

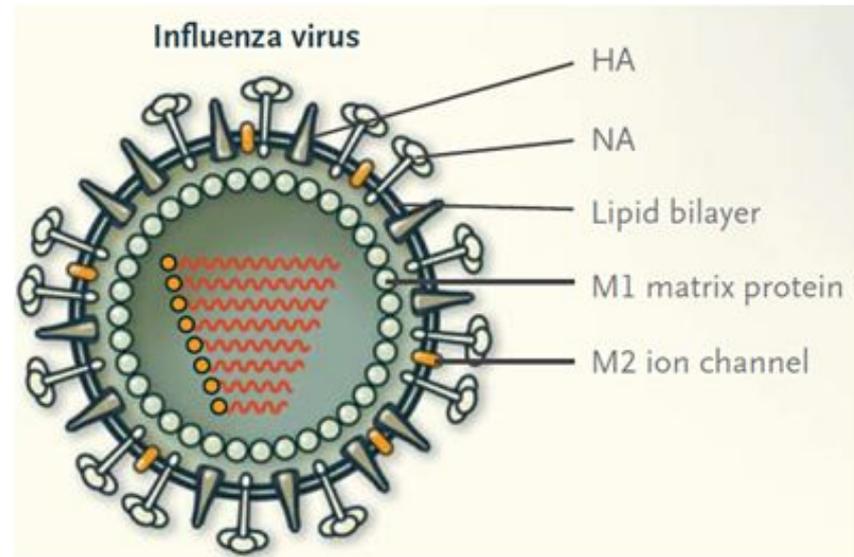
# 流感疫苗

高雄醫學大學附設中和紀念醫院

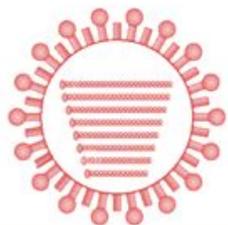
小兒感染科 李杰明 醫師

# 流行性感冒病毒

- ssRNA virus, segmented, Enveloped
- Orthomyxoviridae
- **Hemagglutinin (HA) 紅血球凝集素**
  - 吸附細胞表面唾液酸(sialic acid)接受器，使病毒能進入細胞。
  - 為現今**流感疫苗**的主要標的
- **Neuraminidase (NA) 神經胺酸酶**
  - 切斷病毒表面與宿主細胞唾液酸的glycosidic linkage。
  - 避免病毒顆粒聚集，促進新合成的病毒子代釋出。



