0	
Yes	531	21.8	23	1.2	9	4.3
No	189	78.2	174	88.8	201	95.7
OR (95% CI)	1.0		1.0		1.0	
Control	421	17.4	41	2.1	8	3.8
Moxifloxacin	238	9.8	19	1.0	0	0.0
Moclobemide	107	4.4	0	0.0	0	0.0
Antiviral	107	4.4	0	0.0	0	0.0

Table 2. Numbers and percentages of death or hospitalization for COVID-19 at 3 months.

Characteristic	mAbs		Antivirals		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	242	37.3	197	30.3	210	32.0
Sex						
Male	131	54.1	108	54.8	117	55.7
Female	111	45.9	89	45.2	93	44.3
Age group						
< 50	65	27.0	55	27.9	60	28.6
50-64	75	31.0	65	33.0	70	33.3
65-79	85	35.1	75	38.1	80	38.1
≥ 80	117	48.8	102	51.9	100	47.6
OR (95% CI)						
Sex	1.0		1.0		1.0	
Age group	1.0		1.0		1.0	
50-64	1.1	(0.8-1.4)	1.1	(0.8-1.4)	1.1	(0.8-1.4)
65-79	1.2	(0.9-1.6)	1.2	(0.9-1.6)	1.2	(0.9-1.6)
≥ 80	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)
OR for trend	1.0		1.0		1.0	
Macrolides	65	27.0	4	2.0	0	0.0
Moxifloxacin	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Treatment	1.0		1.0		1.0	
Yes	531	21.8	23	1.2	9	4.3
No	189	78.2	174	88.8	201	95.7
OR (95% CI)	1.0		1.0		1.0	
Control	421	17.4	41	2.1	8	3.8
Moxifloxacin	238	9.8	19	1.0	0	0.0
Moclobemide	107	4.4	0	0.0	0	0.0
Antiviral	107	4.4	0	0.0	0	0.0

Table 3. Numbers and percentages of PACS at 3 months.

Characteristic	mAbs		Antivirals		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	242	37.3	197	30.3	210	32.0
Sex						
Male	131	54.1	108	54.8	117	55.7
Female	111	45.9	89	45.2	93	44.3
Age group						
< 50	65	27.0	55	27.9	60	28.6
50-64	75	31.0	65	33.0	70	33.3
65-79	85	35.1	75	38.1	80	38.1
≥ 80	117	48.8	102	51.9	100	47.6
OR (95% CI)						
Sex	1.0		1.0		1.0	
Age group	1.0		1.0		1.0	
50-64	1.1	(0.8-1.4)	1.1	(0.8-1.4)	1.1	(0.8-1.4)
65-79	1.2	(0.9-1.6)	1.2	(0.9-1.6)	1.2	(0.9-1.6)
≥ 80	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)	1.5	(1.1-2.0)
OR for trend	1.0		1.0		1.0	
Macrolides	65	27.0	4	2.0	0	0.0
Moxifloxacin	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Treatment	1.0		1.0		1.0	
Yes	531	21.8	23	1.2	9	4.3
No	189	78.2	174	88.8	201	95.7
OR (95% CI)	1.0		1.0		1.0	
Control	421	17.4	41	2.1	8	3.8
Moxifloxacin	238	9.8	19	1.0	0	0.0
Moclobemide	107	4.4	0	0.0	0	0.0
Antiviral	107	4.4	0	0.0	0	0.0

Figure 1. Percentage of symptoms reported at 3 months according to the treatment group.

CONCLUSIONS

Efforts in new therapies and vaccines development have been aimed to reduce new SARS-CoV-2 infections and consequently long-term sequelae. In this study we report the beneficial effects of early COVID-19 treatments on PACS.

