

出國報告(出國類別：開會)

赴西班牙瓦倫西亞參加第九屆歐洲
流感學術工作小組流感研討會
The 9th ESWI (European Scientific
Working group on Influenza) Influenza
Conference

服務機關：衛生福利部疾病管制署
姓名職稱：新興傳染病整備組 郭思含技士
派赴國家/地區：西班牙/瓦倫西亞
出國期間：112年9月15日至9月24日
報告日期：112年10月23日

摘要

依據世界衛生組織統計，每年季節性流感在全球造成約 10 億感染病例，其中包括 300 萬至 500 萬名重症個案，以及 29 萬至 65 萬例與呼吸系統相關死亡，流感疫情每年為各國帶來嚴重的疾病負擔；此外，病毒持續變異，若演化出跨物種的適應性及傳播力，則將大幅提高引發大流行的風險。季節性流感是一種疫苗可預防疾病(vaccine-preventable diseases, VPDs)，因此除常規監測、建構疾病預測模型、完善防疫整備體系外，提升高風險群疫苗接種率及新型疫苗研發等，為目前各團隊致力發展的目標。

本次研討會在西班牙瓦倫西亞舉辦，會議主題包括流感、COVID-19 及 RSV，由各國相關部門及研究團隊，就上述呼吸道病毒疾病監測情形、疫苗及抗病毒藥劑最新研發成果、疾病負擔、基礎醫學、大流行整備計畫及 HPAI H5 動物界監測結果等主題進行分享，使與會者能獲知多元領域的國際現況與未來趨勢，作為我國政策擬定、增進流感等呼吸道傳染病防治相關業務推展之參考。另本次亦代表本署發表 1 篇論文海報「From zero influenza in the Covid pandemic, then a surge of severe complicated influenza after reopening in 2023 and its implications: Taiwan's experiences.」。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
一、行程.....	4
二、議程.....	4
三、重要報告摘述.....	5
(一) 世界衛生組織有關因應大流行整備之 PRET 倡議.....	5
(二) Influenza B/Yamagata 病毒漸消失對未來流感疫苗政策之影響.....	6
(三) 疫苗.....	6
(四) 抗病毒藥劑.....	18
(五) 荷蘭地區高病原性禽流感(HPAI)監測情形.....	21
(六) 檢測方法.....	22
(七) 其他.....	23
參、心得與建議.....	25
肆、附錄.....	27
一、議程.....	27
二、本次出國報告海報.....	29
三、研討會照片.....	30
四、參考資料.....	31

壹、目的

本次研討會主題包括流 Inﬂuenza、RSV 及 SARS-CoV-2，涵蓋領域病毒學及病毒株選擇、流行病學、血清監測、以科學為基礎之傳染病流行整備與管理、病毒感染免疫學、急性呼吸道病毒感染症(ARVI)之及時檢驗與實驗室診斷及管理措施、病毒與宿主因子對致病機轉之影響、高風險群與醫療人員之疫苗接種實務經驗、藥物/非藥物之介入策略、預測模型之建構及其限制、疾病負擔、未來疫苗接種策略、Long COVID 與其他 ARVI 之長期影響、抗病毒藥劑及免疫療法、人畜共通傳染病之威脅、ARVI 之風險評估與風險溝通、確保疫苗與藥物取得之公平性與可及性等議題。

參加本次研討會可瞭解流感等全球重要呼吸道傳染病之最新疫情訊息、疫苗發展與接種建議、流感疫情及疫苗覆蓋率監測、大流行整備、風險評估/溝禿通等資訊，有助提升我國流感疫苗接種政策成效，以及使流感大流行疫苗及抗病毒藥劑之整備更趨完備。

貳、過程

一、行程

本次第 9 屆 ESWI 研討會為期 4 天，形式包括共同講題(Plenary session)、專題研討(Satellite symposia)、贊助商專題研討(Sponsor satellite symposia)、研究摘要發表(Abstract oral sessions)及海報展示(Poster Exhibition)等部分，邀集來自各國呼吸道傳染病(包括：Inﬂuenza、RSV、SARS-CoV-2)防治領域之專家學者、政府衛生機關、研究機構、國際聯盟夥伴、疫苗廠等單位，一同參與實體及線上會議討論。此外，ESWI 秉持促進科學與衛生政策間知識與實踐之交流，針對公共衛生官員規劃 Science Policy Interface (SPI)，由各專題領域之頂尖專家引導討論，並由傑出的公共衛生專業人士進行見解與經驗分享。據主辦單位統計，本次研討會逾 1,000 名來自各領域專業人士共襄盛舉，共開設 45 個研討專題，會議地點位於西班牙瓦倫西亞會議中心(Valencia Conference Centre, Av. de les Corts Valencianes 60. 46015 Valencia, Spain)，研討會位於會議中心 1 樓演講廳(Plenary Hall、Auditorium 2、3)，海報展示位於 1、2 樓多功能展示廳。

二、議程

- (一) 依據 ESWI(European Scientific Working group on Inﬂuenza)最新官網資訊顯示，該組織成立於 1992 年，旨在減輕流感及其他急性呼吸道病毒對歐洲的影響。ESWI 核心成員係由 12 位不同學科之頂尖學者組成，包括病毒學、免疫學、微生物學、流行病學、數理推估模型、兒童及家庭學等，並

與政府公共衛生部門、醫療專業人員及高風險群等組織密切合作。此外，ESWI 亦提供新銳科學家(early career scientist)及中低收入國家(LIMC)資金援助，支持其發展呼吸道傳染病之研究。ESWI 之共同目標是透過跨學科研究與強化利害關係人間之溝通，以減少由呼吸道病毒(如 Influenza、RSV、COVID-19)造成流行病或大流行之衝擊。

(二) 2023 年 9 月 17 日-9 月 20 日會議議程詳見附錄。

三、重要報告摘述

(一) 世界衛生組織有關因應大流行整備之 Preparedness and Resilience to Emerging Threats(PRET)倡議(World Health Organization HQ, Geneva, Switzerland Dr. Isabel Bergeri)

WHO 總幹事鼓勵各國延續 COVID-19 大流行期間在國家能力方面取得的進展，並通過加強呼吸道病原體整備計畫來為未來做好準備。「因應新興威脅之整備及韌性(Preparedness and Resilience to Emerging Threats , PRET)」倡議是一個以風險為基礎(hazard-based)的方法，該倡議以傳播方式來組織及管理病原體，以更有針對性和有效性的因應傳染病的發生，並為未來大流行規劃提供指引。

PRET 的核心內容包括多個模塊(module)，第 1 個模塊專注於關鍵主題(key themes)、規劃考慮因素(planning considerations)和行動方案(actions)，以指導利害關係人加強呼吸道病原體大流行整備。Dr. Isabel Bergeri 說明，WHO 及其合作夥伴已開發技術指導及操作工具，以協助各國強化執行呼吸道病原體大流行整備計畫之國家能力。

WHO 及其合作夥伴已建立一個線上資源包(resource pack)，涵蓋一系列關鍵技術文件和一個全球同行學習網絡，以協助各國提升相關領域之國家能力。資源包括一個呼吸道病原體大流行檢查表，用於自我評估國家能力、潛能及整備計畫，有助識別計畫缺口及需優先處理項目，以及一個模擬演習套件(Simulation Exercise package)，用於測試及改善計畫。此外，PRET 內的多重監控框架(Mosaic Framework)是用於監控呼吸道病毒(具有流行和大流行潛力)之主要工具，為各國制訂關鍵監測組成部分及策略提供指引，以檢測與監測 influenza、SARS-CoV-2 或其他可能造成流行(epidemics)/大流行(pandemic)的呼吸道病毒。

PRET 不僅僅是一個理論框架，同時也強調實踐操作。自 2023 年 4 月 26 日發布 PRET 的行動呼籲以來，五個 WHO 區域已經進行區域或國家工作坊，主要集中在審查及修訂國家大流行整備計畫，確定優先領域與行動，並進行多部門協調之模擬演習。Dr. Isabel Bergeri 表示，WHO 與各方夥伴緊密合作，制訂藍圖(roadmap)、監控與評估(evaluate)框架以確定全球願景，並

評斷(assess)各國加強呼吸道病原體大流行整備策略之進展。

綜上，PRET 及其附帶的技術資源有助提高大流行病整備工作之效率與一致性，同時鼓勵各國及利害關係人更新大流行計畫，並加強整備與應變之專業能力，以因應未來可能出現的健康危機。

(二) Influenza B/Yamagata 病毒漸消失(gone extinct)對未來流感疫苗政策之影響 (World Health Organization, Switzerland Dr. Wenqing Zhang) :

Dr. Wenqing Zhang 表示，近年 WHO 合約實驗室及主要國家實驗室檢測結果發現，Influenza B/Yamagata 有逐年減少的趨勢，這可能會影響 WHO 未來在流感疫苗及流感防治政策之建議。University of Hong Kong, Hong Kong S.A.R. Dr. Ben Cowling 評論，雖 WHO 監測結果似乎顯示 Influenza B/Yamagata 逐漸消失，但仍無法排除是否是因採檢數量不足或是病毒於社區中隱藏(hidden)所影響，故不宜太快下定論，建議各國仍應落實及加強社區監測，避免病毒反撲。

(三) 疫苗 :

1. Influenza vaccine :

- (1) 評估族群對流行中流感病毒免疫力之變動趨勢，較可掌握族群對新興病毒株之感受性，並有助於未來疫苗株之選擇(Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention, USA Dr. Min Levine) :

Dr. Min Levine 說明，人類一生會經歷很多次的流感病毒暴露與季節性流感疫苗接種，在族群中產生複雜且動態的免疫狀態，因而可能影響人體對流感疫苗的免疫反應或驅動病毒的演化。於此篇研究中，研究團隊透過跨流感季度、多時間點之監測方式，評估該國對於新興流感變異株之群體免疫情形。

該研究共約納入 1,500 名個案，來自美國 10 個具族群代表性之地理區域，共分為 9 個年齡組(0-4 歲、5-10 歲、10-20 歲、20-30 歲、30-40 歲、40-50 歲、50-60 歲、60-70 歲及 70 歲以上)，以 longitudinal 及 cross-sectional 方法、每年 2 次血清採集頻率自 2021 年 11 月起執行，共計 2 波採檢[第 1 波：2021 年 11 月至 2022 年 3 月(流感季)；第 2 波：2022 年 5 月至 8 月(後流感季)；其中 44%個案 2 次均提供血清樣本]，並記錄收案對象疫苗接種及感染狀態。血清樣本後續以 hemagglutination inhibition (HI)及 microneutralization (MN) assays 方法進行 A 型流感[A(H3N2)、A(H1N1)]及 B 型流感，包括疫苗株及新興變異株之分析。