研究為回顧性觀察研究，以 2021 年 4 月至 2022 年 3 月間確診之 18 歲以

上成人共計 649 人為研究對象（51.6% 為男性，中位年齡 67 歲，14% 未接種疫苗），其中 36.7% 個案罹患心腦血管疾病、22% 個案為肥胖、50% 個案具 1 種以上之合併症。另依治療藥物分為 3 組：單株抗體 242 人、抗病毒藥物（口服之 Paxlovid 及 Molnupiravir，以及注射之瑞德西韋）197 人及對照組（拒絕藥物治療之患者）210 人，評估染疫後三個月的症狀持續情形（包括：發燒、味覺障礙/嗅覺喪失、咳嗽、咽痛、呼吸困難、寒戰、鼻塞、肌痛、頭痛、胃腸道症狀、神經症狀如虛弱、焦慮/情緒障礙、記憶力衰退或注意力不集中）。

此外，依個案性別、年齡、疫苗接種情形、早期治療情形、治療組別及合併症情形進行校正，並以單變項與多變項之邏輯斯迴歸模型推估治療與成效間之關係。

研究結果指出，研究對象 649 人中 29 人（4.5%）死亡或住院，與年齡（高齡）呈現顯著正相關（ $p: 0.033$ ）；依據 323 人（49.8%）染疫後 3 個月之 PACS 資料顯示，與男性相比，女性與 long COVID 風險（至少 1 種症狀）呈正相關（ $OR=2.14$ ，95% CI：1.30-3.53）。與對照組相比，接受抗病毒藥物治療者與 long COVID 風險（至少 1 種症狀）呈負相關（ $OR=0.43$ ，95% CI：0.21-0.87）、接受單株抗體治療者之 long COVID 風險（至少 1 種神經症狀）呈負相關（ $OR=0.48$ ，95% CI：0.25-0.92）。

綜上所言，目前就早期 COVID-19 治療對 PACS 的影響尚不清楚，但本研究結果表明，這些治療介入，特別是單株抗體的方式，可減緩染疫後神經症狀持續的情形。

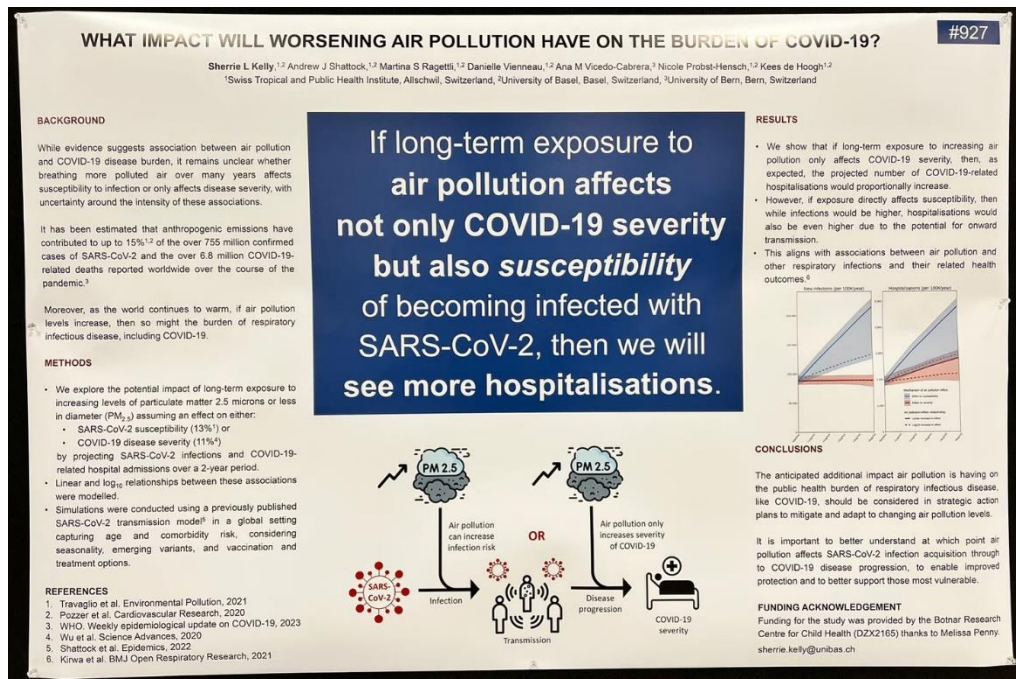
(八) 瑞士熱帶及公共衛生研究所：空污與 COVID-19 易感性及嚴重度之關聯

現有證據表明，長期暴露於空氣污染物下，將導致 SARS-CoV-2 感染風險與感染後疾病嚴重度增加。然而，尚不清楚多年來呼吸更多污染的空氣是否會影響對感染的易感性或只影響疾病的嚴重程度，這些關聯的強度也不確定。COVID-19 大流行期間，在全球超過 6.6 億 SARS-CoV-2 確診病例及超過 750 萬 COVID-19 死亡病例中，10% 以上的健康損害與人為排放污染物有關。此外，隨著地球暖化日趨嚴重，若空氣污染程度加劇，則包括 COVID-19 在內的呼吸道傳染病的疾病負擔也將增加。

該研究為探討長期接觸空氣污染之微小粒子（PM_{2.5} 或更小的顆粒物水平），對 SARS-CoV-2 易感性與感染後疾病嚴重度（含感染後 2 年內與 COVID-19 相關的住院情況）之影響，故將確診年齡、合併症風險、季節性、新興變異株（並假設每半年出現一次，與之前的變異株相比，傳染性高 10%，免疫逃脫特性高 20%，嚴重程度似 Omicron）、疫苗接種情形與治療方案（單株抗體暴露前預防及抗病毒藥物）等作為預測因子，以數學

模型推估空氣污染物與 SARS-CoV-2 易感性及疾病嚴重度間之關聯性。

研究結果顯示，若長期暴露於較高水平的空氣污染物，只會影響感染後疾病嚴重程度，可推論於真實世界中若如預期情況，估計與 COVID-19 相關的住院人數將成比例增加。然而，如空氣污染物的暴露直接影響 SARS-CoV-2 易感性，而後當感染率上升時，可能因潛在的傳播風險，間接提高住院率，這與空氣污染物及其他呼吸道感染症，以及其相關之健康結果間之關聯一致。



研究建議在擬定因應策略時，應將空氣污染物對呼吸道傳染病（如 COVID-19）造成之公共衛生負擔及衝擊納入考量，以減輕（mitigate）和適應（adapt）不斷變化的空氣污染情形。

該研究提出，未來需進一步釐清空氣污染在何種條件下會影響 SARS-CoV-2 感染的獲得直至疾病進展，以加強保護高風險群的健康。即使在真實世界中 PM2.5 暴露與 SARS-CoV-2 易感性或感染後疾病嚴重程度間之關聯仍待探討，而且推估的各種假設也存在很多不確定性，但本研究以數學模型呈現此兩者間可能的潛在關聯。

(九) 西班牙 Elda-FISABIO 綜合大學附屬醫院：西班牙 Paxlovid 治療輕度/中度 COVID-19 之成本效益

為提供非重症之 COVID-19 門診患者安全、可負擔及有效的抗病毒藥劑，以防止感染惡化導致不良預後（如：住院、死亡）的發生、縮短臨床恢復

時間並減少傳播。據研究團隊表示，西班牙迄今尚未有對 COVID-19 口服抗病毒藥劑進行成本效益分析。本研究旨在評估西班牙至少有一個重症危險因子之 COVID-19 輕度/中度之門診患者，使用 Paxlovid 抗病毒藥物的成本效益。

本研究利用 R 軟體建構模型，以評估西班牙 65 歲（含）以上 COVID-19 輕度/中度且至少有一個重症高風險因子之非住院患者，使用 Paxlovid 對 COVID-19 預後及相關成本之影響。Paxlovid 用藥方式為：300 毫克 Nirmatrelvir+100 毫克 Ritonavir，每 12 小時一次，最多 5 天，一次療程約花費西班牙醫療保健系統 700 歐元。