研究結果顯示，在 0-4 歲年齡組之 A(H1N1)pdm09 及 A(H3N2)之抗

體水平最低，並隨年齡增加至 11-20 歲年齡組為高峰，反映病毒於此年齡組中累積暴露情形。抗體在某些成人及年長者中亦呈現低水平狀態，可能是因為出生世代影響。參與者於 2021/22 若有接種流感疫苗，對於疫苗株與未接種之新興病毒株，均有較高的抗體水平，顯示出疫苗接種的重要。群體免疫自流感季至後流感季逐漸消退，在 2022/23 流感季前採集之第 2 波血清檢體結果顯示，即使前一流感季度有接種流感疫苗之人群，對於新興 A(H1N1)pdm09 5a.2a 及 A(H3N2) 3C.2a1b.2a.2 病毒株之免疫力亦低、成人與年長者之對病毒感受性增加，故仍需接種更新之流感疫苗。

群體免疫力與對流感變異株之感受性為一動態過程，可能因個案年齡、疫苗接種和感染狀況而異。因此評估族群對流行中流感病毒免疫力之變動趨勢，較可掌握族群對新興病毒株之感受性，並有助於未來疫苗株之選擇。

(2) 各國對於高劑量流感疫苗之接種建議(ESWI Board member, National Research Council of Italy, Italy Dr. Stefania Maggi)：

- A. 加拿大 (NACI, 2023)：NACI 對於 2023/24 年度流感季流感疫苗接種建議，以個人層面，65 歲以上族群使用高劑量流感疫苗，較標準劑量疫苗對 A(H3N2)有更好的保護效果；公共層面，NACI 建議接種計畫可使用任何已核准的流感疫苗，因先前評估結果指出，尚未有足夠證據能顯示高劑量流感疫苗較具成本效益，目前刻正更新評估。
- B. ECDC (2020)：高劑量流感疫苗在預防實驗室確認之流感及其他相關的健康結果方面可能效果更佳。
- C. 德國 (STIKO, 2021、2023)：相對療效/有效性和安全性的證據顯示，高劑量流感疫苗優於其他三種增強疫苗；高劑量流感疫苗在對抗實驗室確認之流感方面表現出顯著的優越性，但在未經實驗室確認之成效方面，則未表現出這種優越性；STIKO 對於 2022/23 年度流感季流感疫苗接種建議，60 歲以上族群，建議優先使用高劑量四價不活化流感疫苗。
- D. USCDC (ACIP, 2023)：ACIP 對於 2023/24 年度流感季流感疫苗接種建議，65 歲以上族群應優先接種以下任一種高劑量或含佐劑之流感疫苗：四價高劑量不活化流感疫苗(quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine, HD-IIV4)、四價重組流感疫苗(quadrivalent recombinant influenza vaccine, RIV4)或四價含佐劑之不活化流感疫苗(quadrivalent adjuvanted inactivated influenza vaccine, aIIV4)。

E. 澳洲 (NCIRS、ATAGI, 2022)：對於 65 歲以上族群，高劑量不活化流感疫苗(HD-IIV)與標準劑量不活化流感疫苗(SD-IIV)相比，以 GRADE 系統評價為「中等(Moderate)」；而 MF59 佐劑型流感疫苗與標準劑量不活化流感疫苗(SD-IIV)相比，GRADE 系統評價為「低(Low)」；ATAGI 對於 2023 年度流感季流感疫苗接種建議，65 歲或以上族群優先接種高劑量不活化流感疫苗(HD-IIV)或佐劑型流感疫苗，而非標準劑量不活化流感疫苗(SD-IIV)，另目前尚無證據可資建議高劑量或佐劑型流感疫苗，何者對 65 歲以上族群較佳。

(3) 流感疫苗接種率：

A. 影響民眾流感疫苗接種意願之可能因素(Chu Besançon, France Dr. Fiona Ecartot)

a. 民眾對於政府就疫苗的不確定性訊息進行坦誠、透明的溝通，可能不太會影響接種意願，但若政府採用強制接種政策，反而可能引起民眾的反感或疑慮，從而降低接種意願。這強調溝通策略及政策制定在公共衛生領域的重要性，以及如何影響民眾的行為與態度。

b. 民眾疫苗接種意願受到多元因素影響，包括：

I. 系統性相關因素(system-related factors)：建議(基於科學和醫學證據提供的醫療建議)、報酬制度(給予醫療服務提供者費用回報)、供應鏈(確保藥物、醫療器材及其他必要物資的穩定供應)、勞動力(受過良好培訓之醫療及衛生領域的所有專業人員)、基礎設施(支持衛生服務提供的物理及組織結構，如醫院、診所等)

II. 醫療提供者相關因素(provider-related factors)：醫療提供者的知能(醫療提供者在醫學及病人照護上的知識和理解)、推薦及提供疫苗(醫療提供者不僅建議接種疫苗，還確保其可用性)、病人信任(病人對醫療提供者的信任)、提供照護(確保所有人都能獲得必要的醫療照護)

III. 民眾相關因素(patient-related factors)：健康素養(個體能夠獲得、理解和使用健康資訊的能力，從而做出適當的健康決策)、風險認知(個體對某種風險的評估和認知)、冒險傾向(個體冒險的意願或傾向)、接種疫苗的意圖(個體接受疫苗接種的意願或決心)、認知的態度及規範(個體對社會規範和他人態度的認知)、認知的控制/選擇(個體認為他們對某種行為或情境有多少控制或選擇權)、對醫

療提供者/系統的信任(為病人接受和遵從醫療建議的關鍵因素)。

B. 流感疫苗接種率監測的重要性(ESWI Board Member, Royal College of General Practitioners, United Kingdom Dr. George Kassianos)

a. 英國疫苗國家政策係由 Joint Committee on Vaccinations & Immunisations(JCVI)彙整英國衛生部收集之疫苗覆蓋率、臨床試驗結果、安全性及有效性監測報告、疾病及血清學監測結果、數學模型，以及經濟學分析、法律規定、疫苗品質及科學文獻等資料，擬具建議方案後提報首長參考。

b. 初級醫療體系對流感疫苗接種率監測的必要性：

I. NHS 基層醫療機構之藥師，可為符合公費接種資格的成人提供流感疫苗接種服務，並需於 2 日內通知 GP 回報(National GP IT system)接種情形，以利主管機關獲得較準確的接種率。

II. 依據 NHS 機構及 GP 回報 2022/23 年度(至 2022 年 2 月 28 日)流感季各類對象流感疫苗接種率分別為：65 歲以上年長者 79.9%、6 個月以上至 64 歲(不含孕婦)具 Clinical risk 者 49.1%、孕婦 35.0%、第一線醫療人員 49.4%、4 歲至 16 歲兒童約 50%。(備註：Clinical risk 依據 Green Book 所列，包括慢性呼吸道疾病、慢性心血管疾病、慢性腎病、慢性肝病、慢性神經性疾病、糖尿病及腎上腺皮質功能不全、免疫力低下、無脾臟或脾臟功能障礙、病態性肥胖(BMI \geq 40 kg/m²)等)

III. 2022/23 年度流感季之流感疫苗，對於實驗室確認病例之 aVE 按年齡組分 2 歲至 7 歲 65%、18-64 歲 32%、65 歲以上 28%。

IV. Royal College of General Practitioners(RCGP)是由 GP 組成的專業團體，與英國衛生部有密切合作，其研究與監測中心每週提供各年齡層的類流感就診率、呼吸道檢體病毒(流感、COVID-19、RSV 等)檢驗結果及陽性比例、流感及 COVID-19 發生率等資訊。

c. 次級醫療監測：於 2020 年建置 Severe Acute Respiratory Infection (SARI) Watch surveillance system，由 acute NHS trusts 每週提交彙整之急診數據，可監測實驗室確認之流感、COVID-19 或 RSV 相關之住院或重症加護情形。

- d. 基層醫療體系需要數據以持續提高疫苗接種率(如催注)，而公共衛生部門需要監測疾病及疫苗接種率；公布流感疫苗接種率可引起公眾討論，並激發基層醫療體系對於更高流感疫苗接種率的良性競爭。
- C. 提高弱勢群體之疫苗接種率的最佳實踐-歐洲經驗(Vaccine Safety Initiative, Germany Dr. Barbara Rath)
- Dr. Barbara Rath 講述，歐洲目前有透過 ImmuHubs Project 做為提高疫苗接種率之策略：
- a. ImmuHubs Project 係由德國的科學智庫及非營利研究機構 Vaccine Safety Initiative(VIVI)協調，並由 8 個歐洲國家(德國、比利時、芬蘭、波蘭、葡萄牙、塞爾維亞、希臘、賽普勒斯)的 9 家機構組成之合作聯盟，成員來自學術界與非營利部門，以及公共衛生、專業協會、公民及病友代表。目的在透過增加弱勢、孤立及難以接觸人群的疫苗接種率，來減少疫苗可預防疾病(VPDs)之傳播。
 - b. 核心目標：專家學者/團體/機構與一般民眾建立積極的夥伴關係，以改善弱勢、孤立和難以接觸的人群疫苗接種途徑；創建創新的免疫接種行動，增加跨邊界、跨代和不同人群的疫苗接種率；為歐盟公民之疫苗保護開發持續性的解決方案。
 - c. 技術性平台(ViVIapp)：
 - I. SymptomSurvey Chatbot：目的在教育醫療人員，當兒童、成人及年長者出現 COVID-19 或類流感症狀時需如何辦理，包括：識別哪些症狀是重要的、改善情形如何、以病人角度而言何種程度為康復等。
 - II. VaccApp Chatbot：目的在為父母或照護者賦能(empower)，使其在疫苗接種方面成為積極的合作夥伴。透過方便且能查覽自己及眷屬之疫苗接種紀錄之友善設計，吸引一般民眾使用，可讓民眾清楚瞭解個人健康保護水平，並追蹤疫苗接種情形。若民眾有問題想進一步諮詢，該 APP 會保存一系列問題，就診時可提供醫師查閱。
 - III. HealthSurvey Chatbot：協助個案追蹤其整體健康狀況，使用者可以安全、匿名地報告健康需求。
 - IV. ScoreApp：使醫療人員能快速對流感/RSV/COVID-19 之疾病嚴重性進行評分。有助促進照護品質、疫苗保護效益監測、大流行整備、抗生素管理及提高臨床試驗數據

之準確性和互通性。

V. OmaOlo：芬蘭語之「我的健康」。此 App 為芬蘭公共衛生機關 (THL) 開發之一款手機應用程式，目的在加強 COVID-19 大流行期間之監測及接觸者管理，協助追蹤居家患者症狀，評估是否需要就醫接受治療，以及附近有哪些資源可利用。當 OmaOlo 與 ViVI ScoreApp 結合時，使用者將能提供有關 COVID/流感疾病之嚴重性及其對個人體驗之反饋，這可能有助增進後續健康行為。此 App 可加強對疾病之監控及管理，並提供民眾一個便利的平台，以利瞭解民眾健康狀況及獲得所需醫療資源，另可同時收集民眾回饋建議，用以改善未來公共衛生策略及其疫苗接種行為。

d. 有鑑於健康素養(Health Literacy)低落與不健康狀態、住院情形、低疫苗接種率及較短的平均餘命相關、且部分高風險群可能語言障礙、學習障礙或失智情形，EPA 將發布一份白皮書，其中包含 ImmuHub 對於提高健康素養之相關建議，並透過多元傳播媒體宣導，以期提高疫苗接種率。

e. 預期效益：於童年及整個生命週期(life-course)之疫苗接種率增加 10%；對免疫狀態(immunisation status)認知準確度超過 75%；對疫苗需求正確理解比例達到 80%；規劃向衛生專業人員進行諮詢比例增加 20%；家庭中不同世代成員間之疫苗議題交流比例增加 20%。