對照組為症狀治療，不使用 COVID-19 抗病毒藥劑。本研究以以生活品質調整後存活年數（QALYs）作為衡量 Paxlovid 有效性的指標；藥物有效性係彙整自現有發表文獻，並以藥品零售價作為成本衡量標準。此外，以西班牙人均國民生產總值作為支付願意的門檻（經濟學 WTP：As a threshold willing to pay，民眾願意支付多少貨幣金額以減少或免除傷害）。

研究結果指出，與未使用 Paxlovid 情境相比，使用 Paxlovid 產生額外的 620.89 QALYs，成本增加 8,963 萬 442 歐元，遞增成本效果比值（ICER）增加 14 萬 4,356.4 歐元/QALY。

另以蒙地卡羅模擬方法（Monte-Carlo simulations，為一種概率模型，可在其預測中包含不確定性或隨機性元素，可提供多個可能的結果，以及根據大量隨機資料樣本得出的每種結果的可能性）推估之敏感性分析和概率敏感性分析，結果顯示在當前藥品價格及民眾支付意願閾值下，不具有成本效益的機率為 1。為達國人的支付意願門檻，以 Paxlovid 一個療程治療 5 天之價格應降至 70 歐元。

綜上，研究顯示在西班牙國家衛生系統中，對於 65 歲（含）以上且至少有一個重症高風險因子之 COVID-19 門診患者，Paxlovid 的成本效益不高。此外，若每次治療所需的抗病毒藥品價格可降至 70 歐元，將可提高國人的支付意願。

但該藥物之實際售價，與民眾願意負擔的金額差距，是否藉由保險或其他方式進行補助、或利用協商方式與藥廠達成協議降低價格等，則是另一個研究的議題。

(十) 波士頓大學（Pomotrelvir）、美國國家過敏和傳染病研究所（NIAID）（Zotatifin）：刻正進行臨床研究中之 COVID-19 抗病毒藥物(初步結果)

波士頓大學：Pomotrelvir（PBI-0451）

1. SARS-CoV-2 之主蛋白酶（main protease, Mpro）為 viral polyprotein

參、心得與建議

我國自 2021 年 3 月起啟動 COVID-19 疫苗接種政策，復於 2022 年 5 月修訂確診定義，並就中重症及死亡高風險族群及早給予新冠抗病毒藥劑(Paxlovid、Molnupiravir)或清冠一號治療，以降低病情惡化之風險。為評估相關防疫措施之成效，藉由疾管署、健保署資料庫之大數據與指揮中心公布之中重症與死亡個案資料，探討不同疫苗組合對不良預後之保護效果，除作為以科學實證為基礎之公共衛生決策外，亦可作為對國人推廣後續追加劑與後續開始次世代疫苗接種計畫之宣導依據。

Omicron 自 2022 年 4 月 10 日侵襲我國，造成一波大規模本土疫情，爰中央流行疫情指揮中心積極推動 COVID-19 疫苗接種計畫以提升覆蓋率、公共場所落實各項 NPIs，以及高風險群及早給予抗病毒藥劑等因應措施，始控制本土疫情持續延燒，故自 2022 年 12 月 1 日起放寬口罩禁令，復於 112 年 3 月 20 日防疫鬆綁新制上路，輕症免隔離。惟疾管署於 2023 年 5 月 16 日發布新聞，指出近期分離出的變異株 Omicron 亞型變異株，包括 XBB、BA.2.75、BA.5、BQ.1，其中 XBB 佔比已有穩定增加趨勢，據 WHO 表示，XBB、BQ.1 及 BA.2.75 等變異株具較佳傳播力及適應力，BA.5 次世代疫苗對變異株尚具保護力。依疾管署統計資料顯示，國內自 3 月 20 日新制實施後，綜合通報趨勢、醫療資源使用情形、口服抗病毒藥物開立數及住宿式機構陽性率等指標研判，全國 COVID-19 疫情近期呈上升趨勢，併發症及死亡個案多具慢性病史及未接種滿 3 劑疫苗，故併發症高風險族群仍建議接種 COVID-19 疫苗與及早用藥，疾管署將持續監測防疫措施鬆綁後對疫情影響及變異株變化。