(4) 近期流感疫苗發展：

一、以細菌成分為佐劑之鼻腔型流感疫苗(FluGEM)(Centre for Human Drug Research, the Netherlands Dr. Johan L. Van Der Plas)：

Dr. Johan L. Van Der Plas 分享，鼻腔型疫苗具有許多優點，如在病毒自鼻腔進入時可同時引發全身免疫與粘膜免疫。使用新型佐劑固然可提高目前鼻腔型疫苗的免疫原性，但安全性尚不足。因此從 *Lactococcus lactis* 中提取之成分(Bacterium-like particles, BLP)有機會作為鼻腔型疫苗之佐劑。先前的臨床前研究已證實該成分具有安全及免疫增強特性，本次第一期臨床研究以革蘭氏陽性基質顆粒(FluGEM®)作為鼻腔型季節性流感疫苗之佐劑，並探討其安全性、反應原性(Reactogenicity；即抗原可與免疫反應物質如：抗體、活化之 T/B 淋巴細胞發生特異性結合之能力，亦稱抗原性(antigenicity)及免疫原性(Immunogenicity；即抗原能誘發個體產生特異性免疫反應)。

臨床試驗結果顯示，在 18-49 歲的健康成人志願者中，FluGEM® 的鼻腔型疫苗接種是安全且副作用是可接受的；劑量部分，在 1.25 mg 與 2.5mg 劑量中觀察到較 5mg 有更高的免疫原性，推測劑量反應可能為非線性關係，後續尚需要更多研究來進一步釐清 BLP 作為鼻腔型疫苗佐劑的可行性，特別是在年長者等高風險族群。

二、mRNA 疫苗：

- a. 廣效型流感 mRNA 疫苗加強 T cell 免疫反應，並減少雪貂之人畜共通流感病毒疾病 (Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and Environment, the Netherlands Dr. Jørgen de Jonge)：

Dr. Jørgen de Jonge 說明，廣效型流感疫苗具有對抗持續演化及新興流感變異株之潛力，T cell 可能為此類疫苗之重要標的，因 T cell 可透過識別流感病毒之保守位點(epitopes)，清除受感染細胞以阻止病毒複製。

該研究設計一款新型 T cell-inducing nucleoside-modified mRNA 疫苗，可編碼出 A(H1N1)病毒之保守區域，包括 nucleoprotein (NP), matrix protein 1 (M1)及 polymerase basic protein 1 (PB1)。為模擬 mRNA 疫苗於人體作用情形，該研究將 mRNA 疫苗接種於未感染流感病毒雪貂(模擬幼兒)之 prime-boost，以及曾感染流感病毒之雪貂(模擬成人)之加強劑(booster)，後續經鼻腔感染致命劑量之 H7N9。

研究結果顯示，該 mRNA 疫苗可誘發及強化血液循環、骨髓及呼吸道中之 broadly-reactive T cells。加強劑在曾感染流感病毒之雪貂中，加強個體對具有潛在大流行性 H7N9 產生異亞型感染(heterosubtypic infection)之保護力。該研究發現，可編碼出流感病毒內部蛋白之 mRNA 疫苗，能誘導生成對流感病毒具廣泛保護性之 T cell 免疫反應，可做為未來疫苗發展之新策略。

- b. mRNA-based 季節性流感疫苗於成人之安全性及免疫原性(包括 HA 及 NA 抗原)(Moderna Inc., Cambridge, MA, USA Dr. Jintanat Ananworanich)：

雖然可用疫苗預防季節性流感，但流感疫情仍造成全球巨大的公共衛生負擔。目前可用之季節性流感疫苗係以雞胚胎蛋、細胞培養或重組蛋白技術製造，誘發個體產生對病毒 HA 抗原之免疫反應。mRNA 技術有機會解決當前流感疫苗的侷限性，包括以 NA 抗原作為誘發個體免疫之標的。該研究首次發現 2 種

mRNA-based 季節性流感疫苗(mRNA-1020、mRNA-1030)，可同時涵括 4 種流感病毒株之 HA 與 NA 抗原。

在第 1/2 期臨床試驗中(隨機、觀察者單盲、多中心、劑量範圍研究)，將 18 至 75 歲之健康成人依年齡分層隨機分配，接種單劑 mRNA-1020 或 mRNA-1030 不同劑量之疫苗，並以 mRNA-1010(僅 HA 抗原，四價 mRNA-based 疫苗)及核准之重組蛋白四價疫苗(僅 HA 抗原)為活性對照組(active comparator)；於接種後 7 天內、28 天內觀察疫苗不良事件，以確認疫苗安全性與反應原性；透過 hemagglutination inhibition assays 及 neuraminidase inhibition assays 檢測接種 28 天後，檢測 vaccine-matched A 型流感與 B 型流感病毒株之體液免疫原性。本次先予呈現第 29 天之安全性及免疫原性試驗期間分析結果。

結果顯示，mRNA-1020 與 mRNA-1030 耐受性良好，與 mRNA-1010(僅 HA 抗原，四價 mRNA-based 疫苗)表現出相似的反應原性特徵、而高於活性對照組；研究期間未觀察到與疫苗接種相關的嚴重、死亡或導致停藥之不良事件；mRNA-1020 及 mRNA-1030 在第 29 天誘發之抗體效價與 mRNA-1010、活性對照組相當。此外，mRNA-1020 及 mRNA-1030 在所有測試劑量，均可誘發針對 NA 抗原之功能性抗體，且對所有 NA 亞型抗原具有劑量反應。

該研究首次介紹同時針對流感病毒 HA 及 NA 抗原之八價 mRNA 流感疫苗。試驗期間分析結果，顯示 mRNA-1020 及 mRNA-1030 引發的 HA 特異性免疫反應與只含 HA 之疫苗相似，同時還能引發 NA 特異性免疫反應，且不會引發超出只含 HA 之 mRNA-based 疫苗額外之反應原性/不良反應，這為 mRNA 疫苗在季節性流感預防上提供新的研究方向。

三、重組 HA 蛋白疫苗(Cleveland clinic, USA Dr. James Allen)：

目前流感疫苗通常是由 wild-type(WT)流感病毒衍生的成分製成，該些疫苗能有效引發 strain-specific 免疫反應，但在抗原漂移(antigen drift)頻繁的季節容易出現不匹配的情形。由於病毒監測和定序科技的進步，現今可使用電腦演算優化廣泛反應抗原(Computationally optimized broadly reactive antigen, COBRA)；以此方法設計出的疫苗蛋白，可引發針對多種病毒株之廣泛交叉反應及交叉中和抗體反應)設計方法生產的重組 HA 蛋白來改善流感疫苗效果，以增強疫苗之免疫原性。

該研究為利用曾感染過 H1N1 及 H3N2 而擁有特異性免疫反應

之雪貂，以肌肉內注射雙價(含 H1、H3 抗原)重組 HA 蛋白，並將該些疫苗抗原與一種名為 R-DOTAP 之陽離子脂質奈米粒佐劑混合，可促進 CD4+及 CD8+ T cell 反應。

接種 2 週後發現，接種含有 R-DOTAP 佐劑之 COBRA 雙價重組 HA 蛋白疫苗的雪貂，對過去 10 年內分離之多種 H1N1 及 H3N2 病毒株產生保護性抗體。當雪貂暴露於 A/Brisbane/02/2018 H1N1(WHO 建議之 2020/21 南半球疫苗株)病毒後，所有接種 COBRA 雙價重組 HA 蛋白疫苗的雪貂雖體重有些微減少但均存活，且在感染後第 3 天其鼻腔沖洗液中均未檢測到流感病毒。

整體而言，該研究結果表明，COBRA 雙價重組 HA 蛋白疫苗可引發跨流感季之保護性抗體反應，從而降低每年更新疫苗的需求，同時可增強對近期流行病毒株之免疫反應。

2. SARS-CoV-2 vaccine :

- (1) 次世代單劑量黏膜 COVID-19 疫苗之研發(McMaster University, Canada Dr. Michael D'Agostino) :

目前對於新冠疫苗之研發，常以多價或黏膜給予途徑之疫苗設計，期可增強 SARS-CoV-2 疫苗的保護範圍。研究團隊設計一種經黏膜給予之次世代三價黑猩猩腺病毒(ChAd)載體疫苗(Tri.ChAd)，除原始 SARS-CoV-2 spike protein 外，尚包括兩個保守的病毒抗原區段。此類設計的目的為擴大疫苗免疫反應，不僅針對 SARS-CoV-2 的 spike protein，還針對其他的病毒抗原。藉由使用三價設計，該疫苗可以提供更廣泛的保護，特別是在病毒變異或出現新的病毒株時。此外，經黏膜給予，此類疫苗能更直接地在呼吸道產生免疫反應，從而提供更強的保護力以對抗進入人體的病毒。

- (2) 海報(278)-澳洲及紐西蘭 50-80 歲成人及年長者中 COVID-19 + Influenza 組合疫苗(COVID-Influenza Combination, CIC)之安全性及免疫原性試驗(Novavax, Inc. USA Dr. Vivek Shinde)

為預測未來對 SARS-CoV-2 和流感病毒進行每年季節性免疫接種的需求，Novavax 公司開發一種 COVID-流感組合疫苗(COVID-Influenza Combination, CIC)，成分包括重組 SARS-CoV-2 spike protein(rS)、四價流感 HA protein 奈米粒子(qNIV)及 Matrix-MTM 佐劑。rS/Matrix-M(NVX-CoV2373)先前已證明對 COVID-19 有效，而 qNIV/Matrix-M 則是已證明能誘發廣泛交叉反應之血凝抑制(HAI)抗體產生。在之前的第 1/2 期臨床試驗中，CIC 疫苗顯示出良好耐受性及免疫原性，各種劑量組合達到的免疫反應與單獨之 qNIV(流

感)及 rS(COVID-19)疫苗相當，本次呈現第 2 期 CIC 疫苗劑量確認試驗(dose-confirmation trial)之初步結果。

該研究共計納入 1,579 名 50-80 歲澳洲及紐西蘭之受試者，個案隨機平均分配為 20 組(包括：實驗組為 11 組不同劑量/成分之 CIC 疫苗、3 組含 Matrix-M 佐劑不同 HA 劑量之 qNIV 疫苗、4 組含 Matrix-M 佐劑不同 rS 劑量之疫苗；對照組為 1 組 Fluzone-HD 疫苗®或 1 組 Flud®疫苗)，每名受試者各接受 1 劑肌肉注射疫苗。復於接種前(第 0 天)後(第 21 天)評估免疫原性，包括 anti-spike protein IgG 及 SARS-CoV-2 中和抗體(疫苗株同源及異源株)及 wild-type 流感 HAI 抗體反應(疫苗同源株)。於接種後 7 天內評估各組疫苗反應原性，並於接種後第 21 天進行安全性評估。

研究結果顯示，所有 CIC 疫苗組合均具良好耐受性，引起之局部和全身不良事件為輕度至中度，出現頻率與 Flud、Fluzone HD 疫苗相當。所有組別之嚴重不良事件均少見，且均未被判定與疫苗有關。儘管 rS 與 HA 抗原間存在一些干擾，但部分 CIC 疫苗組合(如：HA-30ug/rS-25ug/Matrix-75ug、HA-60ug/rS-35ug/Matrix-75ug)達到與單獨 rS(NVX-CoV2373)疫苗相當之 SARS-CoV-2 anti-spike protein IgG、與 Flud/Fluzone-HD 疫苗相當之 HAI 抗體反應。整體而言，CIC 疫苗與 Fluzone-HD 和 Flud 具相當之反應原性及安全性，部分成分組合可達與單獨 COVID-19、流感、Fluzone-HD 及 Flud 疫苗相當之免疫原性。

3. RSV vaccine :

(1) 歐盟近年 RSV 防治措施(European Centre for Disease Prevention and Control, Sweden Dr. Eva Broberg) :

A. RSV 每年疾病負擔 :

- a. 全球：未滿 6 個月-660 萬人急性下呼吸道感染(ALRI)、140 萬人住院、1.3 萬人院內死亡，28 人中有 1 人死於 RSV；未滿 5 歲-3300 萬人 ALRI、360 萬人 RSV-ALRI 住院、1.5 萬人院內死亡，50 人中有 1 人死於 RSV；65 歲以上-150 萬人感染、21.4 萬人住院、3300 人院內死亡。
- b. 歐洲(未滿 6 個月者)：所有感染者中有 10%下呼吸道感染、1-2%住院、0.1%ICU，罹病後長期影響包括喘息(wheezing)、氣喘(asthma)。

B. ECDC 分別於 2015 年、2016 年、2017 年舉辦歐洲 RSV 疾病負擔及監測之專家會議，重點如下：

- a. 年輕族群中與 RSV 感染相關之負擔及全球病毒流行之流行病學模式在過去一直被忽視。
 - b. ILI 監控系統中的病例定義不適合 RSV 監控。
 - c. 探討資料連結之可用性(如住院資料)。
 - d. 在會議的基礎上，起草病例定義、訂定監督目標及實施計畫。
- C. ECDC 於 2017 年辦理專家諮詢論壇，摘要如下：
- a. 為實現具體的公共衛生目標，需要加強 RSV 監測。
 - b. RSV 監控目標及 6 個監控選項包括：使用現有的 ILI/ARI 監控系統；加強現有的 ARI 監控系統；使用醫院流感監測系統；使用重症監護病房(ICU)流感監測系統；建立新的加強型哨兵(sentinel)兒科醫院監控網路；接受及回報全國實驗室個案通報資訊。
 - c. 強化現有的 ARI 監控系統、建立哨兵醫院監控網路，以及善用全國實驗室通報資訊。
- D. RSV 監測目的：評估 RV 疫苗接種計畫的影響；透過標準化監測系統界定 RSV 流行季節，並監測 RSV 檢測結果變動趨勢；追蹤兩種 RSV 型別的盛行率及流行病毒株之遺傳多樣性；支持就不同年齡及目標群體 RSV 感染症之疾病負擔推估相關研究；有助瞭解 RSV 造成呼吸道疾病之機轉，以及如何透過疫苗介入方式改變。
- E. 2023 年起將 RSV 納入呼吸道疾病監測的一部分：使用 ARI 和 SARI 病例定義加強疾病症狀監測；可同時檢測多種病原體；加強對大流行之整備；將早期對 Influenza、SARS-CoV-2 及 RSV 上傳資料彙整為單一的每週呼吸道感染監測公告；刻正制訂相關規範；刻正諮詢及考慮 PROMISE 監測資料之收集與公告。
- F. 是否將 RSV 列為法定傳染病(notifiable disease)：
- a. 專家小組於 2022 年 9 月支持將 RSV 納入歐盟疾病監測範圍。
 - b. 歐盟於 2023 年 4 月收到基於 ARI 及 SARI 之病例定義提案，後續將由委員會決議是否將 RSV 列為法定傳染病。
- G. 歐洲藥品管理局(EMA)核准之 RSV 免疫製劑產品：
- a. 2022 年 10 月 31 日核准新生兒及嬰兒之預防性單株抗體(mAbs)藥劑 Beyfortus(nirsevimab)。

- b. 2023 年 6 月 6 日核准年長者疫苗(Arexvy(重組型佐劑疫苗))。
- c. 2023 年 8 月 23 日核准 6 個月以下及 60 歲以上年長者疫苗 (Abrysvo(雙價重組型疫苗))。
(備註：美國 FDA 已批准 2 款 RSV 疫苗，可用於預防 60 歲以上年長者、孕婦因 RSV 導致下呼吸道疾病：Abrysvo、Arexvy)

H. 結論：

- a. 流感監測系統為 RSV 之監測提供基礎。
 - b. RSV 監測已進行多年，但由於新的免疫製劑產品推陳出新，以及對 RSV 疾病負擔有更深入瞭解，現在已然成為一個焦點領域。
 - c. 全球及歐洲未滿 5 歲兒童之 RSV 具有高疾病負擔，但歐洲仍需取得更多的疾病負擔估計，特別是對於年長族群。
 - d. RSV 可能在不久的將來成為 EU(歐盟)/EEA(歐洲經濟區)地區之通報疾病。
 - e. 合作項目及協力網絡，對於制定共同的病例定義、持續疾病監測及填補數據(如疾病負擔)缺口至關重要。
- (2) mRNA-based 之 RSV 疫苗於年長者之安全性及免疫原性-第 1 期臨床試驗(Moderna Inc., Cambridge, MA, USA Dr. Sonia K. Stoszek)：

有鑑於 RSV 是導致年長者呼吸道疾病主要原因之一，故 Moderna 公司基於 mRNA 研發基礎上，近期研發一種 mRNA-based 之 RSV 疫苗(mRNA-1345；編碼 RSV 糖蛋白 PreF)。

該研究為第 1 階段臨床試驗(隨機、觀察者單盲、placebo-controlled、劑量範圍研究)，評估美國 65-79 歲年長者接種 mRNA-1345 之安全性、反應原性及免疫原性。受試者隨機接種 1 劑不同劑量之 mRNA-1345 或安慰劑，並在 12 個月後接受相匹配之加強劑或安慰劑，整體研究持續 13 個月(接種第 1 劑後追蹤 12 個月、接種加強劑後追蹤 1 個月)。

298 名受試者隨機接種第 1 劑，其中 247 名受試者於接種第 1 劑後 12 個月再接受加強劑。結果顯示，接種後的 RSV-A 及 RSV-B 中和抗體(nAb)濃度，以及 PreF 結合抗體(PreF-bAb)濃度於 12 個月追蹤期內均維持在 baseline (第 1 天)之上，並在接種加強劑後增加。整體而言，mRNA-1345 在年長者之耐受性良好並具安全性，且可引發足夠之抗體反應。

(四) 抗病毒藥劑：

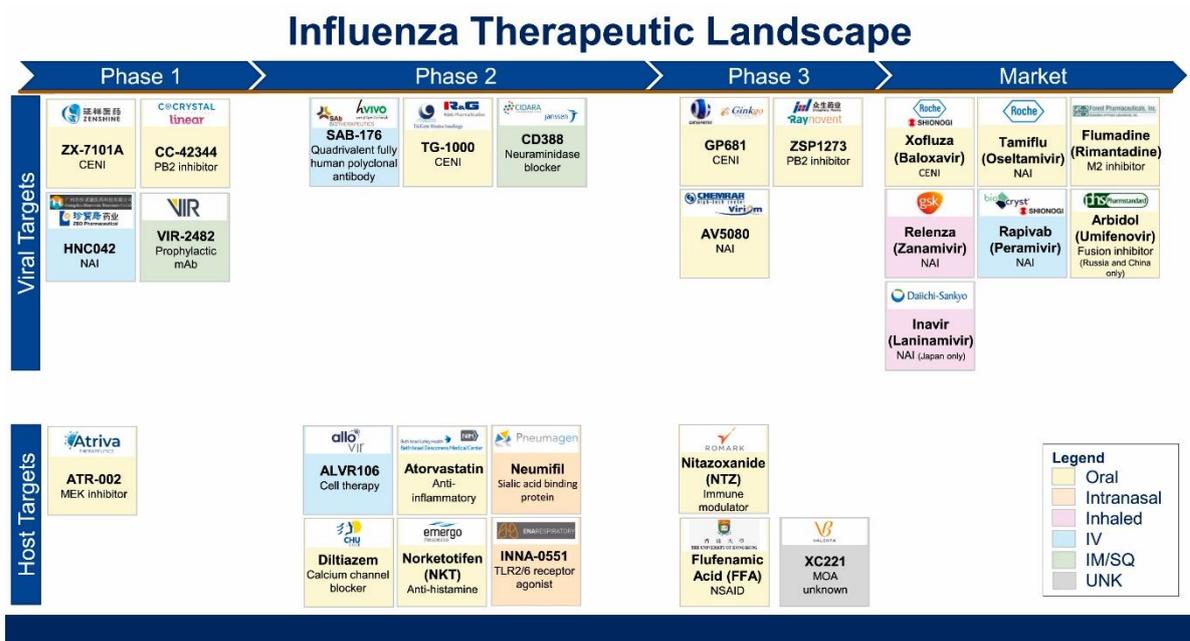
1. Influenza：

(1) 當前 ARVI 抗病毒藥劑之最新發展(Influenza)：現有作用與潛在前景 (NIAID/NIH, USA Dr. Michael Ison)

A. 住院個案若未治療，存活率 58%；若於 5 天內給予 Oseltamivir 治療，70%以上個案存活；免疫功能低下之病人 viral shedding 時間較長且有較高的抗藥性風險，經由雙倍劑量 Oseltamivir 治療試驗結果顯示，與常規劑量組(13 歲以上青少年及成人 75 mg/次；1-12 歲兒童按體重調整 30-75 mg/次，每日 2 次)相比，雙倍劑量組(150 mg 或 60-150 mg，每日 2 次)不良反應比例較高，但抗藥性比例低於常規劑量組；常規劑量組的安全性及耐受性均較雙倍劑量組佳。