COVID-19 全球蔓延，造成世界各國爆發多起大規模疫情，疫情高峰期間累計確診數及死亡數逐日增加，即使各國已陸續執行疫苗加強針接種政策，惟現今陸續有國際研究及實例顯示，不分廠牌或種類之疫苗、不同混打方式，於完整接種甚至注射加強針（含第 3 劑、第 4 劑）後仍無法終身免疫，中和抗體效價會逐漸遞減，且對變異株之保護效果均不及原始病毒株。

雖全球藥廠刻正致力於改良現有疫苗、擴大試驗接種對象年齡、研發抗病毒藥物、啟動加強針、次世代疫苗接種計畫等，仍趕不及病毒演化速度，「共存」為人類與病毒的妥協，因此在後疫情時代擬訂妥適之減災策略並建置監測機制，使社會逐步回歸疫情前狀態，應屬各國後疫情時代之政策規劃重點。

本次代表參與 CROI 年會，不只是公共衛生及反轉錄病毒學術界的盛會，也是一個讓世界各地反轉錄病毒相關的專家聚在一起互相交流與學習平台，該年會原以 HIV 為主，惟近三年因 COVID-19 疫情肆虐全球，並經 WHO 列為「國際公共衛生緊急事件（PHEIC）」（後續發生之猴痘亦列為 PHEIC），故主辦單位本次亦將 SARS-CoV-2 及 Monkeypox 納入本次年會討論議題之一。本次年會有不同類別的場次，由各國研究團隊分別就 HIV、SARS-CoV-

2 及 Monkeypox 之預防、治療、監測及推估等最新研究成果進行分享，涵蓋基礎醫學及公共衛生領域等多元新知。

目前因疫苗之接種及抗病毒藥劑之使用，使各國即便確診數居高不下，但多數個案屬輕症，醫療量能尚可維持，惟部分確診康復者會出現長新冠情形，除可能影響個案生活品質，亦可能衍生相關醫療負擔。此外，變異株日新月異，且感染(或透過疫苗接種)不同型別變異株之交叉保護力有限，重複感染並非罕見之事，國際研究指出，部分個案如有重複感染危險因子者，可能在數月內重複感染 Omicron 亞型病毒株兩次(含)以上，但其重複感染之危險因子為何，是否能以個人防護或公衛措施避免；而重複感染後之預後情況及嚴重度是否相較於僅一次感染者有所不同，亟需進一步以科學研究證實。

於海報張貼會場，多國專家學者對於我國真實世界之疫苗保護效力研究結果給予肯定，並對我國建置之完善疫苗接種及傳染病通報資料庫表示讚嘆。其中有學者表示，因全球多數國家，國人普遍都有 COVID-19 感染史，不似台灣曾執行清零政策，故本次研究結果可能是低估疫苗保護效力，建議除了疫苗接種情形外，可再將自然感染納入參數運算。透過本次研習，將我國 COVID-19 疫苗接種政策成果，整理成論文發表的形式與各國先進切磋交流，一起為新冠研究貢獻一份心力，同時可在討論過程中獲得創新的思考觀點及發現自我的盲點，並學習到各種研究設計的巧思及發表時的溝通技巧。