B. J Katzen 等人利用 5 個流感季共 699 名流感住院病人資料所做的回溯性研究指出，其中 26%病人(較常見為 DM、孕婦、初診報告敘明發燒或肌肉疼痛者)於住院 6 個小時內開始抗病毒藥劑治療(NAI therapy)，住院時間顯著較 6 個小時後開始治療者為短(P < 0.001)，且入院 6 個小時內即開始 NAI therapy 的患者中無人死亡、6 個小時後接受治療者有 4.5%死亡、未接受 NAI therapy 者有 3.4%死亡，顯示 NAI therapy 介入時效性的重要性，且將影響個案預後。

C. JC Jones 等人彙整並更新 2023 年流感抗病毒藥劑發展藍圖如下，迄今已核准上市的藥劑共 7 種，另有 20 種新藥刻正研發中，包括不同作用標的及使用途徑，其中 6 種藥劑進行到第三期臨床試驗階段：



- (2) 新型流感抗病毒藥劑 CD-6'SLN 之動物體內療效試驗(Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, University of Groningen, the Netherlands Dr. Rick Heida)

以肺部給藥作為給藥途徑之抗病毒藥物，在治療呼吸道病毒感染時具有附加價值，因能提高藥物在目標部位(肺部)之生體可用率(Bioavailability)，進而減少不良反應的風險。考量穩定性及可與乾粉吸入器一起使用之可行性，故將藥物製成可吸入型之粉劑。然而，粉劑之臨床前評估很困難，通常需仰賴主動給藥，為克服試驗障礙，研究團隊開發一款氣霧生成器(aerosol generator)，可重複性將乾粉劑型藥物傳遞至小鼠肺部。該研究目的在評估一項名為 beta-cyclodextrin-6-sially-lactosamine(CD-6'SLN; a novel entry inhibitor against influenza)之粉劑型新型流感抗病毒藥劑，經肺部給藥途徑之動物體內療效。

研究團隊以螢光標記粉末，並利用氣霧生成器將藥物送入小鼠肺部，透過螢光成像評估藥劑於肺部沉積情形。而後比較 CD-6'SLN 之肺部給藥(粉劑型)與鼻腔給藥(液劑型)，在治療流感感染小鼠(感染後第 0、2 和 4 天)之療效，並在為期兩週之試驗期間內，對動物進行疾病嚴重程度與體重下降情形之紀錄。

體內成像顯示，CD-6'SLN 粉末能成功透過氣霧生成器被小鼠吸入，進而覆蓋整個肺部。在治療期間，與未治療之對照組相比，鼻腔給藥組及肺部給藥組之症狀及體重下降情形都明顯減少。此外，治療結束後，小鼠疾病症狀及體重下降程度再次上升，可確認由肺部給藥之 CD-6'SLN 具有療效，動物試驗結果可支持將 CD-6'SLN 作為吸入型流感抗病毒藥劑進行後續臨床研究。

經與 Dr. Rick Heida 詢問，表示該藥劑若成功上市，預計以類似 Zanamivir 之給藥途徑，提供個案作為流感預防及治療使用，該研究之 CD-6'SLN 成分已被證明(kocabiyik et al, advanced science)在感染後 24 小時內投藥之療效優於 Oseltamivir，另因該藥物係以誘餌受體(receptor decoys)原理設計，故預期較不易產生抗藥性。此外，Dr. Rick Heida 補充，該團隊亦利用相似方法研發 RSV 抗病毒藥劑 CD-MUS，並刻正進行相關療效試驗。

2. SARS-CoV-2 :

- (1) 當前 ARVI 抗病毒藥劑之最新發展(SARS-CoV-2)：現有作用與潛在前景(NIAID/NIH, USA Dr. Michael Ison)

A. 門診病人(依據 NIH 於 2023 年 7 月 21 日官網公告之門診 COVID-

19 病人治療管理指引)：

- a. 所有病人：所有病人都應該開始進行症狀管理(AIII)；若無其他適應症的情況下，不應使用 Dexamethasone 或其他系統性皮質類固醇。(AIIIb)
 - b. 重症高風險病人：首選療法 Paxlovid (AIIa)、Remdesivir (BIIa)；替代療法 Molnupiravir (CIIa)
- B. 住院病人(依據 NIH 於 2023 年 7 月 21 日官網公告之住院 COVID-19 病人治療管理指引)：
- a. 因非 COVID-19 原因住院病人：輕度至中度但具重症高風險之 COVID-19 病人，建議參考上述門診高風險病人抗病毒療法。
 - b. 住院但不需氧氣補充病人：所有病人-不建議使用 dexamethasone (AIIa) 或其他系統性皮質類固醇 (AIII) 來治療 COVID-19；重症高風險病人-Remdesivir (BIII)。
 - c. 住院且需要常規氧氣病人：需要最少量的常規氧氣病人-Remdesivir (BIIa)；多數病人- Dexamethasone + Remdesivir (BIIa)，若無法取得 Remdesivir，使用 Dexamethasone (BI)；正在接受 Dexamethasone 治療且氧氣需求迅速增加及具全身性發炎病人-前述療法增加口服 Baricitinib (BIIa)或靜脈注射 Tocilizumab (BIIa)。
 - d. 住院且需要濕化高流量氧氣治療(HFNC Oxygen)或無創通氣(NIV)病人：所有病人-均應使用 Dexamethasone (AI)。若病人尚未接受第二種免疫調節劑治療，需迅速添加口服 Baricitinib (AI；優先提供)或靜脈注射 Tocilizumab (BIIa)，部分病人可給予 Remdesivir。
 - e. 住院且需要機械通氣(MV)或 ECMO 病人：所有病人-均應使用 Dexamethasone (AI)。若病人尚未接受第二種免疫調節劑治療，請迅速添加口服 Baricitinib (BIIa)或靜脈注射 Tocilizumab (BIIa)。

Recommendation Rating Scheme

Strength of Recommendation	Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: High quality of evidence: 1 or more randomized trials without major limitations, well-powered subgroup analyses of such trials, or meta-analyses without major limitations
B: Moderate recommendation for the statement	IIa: Moderate quality of evidence: Randomized trials and subgroup analyses of randomized trials that do not meet the criteria for a I rating
C: Weak recommendation for the statement	IIb: Moderate quality of evidence: Observational studies without major limitations
	III: Expert opinion

- (2) SARS-CoV-2 對 nirmatrelvir 抗藥性之 in vitro 與 in vivo 表徵 (Division of Virology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Japan Dr. Seiya Yamayoshi) :

Nirmatrelvir 為口服抗病毒藥劑 Paxlovid 成分之一，為 SARS-CoV-2 主蛋白酶(3CLpro, Nsp5)抑制劑，對 SARS-CoV-2(含 Omicron 變異株) 具有臨床效用。由於多數 Omicron 變異株對單株抗體治療具敏感性下降，使 SARS-CoV-2 對 nirmatrelvir 的抗藥性成為一個重要的公共衛生議題。該研究團隊利用反轉基因法(reverse genetics)製備帶有特定胺基酸突變(Nsp5-L50F/E166V 和 Nsp5-L50F/E166A/L167F)之 Delta 變異株，並進行相關實驗以評估這些變異對病毒複製、致病性與傳播能力的影響。

研究結果顯示，這些突變株對 nirmatrelvir 的敏感性降低，在細胞培養表現出生長延遲現象、在動物感染模型中展現較弱的致病性。儘管如此，這些突變的病毒株在沒有 nirmatrelvir 的情況下會被 wild-type 病毒株所取代，但在有藥物存在的情況下則較少被取代。

這些結果表明，即使這些帶有胺基酸突變的病毒株對 nirmatrelvir 敏感性降低，但在自然條件下不太可能成為主流病毒株。然而，次適應性突變和其他可能導致抗藥性的突變仍然是一個潛在的風險，需持續並積極進行監測，以便即時識別這些新興變異株的威脅。

(五) 荷蘭地區高病原性禽流感(HPAI)監測情形：

1. 荷蘭候鳥中之 HPAI H5 病毒帶原情形(Erasmus MC, the Netherlands Dr. Ron Fouchier)

禽流感病毒要感染人類並造成傳播，病毒需經歷適應性(adaptative)抗原變異過程(如：antigenic drift、antigenic shift)，而這些適應性變異的發生，就可能導致重大的季節性流行或大流行。目前有 2 種人畜共通的 Influenza A 亞型(H5N1 和 H7N9)因具有造成大流行的潛力而被認為屬高風險，為辨識與適應新宿主能力相關之變異，研究團隊以邏輯回歸模型為基礎，開發一種生物信息學(bioinformatic)方法做為預測工具，經由分析公開資料庫之上千筆 H5N1 和 H7N9 序列預測哪些可能的變異位點，有助促進宿主轉換(禽類向人類)的適應過程，並評估該些變異對病毒適應性及感染性的影響。

研究團隊將變異區間利用反向遺傳學技術嵌入人類 A/H3N2 骨架之特定區段，在不同的感染後時間點研究在雞胚胎蛋(in ovo)及細胞((in vitro)；人類細胞株：A549、HEK-293T；禽類細胞株：DF-1)中之變異株與野生株之感染性差異。研究結果表明，預測的變異不會顯著影響病毒適應

性。雞胚胎蛋中發現，各種變異株的生長情形均優於野生株，其中以攜帶 PA、PB2、NP 及 PB1 區段變異的病毒生長的差異最為顯著。細胞研究部分，在人類 A549 及 HEK-293T 細胞中，感染後 12 小時及 24 小時，變異株與野生株間 viral titer 無差異。然而，在 A549 中，變異株感染後 48 小時觀察到的 viral titer 顯著低於野生株($P < 0.05$)；另於禽類 DF-1 細胞，多數變異株生長期間的 viral titer 均高於野生株。

研究團隊已將先前預測可能有助於禽類病毒適應人類的變異恢復到一個使其更像禽類的型態，並在禽類細胞株 DF-1 及雞胚胎蛋中測試這些變異，結果顯示這些候選變異，多數都有助提升病毒的增長，特別是與病毒聚合酶或病毒核蛋白相關者。說明該些變異可能使病毒在禽類宿主中更具傳染性或有利生長。換句話說，這些恢復的變異的確可增強病毒在禽類中的生長能力，證實研究團隊預測的這些變異，在不同宿主間轉換時扮演關鍵角色。

2. 2020-2022 年荷蘭監測到野生肉食動物中發生大量 HPAI H5 病毒感染情形(Erasmus MC, the Netherlands Dr. Reina Sikkema)

2020 年 10 月歐洲出現 HPAI(Highly Pathogenic Avian Influenza)H5 亞型的新譜系病毒(2.3.4.4b)，造成全球迄今最大規模的 HPAI 疫情，野生鳥類及家禽的死亡率超越過往。該病毒似已在鳥類中流行，並不斷產生新的 HPAI 變異株。近期全球感染鳥類的數量增加，提高鳥類與哺乳動物接觸的可能性，特別是野生肉食動物。

研究團隊以 2020 年至 2022 年共 563 隻(174 隻發現時即死亡、389 隻被安樂死)死亡的野生肉食動物屍體(包括：松貂、臭鼬、獾、白鼬、貂、水獺、浣熊、石貂、狐狸、黃鼠狼、狼等)，進行 H5 HPAI 病毒之 RNA 與血清學檢驗，並對陽性個案進行定序。研究結果顯示，2020 年、2021 年及 2022 年受檢測動物屍體中，分別有 0.8%、1.4% 及 9.9% 感染 H5 HPAI 病毒，其中以狐狸、臭鼬及石貂之陽性率最高，並獲得 7 種病毒近完整之基因序列，並檢測到其中 3 種病毒存在已知在哺乳動物適應中發揮作用的 PB2 胺基酸取代。此外，在無相關神經症狀或死亡的動物中亦發現感染情形；20% 的檢體中檢測到被感染的血清學證據。研究結果指出，野生肉食動物實際被感染數量，較被發現的數量為多，顯示目前的監測計畫未能有效發現感染個體，故建議無論是否出現神經症狀或腦炎症狀，均應加強對易感哺乳動物的監測。

(六) 檢測方法：

利用 one-step, multiplex real-time RT-PCR assay 區分 Influenza A 亞型(Centers for Disease Control and Prevention, USA Dr. Marie Kirby)：

Dr. Marie Kirby 強調，對於掌握當前流行之流感病毒及具造成大流行潛在風險之新型流感病毒應保持警惕，另因流感病毒有許多亞型，能迅速並正確鑑別診斷，對流感監測及疫苗設計至關重要的。美國 CDC 前發展一套 single-plex real-time RT-PCR (rRT-PCR) assays 之流感體外診斷套件(influenza in vitro diagnostic device, IVD)，雖已獲得該國 FDA 核准用於檢測及區分流感病毒型別/亞型，但使用上較為耗時、昂貴且檢驗量能低。為提升檢驗成效，該團隊研發多重檢測 Influenza A 亞型檢測套件(Influenza A subtyping kit)，此項檢驗方法具特異性之 primer 及 probe，可針對不同亞型之病毒基因進行標定，能同時檢測及鑑別 A(H1N1pdm09)及 A(H3N2)亞型，具高敏感性與特異性，能在短時間內正確鑑別不同之 Influenza A 亞型，較 single-plex assay 更具成本效益。

(七)其他：

1. 提高研究數據品質

(1) ESWI Board member, National Research Council of Italy, Italy Dr. Stefania Maggi 演講摘要如下：

- A. 就流感疫苗實證部分，說明為量化流感疫苗接種的益處極具挑戰性，研究應包括：A.免疫原性(Immunogenicity)；B.臨床評估結果(感染+住院)(Clinical outcome assessment (infection + hospitalization))；C.臨床或真實世界中之隨機研究(Randomized studies)(有介入；實驗組)與標準照護(沒介入；對照組)之差異；D.不同流感季與研究設計之結果具一致性(Consistency of the results)。
- B. 研究設計決定科學證據之水準：依據 WHO 疫苗效益實驗設計原則，傳統上隨機臨床試驗(RCT)被認為是評估介入措施有效性之黃金標準研究設計；而觀察性研究(如 Cohort studies、Case-Control studies、Case series、Case reports)是非隨機的，代表實驗疫苗並非隨機分配，在未隨機分配之情況下，觀察性研究將受到測量與未測量的干擾因子影響，因此觀察性研究結果之品質往往不如 RCT 研究結果。
- C. 將 RCT 用於真實世界為創新之研究設計(Randomized real-world study；隨機真實世界研究)，優點為藉由隨機分配方式可探討因果關係、可納入更多的群體、可證明介入措施對重要公共衛生結果之影響，例如於丹麥進行之高劑量與標準劑量流感疫苗，對於肺炎及流感住院影響之研究。
- D. RCT 為大多數醫學研究領域中，用以瞭解因果關係的最佳研究設計；透過與真實世界場域結合，大幅降低 RCT 之執行障礙；隨

機真實世界研究能夠利用真實世界資料的優勢，同時保留隨機分配的能力，以確保能夠準確評估一個介入措施之真實效果；在沒有隨機分配的情況下，對大多數來自真實世界的觀察性資料的分析，不論其有多精細，通常只能被視為用於生成假設。

(2) Chu Besançon, France Dr. Fiona Ecartot 演講摘要如下：

- A. 隨著年齡的增長，成人罹患疫苗可預防疾病(VPDs)，特別是流感的罹病、殘疾與死亡的風險增加。隨著 65 歲以上人口比例的增長及壽命的延長，成人疫苗接種將是減輕 VPDs 負擔及促進健康老化的關鍵。自 COVID-19 大流行以來，民眾的疫苗猶豫導致接種量下降。
- B. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation；為一種證據品質及建議強度評價系統，提供 high, moderate, low, and very low 四種證據質量等級)，RCT 視為高質量證據，而觀察性研究被視為低質量證據。
- C. 缺乏證據可能會在某些群體中產生疫苗猶豫現象，因而降低信賴或接受度，尤其是未納入臨床試驗的特殊群體(如孕婦)。
- D. 突破性感染和需要重複接種的需求(如流感、COVID 增強疫苗)可能會削弱民眾對疫苗保護力的信心，導致對疫苗接種產生「疲憊感(fatigue)」。
- E. 不應只依賴資訊不足的模型來解釋疫苗的接種率；錯誤訊息及假訊息("資訊大流行(infodemic)")與未提供資訊同樣有害；錯誤的信仰一旦根深柢固，即使提出強而有力的科學證據反駁，也很難消除其錯誤認知。

2. SARS-CoV-2 與流感共同感染機制及後續結果(Imperial College London, United Kingdom Dr. Dorothee Reuss)

多種呼吸病毒(如 influenza、SARS-CoV-2)共同流行，可能在人類呼吸道上皮細胞產生競爭或協力之病毒-病毒交互作用，這可能影響病毒流行病學與疾病嚴重性，也對公共衛生形成挑戰。2022/23 冬季為 COVID-19 疫情後首次，流感與 SARS-CoV-2 在缺乏 NPIs 情形下共同流行，因此評估兩種病毒間之交互作用有其重要性。第一波 SARS-CoV-2 與流感共同感染已被證明會導致倉鼠和小鼠更嚴重的肺部損傷，並與人類嚴重疾病相關。儘管有幾項研究探討病毒-病毒在共同感染中之交互作用，但大多數研究使用第一波 SARS-CoV-2 和實驗室流感適應株(laboratory adapted strains)，對潛在交互作用機制的理解非常有限。

研究團隊利用肺上皮細胞及原發性人類呼吸道上皮細胞(HAEs)作為培養基，分析實驗室流感適應株及目前流行之病毒株 A(H3N2) 2021、滅活流感疫苗(LAIV)之病毒株及 SARS-CoV-2(Omicron BA.1、BA.5)病毒連續共同感染中之複製情形。以藥物治療受連續共同感染之肺上皮細胞，分析對干擾素表達或訊號傳遞之影響。另以 RNAseq 方法(將 RNA 片段定序之研究方法，除可用於量測基因表現量外，還可從 RNAseq 資料獲取其他基因體或轉錄體資訊)探討轉錄體(transcriptomes)，以及共感染與單一感染 HAEs 之干擾素刺激基因(interferon stimulated gene, ISG)表達情形之差異。

研究結果證明，先感染流感病毒可誘發呼吸道上皮細胞產生干擾素調控之免疫反應，進而降低 SARS-CoV-2 病毒量；同樣的，若先感染 SARS-CoV-2，亦會降低流感病毒的複製能力。該研究亦指出，先感染 Omicron BA.5 會減少 LAIV 病毒株之複製。HAEs 於已感染 Omicron BA.5 之情況下，復以 IAV H3N2 感染，依 RNASeq 分析顯示，Omicron BA.5 與 IAV H3N2 在感染後 24 小時，可誘發特定之 ISG 下游訊號分子表現。

依據先前研究顯示，早期的 SARS-CoV-2 變異株對流感病毒複製之干擾較小。相較之下，近期的 SARS-CoV-2 變異株 Omicron BA.1 及 BA.5，已演化出不同的免疫逃脫策略與控制干擾素誘發之 ISG 表現機轉，進而影響流感病毒複製，可能對流感流行病學及疫苗有效性造成衝擊。

參、心得與建議

- 一、持續監測社區 Influenza B/Yamagata 及動物界 HPAI H5 病毒活動：即使 WHO 地區近期監測到 Influenza B/Yamagata 病毒似乎逐漸消失，但因尚無法排除是否因採檢量、抽樣方式影響監測結果，或病毒暫時於社區中潛伏所致，故建議保守以對。另依近期病毒實驗室檢測結果顯示，有多種呼吸道病毒於社區共同流行，除應落實社區監測以持續掌握病毒變動趨勢外，建議可併同監測共同感染(coinfection)情形及對個案預後之影響；另就 HPAI H5 部分，韓國及波蘭前於寵物貓體內檢出 H5N1 病毒並造成貓隻死亡、荷蘭於野生肉食動物體內亦分離出 H5N1 病毒感染，惟我國目前僅就禽類及密切接觸之養殖工作者進行監測，尚無對其他哺乳類動物(如：野生肉食動物、寵物等)進行監測，建議後續評估擴大監測物種範圍，以防堵 HPAI H5 透過哺乳類動物傳播，間接導致人類大流行疫情。
- 二、疫苗接種：廣效型疫苗仍為現今疫苗研發之主流；國際已有高劑量型及佐劑型疫苗上市，可提供 65 歲以上年長者較佳之免疫力，查本年度已有一佐劑型四價流感疫苗取得國內許可證，未來可進行 65 歲以上長者高劑量型

及佐劑型疫苗接種之成本效益評估；Moderna 公司利用其 COVID-19 疫苗製造經驗，現致力研發流感及 RSV 之 mRNA 疫苗，期可做為未來疫苗發展之新策略；雖歐盟及美國近期陸續核准 RSV 疫苗上市，惟我國目前已提供幼兒、孕婦及年長者多項公費疫苗接種，臨床上可能不易評估 RSV 疫苗保護力，可先觀察國際相關研究報導後，再進行國內推動 RSV 疫苗接種政策之成本效益評估。

三、流感抗病毒藥劑：現已核准上市的流感抗病毒藥劑成分包括：Oseltamivir、Zanamivir、Peramivir、Baloxavir、Laninamivir 及 Umifenovir，其中前四項已列於本署公費藥劑儲備名單，Laninamivir 亦為 NAIs 的一種，屬日本儲備藥劑品項之一，約占整體儲備量之 36%，而 Umifenovir 成分之抗病毒藥劑(產品名 Arbidol)，僅中國及俄羅斯核准用於臨床治療 Influenza A 及 B 感染症，是一種呋啉衍生分子，可作為 fusion inhibitor 阻斷病毒進入宿主細胞，近期發現亦可用於 COVID-19 治療，可抑制 SARS-CoV-2 病毒的複製，在病毒複製達到高峰前開始投藥，可獲得較佳治療效果；現今對 RSV 治療選項少，主要係針對免疫低下的個案，其他 RSV 高風險群尚無特殊療法。