查現行國際對於疫苗保護效力之研究，多以 mRNA 及病毒載體疫苗為主，較缺乏 protein subunit 疫苗之研究，我國自行研發之 protein subunit 疫苗，雖未取得 WHO 許可，然透過本次真實世界 population-based 之資料分析，證明疫苗保護效力與 mRNA 疫苗相當。惟囿於病毒突變快速、各國陸續解除防疫措施，科學證據證實現行疫苗保護效力可能隨時間遞減，恐不足以因應未來變異株的侵襲，次世代疫苗之保護效力為何、若參照流感疫苗採每年接種一次之頻率，是否足夠降低染疫後併發重症與死亡之風險等議題，都是各國未來擬訂 COVID-19 疫苗接種政策時應考量的項目。

肆、附錄

一、參與 CROI 年會現場與美國白宮首席防疫顧問 Anthony Stephen Fauci 討論國際新冠疫情流行趨勢與合影



二、本次出國報告海報

Real-World Effectiveness of mRNA, Subunit, and Vector-based Vaccines Against COVID-19

Authors: Cheng-Yi Lee, Hung-Wei Kuo, Yu-Lun Liu, Jen-Hsiang Chuang, Jih-Haw Chou.

TAIWAN CDC, Ministry of Health and Welfare; COVID-19 Central Epidemic Command Center, TAIWAN.

Session D7- #355

STUDY BACKGROUND

- Limited Covid-19 vaccine effectiveness (VE) studies address the mRNA, adenoviral vector-based, and protein subunit vaccines. The VE against severity and death of mix and match in real-world settings remained unclear.
- BNT162v2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), or AZD1222 (AstraZeneca), and locally MVC-COV1901 (Medigen) were provided under the National Vaccination Program, and mix/match was commonly adopted.
- Taiwan maintained a low circulation of infection until the major BA.2 epidemic began in April 2022; therefore, the VE in this study could be considered as "pure immunity" obtained from vaccines rather than natural infection.

STUDY OBJECTIVES

- To estimate the VE against severe and fatal diseases (death) associated with Covid-19 in this predominantly infection-naïve population.
- To explore VE of mix / match of mRNA, subunit and vector-based vaccines.

MATERIAL & METHODS

- Population-based study, which enrolled 23.9 million people in Taiwan, and the study data period was between Mar 21, 2021, to Sep 30, 2022.

- The effectiveness of mRNA, subunit and vector-based vaccines (and mix/match) against severity and death in real-world settings remained unclear.
- Individuals who received their primary series as AZD1222 might not have adequate protection against Covid-19 severity, even Boosted. (among elderly, VE against severity: 32.1%-54.0%; VE against death: 39.1%-58.0%)
- The population-based results suggested that the protein subunit vaccine (MVC-COV1901) could provide similar protection against severity and death as mRNA vaccines.

VE among elderly (65+) population

Vaccine Series	VE (%)
AZ + AZ + AZ	45.1%
AZ + AZ + Moderna	44.3%
AZ + AZ + BNT	39.1%
AZ + AZ + Medigen	58.0%
Moderna + Moderna + Moderna	93.1%
Moderna + Moderna + BNT	90.3%
Moderna + Moderna + Medigen	92.3%
BNT + BNT + BNT	87.0%
BNT + BNT + Moderna	86.6%
BNT + BNT + Medigen	87.2%
Medigen + Medigen + Medigen	90.9%
Medigen + Medigen + Moderna	78.9%
Medigen + Medigen + BNT	81.7%