四、提升疫苗接種率：我國兒童及學生疫苗接種率高於英國，且因 NIS 系統的使用及給予接種處置費補助，提高合約院所回報接種資料之意願及效率，有助主管機關及時統計疫苗接種情形，惟 65 歲以上長者接種率(2022/23 年度約為 53.9%)低於英國(2022/23 年度為 79.9%)，會中未對該國向 65 歲以上年長者推動疫苗接種之實務經驗加以著墨，仍可參考 Dr. Fiona Ecartot 就系統面(如：增加長者到府接種服務提高可進性)、醫療提供者面(如：醫師看診時提供長者疫苗接種建議及告知疫苗安全性)及民眾面(如：增進長者對疫苗接種的健康知能、改變對疫苗接種的態度，進而使其轉化為具體行動)所提建議事項，多管齊下提高民眾接種意願；本署目前提供 1922 免費諮詢專線、官方帳號「疾管家」智能客服，提供民眾詢問疫苗接種相關資訊，並可透過健康存摺 App 查詢自己與家人的疫苗接種紀錄，促進民眾自我健康管理。

五、其他：因 ESWI 研討會內容豐富多樣，同時段可能在不同會場開設不同演講專題，且本年度會議不僅討論流感議題，亦包括 RSV 及 COVID-19 相關研究成果的分享，惟本署業務依專業劃分，包括政策規劃、檢驗、疫情監測及預估等，每個面向的資訊都有其重要性，若僅一人與會，尚難收集各議題資料，建議未來在預算許可下，重要國際會議可指派兩位不同專長領域人員參加，以利掌握國際傳染病防治策略之發展脈絡。

肆、附錄

一、議程

SUNDAY 17 SEPTEMBER 2023			
09:30 - 18:00	REGISTRATION DESK OPEN		RECEPTION
11:00 - 12:30	THE BIDIRECTIONAL RELATIONSHIP BETWEEN INFLUENZA AND DIABETES MELLITUS: HOW CAN WE IMPROVE HEALTH THROUGH BETTER FLU IMMUNISATION?		SPS01 AUDITORIUM 3
12:30 - 13:15	LUNCH		FOYER
13:15 - 14:45	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY MEDSCAPE THE HIGH BURDEN OF RSV AND INFLUENZA: BEYOND THE ACUTE, INFECTION IN ADULTS		SAT01 AUDITORIUM 1
15:00 - 16:30	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY SANOFI HOW QUALITY EVIDENCE AND MODERN RESEARCH INFRASTRUCTURE CAN HELP US TO FIGHT AGAINST INFLUENZA AND ITS, COMPLICATIONS?		SAT02 AUDITORIUM 1
16:30 - 17:00	COFFEE BREAK		FOYER
17:00 - 18:00	PLENARY OPENING		PLE01 AUDITORIUM 1
18:00 - 20:00	WELCOME NETWORKING EVENING		FOYER
20:00 - 21:00	POSTER SNEAK PREVIEW		POS01 MULTIPURPOSE 1 & 2
21:00 - 23:00	EARLY CAREER SCIENTISTS NETWORKING EVENING - INVITATION ONLY		
MONDAY 18 SEPTEMBER 2023			
08:00 - 09:00	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY VIATRIS BOOSTING INFLUENZA VACCINATION: INCREASING VACCINE UPTAKE TO OPTIMIZE CARE AND BUDGET		SAT03 AUDITORIUM 1
09:15 - 10:15	PLENARY SESSION: KEYNOTE LECTURES		PLE02 AUDITORIUM 1
10:15 - 10:45	COFFEE BREAK		FOYER
	POSTER PEEK - VIRTUAL		PEEK01
10:45 - 12:20	SCS01 AUDITORIUM 1 EPIDEMIOLOGY, (SERO) SURVEILLANCE, INCLUDING VIRUS EVOLUTION AND STRAIN SELECTION	SCS02 AUDITORIUM 2 VIRUS AND HOST FACTORS IN PATHOGENESIS - PART 1	SPI01 AUDITORIUM 3 WHY INFLUENZA AND RSV DISEASE ARE A PRIORITY FOR POLICY MAKERS
12:30 - 14:00	LUNCH		FOYER
12:30 - 13:10	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY ASTRAZENECA ON THE FRONT LINE: INTRANASAL VACCINE TECHNOLOGY IN THE PREVENTION OF CHILDHOOD INFLUENZA		SAT04 AUDITORIUM 1
13:20 - 14:00	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY ASTRAZENECA ENDEMIC BUT NOT THE END: THE CONTINUED BURDEN OF COVID-19 IN IMMUNOCOMPROMISED POPULATIONS		SAT04 AUDITORIUM 1
14:10 - 15:45	SCS04 AUDITORIUM 1 INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY	SCS03 AUDITORIUM 2 SCIENCE BASED PREPAREDNESS FOR AND MANAGEMENT OF EPIDEMICS AND PANDEMICS	SCS17 AUDITORIUM 3 FUTURE VACCINATION STRATEGIES: SCIENCE MEETS POLICY
15:45 - 16:15	COFFEE BREAK		FOYER
	POSTER PEEK - VIRTUAL		PEEK02
16:15 - 17:50	SCS06 AUDITORIUM 1 VIRUS AND HOST FACTORS IN PATHOGENESIS - PART 2	SCS05 AUDITORIUM 2 DIAGNOSIS AND DIAGNOSTICS IN ARVI	SP03 AUDITORIUM 3 BEST PRACTICES IN VACCINATION PROGRAMMES FOR RISK GROUPS AND HEALTHCARE WORKERS
18:00 - 19:30	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY BIONTECH GOING VIRAL: DEALING WITH EVOLVING RESPIRATORY VIRUSES, POST-PANDEMIC? -		SAT05 AUDITORIUM 1
19:30 - 21:00	POSTER NETWORKING SESSION		POS02 MULTIPURPOSE 1 & 2

TUESDAY 19 SEPTEMBER 2023			
07:45 - 08:30	SPECIAL PARTNER SESSION ORGANISED BY ISIRV HOW MUCH RESPIRATORY VIRAL GENOME SEQUENCING, DO WE NEED?		SPS02 AUDITORIUM 1
08:40 - 09:00	SATELLITE COMPANY LECTURE ORGANISED BY SANOFI WHAT MAKES A GOOD INFLUENZA VACCINE?		COM01 AUDITORIUM 1
09:15 - 10:15	PLENARY SESSION: KEYNOTE LECTURES		PLE03 AUDITORIUM 1
10:15 - 10:45	COFFEE BREAK		FOYER
	POSTER PEEK - VIRTUAL		PEEK03
10:45 - 12:20	SCS07 AUDITORIUM 1 PHARMACEUTICAL AND NON PHARMACEUTICAL INTERVENTION	SCS08 AUDITORIUM 2 MATHEMATICAL MODELLING AND PROJECTIONS, INCLUDING LIMITATIONS	SPI07 AUDITORIUM 3 ESWI SYMPOSIUM: RSV LOOKING TOWARDS, THE FUTURE
12:30 - 14:00	LUNCH		FOYER
	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY CSL SEQIRUS FROM THE YOUNG TO THE YOUNG-AT-HEART: PUSHING FOR BETTER INFLUENZA PROTECTION FOR ALL		SAT06 AUDITORIUM 1
14:10 - 15:45	SCS09 AUDITORIUM 1 FUTURE VACCINATION STRATEGIES	SCS10 AUDITORIUM 2 LONG COVID AND OTHER LONG TERM EFFECTS OF ARVI INFECTIONS	SPI05 AUDITORIUM 3 INTERVENTION STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF ARVI
15:45 - 16:15	COFFEE BREAK		FOYER
	POSTER PEEK - VIRTUAL		PEEK04
16:15 - 18:00	SCS12 AUDITORIUM 1 ANTIVIRAL AND IMMUNE THERAPY	SCS11 AUDITORIUM 2 VIRUS STRUCTURE AND REPLICATION	SP06 AUDITORIUM 3 COMMUNICATION: RAISING AWARENESS ON THE BURDEN OF DISEASE
18:15 - 19:45	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY ROCHE		SAT07 AUDITORIUM 1
20:00 - 22:00	FAREWELL DINNER		FOYER
WEDNESDAY 20 SEPTEMBER 2023			
08:00 - 09:00	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY SANOFI DRIVING TOWARDS TODDLER PROTECTION IN RSV: A ROLE FOR TARGETING, MUCOSAL IMMUNITY		SAT08 AUDITORIUM 1
09:15 - 10:15	PLENARY SESSION DEDICATED TO THE WORK OF EARLY CAREER SCIENTISTS		SCS13 AUDITORIUM 1
10:15 - 10:45	COFFEE BREAK		FOYER
10:45 - 12:20	SCS14 AUDITORIUM 1 CLINICAL MANIFESTATIONS, BURDEN OF DISEASE AND MANAGEMENT	SCS15 AUDITORIUM 2 THREATS FROM THE ANIMAL WORLD	SPI04 AUDITORIUM 3 GLOBAL HEALTH PERSPECTIVES ON ACUTE RESPIRATORY VIRUS DISEASE AND HOW TO ENSURE AN EQUITABLE RESPONSE/ACCESS TO VACCINES AND THERAPY
12:25 - 13:55	LUNCH		FOYER
	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY SHIONOGI CLEARING THE FOG: A PATH TOWARDS LONG COVID PREVENTION?		SAT09 AUDITORIUM 1
14:05 - 15:35	SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY GSK EXPERT INSIGHTS ON RSV IN OLDER ADULTS: DISEASE BURDEN, MANAGEMENT, AND PREVENTION		SAT10 AUDITORIUM 1
15:45 - 17:15	LATE BREAKERS: NOVEL AND OUTSTANDING NEW DISCOVERIES		SCS16 AUDITORIUM 1
17:15 - 17:30	HAS THE INFLUENZA B/YAMAGATA LINEAGE GONE EXTINCT AND WHAT ARE THE IMPLICATIONS FOR INFLUENZA VACCINES?		SPI08 AUDITORIUM 1
17:30 - 18:00	PLENARY CLOSING AND AWARD CEREMONY		PLE04 AUDITORIUM 1

二、本次出國報告海報



SP101: WHY INFLUENZA AND RSV DISEASE ARE A PRIORITY FOR POLICY MAKERS 678 • LATE BREAKER

From zero influenza in the Covid pandemic, then a surge of severe complicated influenza after reopening in 2023 and its implications: Taiwan's experiences.

Szu-Han KUO Cheng-YI LEE, Hsiao-Yun TSAI, Yi-Chien CHIH, Yen-Fang HUANG
Taiwan Centers for Disease Control, Ministry of Health and Welfare, Taiwan

From zero influenza in the Covid pandemic, then a surge of severe complicated influenza after reopening in 2023 and its implications : Taiwan's experiences

Authors : Szu-Han Kuo, Cheng-Yi Lee, Hsiao-Yun Tsai, Yi-Chien Chih, Yen-Fang Huang. TAIWAN CDC, Ministry of Health and Welfare.

- 1** Flu vaccination might be effective : **72.7% reported severe cases were unvaccinated ; 90.7% onset after five months of vaccination.**
- 2** Prescribing antiviral drugs **within 5 days of onset might reduce death (OR : 2.03) ; Elder was a risk factor for death (OR : 1.02)**
- 3** A proportion of **3.5% of severe complicated flu and Covid coinfection** was identified among severe / hospitalized cases.
- 4** Authorities need to address the importance of flu vaccination for high risk and vulnerable populations.

STUDY BACKGROUND

- Taiwan adopted the "zero-Covid" policy until SARS-CoV-2 Omicron started to surface in April 2022.
- In the influenza season 2020 to 2021, only two confirmed severe complicated influenza were reported nationwide.
- From 2021 to 2022, zero cases were notified, which was the first time no confirmed severe cases in influenza season. However, most severe cases were reported after March. It appears that influenza and Covid coexist this spring and summer.
- The study aimed to explore the coinfection proportion of influenza and Covid among the severe complicated cases and factors associated with death after broadly loosening epidemic control and reporting rules (reopening) in March 2023.

MATERIAL & METHODS

- We collected population-based severe complicated influenza cases from the Taiwan CDC national notification system from week 40, 2013, to week 28, 2023 (Table 1, Figure 1).

National Immunization System

- 1,108 individuals
- 2022/23 Influenza vaccination status

National Antiviral Drug System

- 1,231 individuals
- Prescribed within 5 days of onset day

National Infectious Disease Reporting System

- 1,14 coinfection
- Moderate-to-severe cases

Case characteristics

Age, Gender, Covid infection, flu vaccine and antiviral drug status, Flu subtypes

Logistic regression

To estimate the odds ratios (OR) of the death outcomes

Taiwan CDC 395 individuals with severe complicated influenza cases

COVID19

RESULTS & IMPLICATIONS

- Among 395 severe influenza cases, 85 cases (21.5%) were identified as deaths associated with influenza (Figure 1, Table 2).
- Individuals who identified coinfection of influenza and Covid were 14 cases (3.5%) (Table 2).
- Records indicated that most (72.7%) severe influenza cases were not vaccinated in 2022/23, and among those vaccinated, 90.7% of cases were onset after five months of vaccination, which suggested the flu vaccination might be effective. The study also found that 58.5% had influenza antiviral records (Table 2).
- Risk factors associated with death were found to have a 2.03 point estimate of higher death for those absent influenza antiviral therapy within five days of onset (95% CI: 1.21-3.41), and elder age with OR: 1.02 (95% CI : 1.01-1.04) (Table 3).
- Flu vaccination protected the population while the mask mandate was easing in December 2022 but did not show significant protection against death in late March 2023 when the Covid reopening policy (broadly easing control) was announced.

Questions, inquiries please email to Szu-Han Kuo, TAIWAN CDC
shkuo@cdc.gov.tw

Table 1: Nationwide confirmed severe complicated influenza in Taiwan (week 40, 2013 to week 28, 2023) (Domestic Confirmed Cases)

Flu season (week 40-week 28)	Total cases	Flu season (week 40-week 28)	Total cases
2013-2014	1,769	2018-2019	1,345
2014-2015	739	2019-2020	956
2015-2016	1,891	2020-2021	2
2016-2017	1,125	2021-2022	0
2017-2018	869	2022-2023	395

To compare the trends, the statistics analyzed nationwide confirmed severe complicated influenza cases from week 40 to week 28 in the next year.

Figure 1: Nationwide confirmed severe complicated influenza and policy references (from week 40, 2013 to week 28, 2023)

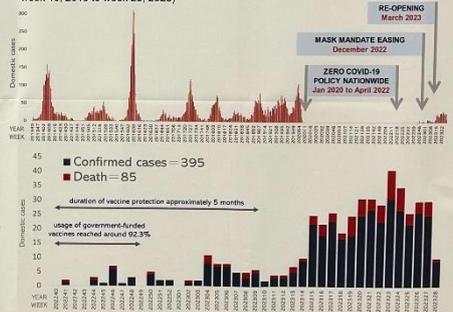


Table 2: Severe complicated influenza Demographics and factors associated with death (week 40, 2022 to week 28, 2023)

Week 40 2022 to Week 28 2023	MALE	FEMALE	TOTAL
Notified Case Number in Taiwan	250	145	395
Age Characteristics			
Mean (range) Age (95%CI)	58.9 (56.0-61.7)	64.1 (60.4-67.8)	60.8 (58.5-63.0)
Median Age (yo)	62	68	64
Flu Subtypes			
Influenza A	245 (98.0%)	143 (98.6%)	388 (98.2%)
Influenza B	5 (2.0%)	2 (1.4%)	7 (1.8%)
Covid and Flu coinfection status			
Coinfection of both diseases	7 (2.8%)	7 (4.8%)	14 (3.5%)
Flu Vaccination records			
No vaccination records	163 (73.2%)	104 (71.7%)	267 (72.7%)
Vaccination records (yes)	67 (26.8%)	41 (28.3%)	108 (27.3%)
Onset < 120 days of vaccination	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Onset within 111-180 days of vaccination	2 (0.8%)	2 (0.9%)	4 (1.0%)
Onset within 181-180 days of vaccination	8 (3.1%)	4 (2.8%)	12 (3.0%)
Onset > 180 days of vaccination	52 (19.4%)	30 (20.2%)	82 (20.6%)
Flu Antiviral therapy			
Prescribed within 5 days of onset day	139 (55.6%)	92 (63.4%)	231 (58.5%)
Prognosis (outcomes)			
Death associated with flu	47 (18.8%)	38 (26.2%)	85 (21.5%)

Table 3: Risk factors associated with death among Severe complicated influenza : Logistic Regression Model

Variable	Odds Ratio	95% Confidence interval	P value
Age	1.023	1.010 - 1.037	p=0.001
Sex (reference)	0.744	0.442 - 1.254	0.267
Flu Vaccination records (reference unvaccinated)	0.599	0.318 - 1.162	0.098
Flu Antiviral therapy prescribed within 5 days of onset day (reference Flu Antiviral therapy within 8 days of disease onset)	2.030	1.209 - 3.409	p=0.007

三、研討會照片



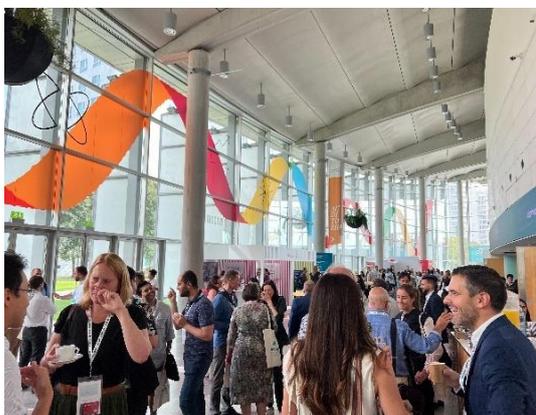
會議地點西班牙瓦倫西亞會議中心(Valencia Conference Centre)



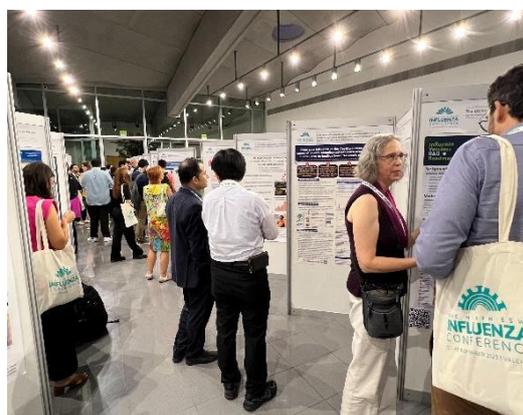
Dr. Maggi 講述各國對高劑量疫苗建議



Dr. Bergeri 講述 WHO PRET 倡議



各國與會人員交流熱絡



海報展示會場

四、參考資料

- (一) World Health Organization. Design of vaccine efficacy trials to be used during public health emergencies-points of considerations and key principles. [https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-\(4th-consultation\)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/working-group-for-vaccine-evaluation-(4th-consultation)/ap1-guidelines-online-consultation.pdf)
- (二) Vaccine Safety Initiative. ImmuHubs. <https://immunisationhubs.eu/>
- (三) Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI)- Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2023–2024. Publication date: May 2023
- (四) European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. October 2020
- (五) Robert Koch Institut. STIKO: Epidemiologisches Bulletin KW 04/2023. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2023 vom 26.01.2023.
- (六) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2023–24 Influenza Season. Recommendations and Reports / August 25, 2023 / 72(2);1–25
- (七) NCIRS. Influenza vaccines GRADE assessments. Last updated April 2023. <https://ncirs.org.au/our-work/australian-immunisation-handbook/influenza-grade-assessments>
- (八) European Centre for Disease Prevention and Control. Core protocol for ECDC studies of COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation with Severe Acute Respiratory Infection, laboratory-confirmed with SARS-CoV-2 or with seasonal influenza - Version 2.0. 30 Jan 2023
- (九) GH Guyatt, AD Oxman, R Kunz, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
- (十) J Katzen, R Kohn, JL Houk, et al. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated With Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):52-58.
- (十一) E Mitha, G Krivan, F Jacobs, et al. Safety, Resistance, and Efficacy Results from a Phase IIIb Study of Conventional- and Double-Dose Oseltamivir Regimens for Treatment of Influenza in Immunocompromised Patients. *Infect Dis Ther*. 2019 Dec;8(4):613-626.
- (十二) JC Jones, HL Yen, P Adams, et al. Influenza antivirals and their role in pandemic preparedness. *Antiviral Res*. 2023 Feb;210:105499.

- (十三) E Kissling, M Maurel, HD Emborg, et al. Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023. *Euro Surveill.* 2023 May;28(21):2300116.
- (十四) National Institutes of Health. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: July 21, 2023
(<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>)
- (十五) National Institutes of Health. Therapeutic Management of Hospitalized Adults With COVID-19. Last Updated: July 21, 2023
(<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>)
- (十六) Y Song, M Zhang, L Yin, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106080.
- (十七) I Leneva, N Kartashova, A Poromov, et al. Antiviral Activity of Umifenovir In Vitro against a Broad Spectrum of Coronaviruses, Including the Novel SARS-CoV-2 Virus. *Viruses.* 2021 Aug 23;13(8):1665.