Effectiveness of Mix-and-Match vaccines in the real-world	Characteristics	VE against severity		VE against death	
		among All Ages	among Elderly (65+)	among All Ages	among Elderly (65+)
Primary series: AZD1222 (AstraZeneca) - Adenoviral vector-based Covid-19 vaccine					
AZ + AZ + AZ	12,540	65.9% (61.1%-70.8%)	46.2% (41.1%-51.3%)	60.9% (51.9%-69.9%)	45.1% (32.1-57.2%)
AZ + AZ + Moderna	4,652,714	69.8% (66.4%-73.2%)	44.2% (40.1%-48.3%)	61.1% (50.8%-71.5%)	44.6% (41.1%-47.7%)
AZ + AZ + BNT	1,598,320	74.9% (71.4%-78.4%)	32.1% (27.5%-36.7%)	71.0% (62.1%-79.9%)	39.1% (32.1%-46.2%)
AZ + AZ + Medigen	313,506	77.7% (74.9%-80.5%)	54.0% (47.5%-60.5%)	73.7% (68.9%-78.4%)	58.0% (47.8%-68.1%)
Primary series: mRNA-1273 (Moderna, Spikevax): mRNA Covid-19 vaccine					
Moderna + Moderna + Moderna	3,012,619	87.4% (86.1%-88.7%)	90.5% (89.1%-91.9%)	90.0% (89.1%-90.9%)	93.1% (92.1%-94.1%)
Moderna + Moderna + BNT	328,890	86.4% (84.1%-88.7%)	88.1% (86.2%-90.0%)	88.2% (86.1%-90.3%)	90.3% (87.3%-93.3%)
Moderna + Moderna + Medigen	107,957	84.9% (81.1%-88.7%)	89.1% (86.2%-92.0%)	87.7% (81.8%-93.5%)	92.3% (88.2%-96.5%)
Primary series: BNT162v2 (Pfizer-BioNTech, Comirnaty): mRNA Covid-19 vaccine					
BNT + BNT + BNT	1,839,690	95.8% (95.1%-96.5%)	84.3% (83.5%-85.1%)	95.6% (94.9%-96.3%)	87.0% (86.1%-87.9%)
BNT + BNT + Moderna	2,510,303	96.1% (95.5%-96.7%)	81.8% (81.4%-82.2%)	96.2% (95.9%-96.5%)	86.5% (86.0%-87.0%)
BNT + BNT + Medigen	93,493	90.7% (89.1%-92.3%)	74.5% (71.5%-77.5%)	91.9% (87.0%-96.8%)	77.3% (70.1%-84.5%)
Primary series: MVC-COV1901 (Medigen) - Protein subunit Covid-19 vaccine (Locally produced and TFDA approved in Taiwan)					
Medigen + Medigen + Medigen	341,841	91.4% (89.1%-93.7%)	87.0% (83.2%-90.8%)	90.3% (88.6%-92.0%)	86.9% (86.4%-87.4%)
Medigen + Medigen + Moderna	219,562	92.3% (89.7%-94.9%)	82.0% (78.8%-85.2%)	91.1% (88.0%-94.2%)	78.9% (85.8%-92.0%)
Medigen + Medigen + BNT	149,928	96.2% (95.0%-97.5%)	69.0% (65.4%-72.6%)	95.6% (93.2%-98.0%)	81.7% (80.8%-82.6%)

Contact Author: Dr. Cheng-Yi LEE
Associate Researcher, Epidemic Intelligence Center, Taiwan CDC
Head of disease and healthcare burden of Covid-19 in Taiwan
Head of national VE and seroprevalence of SARS-CoV-2 and bas. res.

CYLEE@cdc.gov.tw

Additional information:

- This was a pilot analysis performed by Taiwan CDC. The study was IRB approved and/or registered as a clinical trial research.
- The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments:

- This research was supported by Taiwan Covid-19 Central Epidemic Command Center, directed by former Director Dr. Shih-Chung Chen and successor Deputy Director Dr. Jen-Hsiang Chuang and Minister Dr. Jui-Luan Hsu.
- Specialty thank to suggestions and comments from the special Covid-19 vaccine effectiveness consultant committee led by Prof. Shen-Cherng Chang, National Taiwan University.
- The authors would also appreciate technical assistance from the officers managing the National Immunization Information System, National Infectious Disease Reporting System, and the Data Warehouse, and Ms. Su-Han Kuo and colleagues in CDC for their administrative and studies technical assistance and guidance.

三、現場與各國專家學者進行討論