# 流行性感冒病毒



## A型流感病毒

## B型流感病毒

## C型流感病毒

亞型

**H1—H16**  
**N1—N9**

**無**  
(維多利亞/山形株)

無

自然宿主

人、豬、馬、禽鳥  
類、哺乳動物

人

人、豬

抗原變異

抗原移型/微變

抗原微變

抗原微變

流行程度

大流行

地區性流行

偶發性

嚴重度

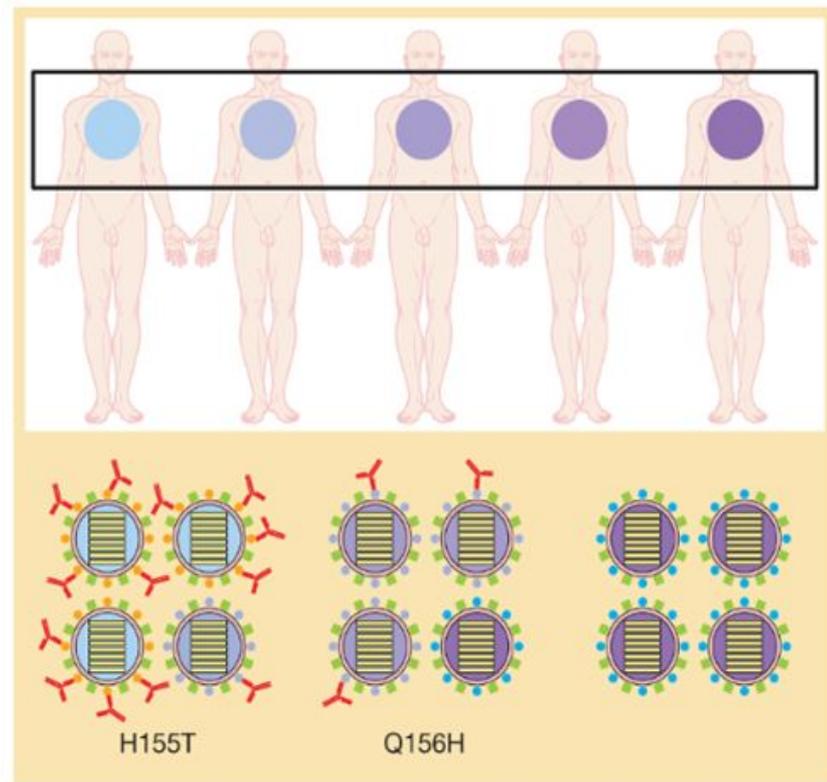
最嚴重

高危險群嚴重

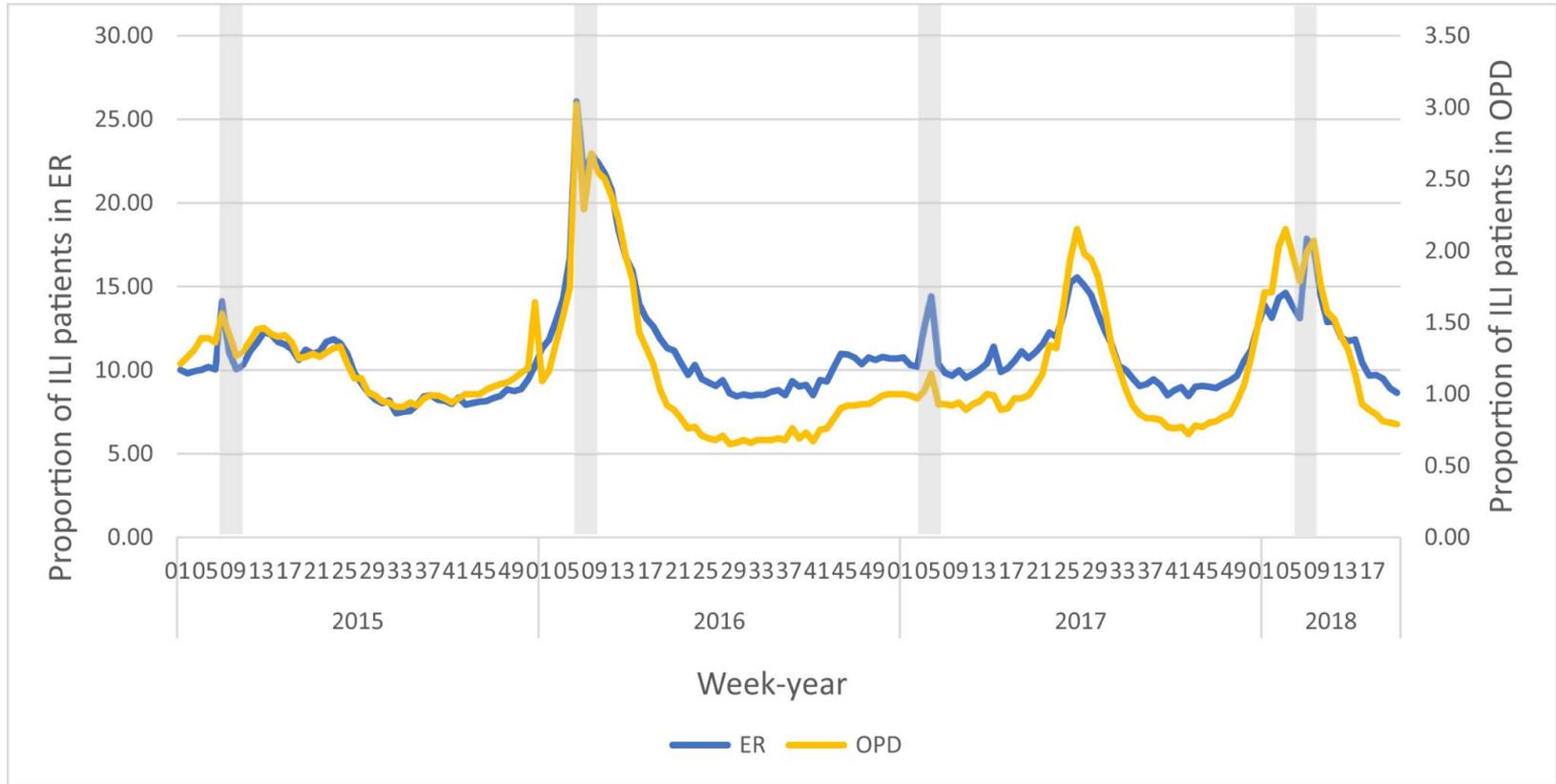
較輕微/無症狀

# 抗原微變 Antigenic Drift

- 流感病毒為一RNA病毒，利用RNA聚合酶進行病毒基因的複製。在複製過程中，容易因為缺乏校正機制而產生一些**點突變**。而流感病毒的HA及NA基因受到這些點突變的影響，可能引起些微抗原性的改變，此現象稱為抗原微變。
- **所有型別的流感病毒**都可能發生
- **與每年局部的小流行**有關

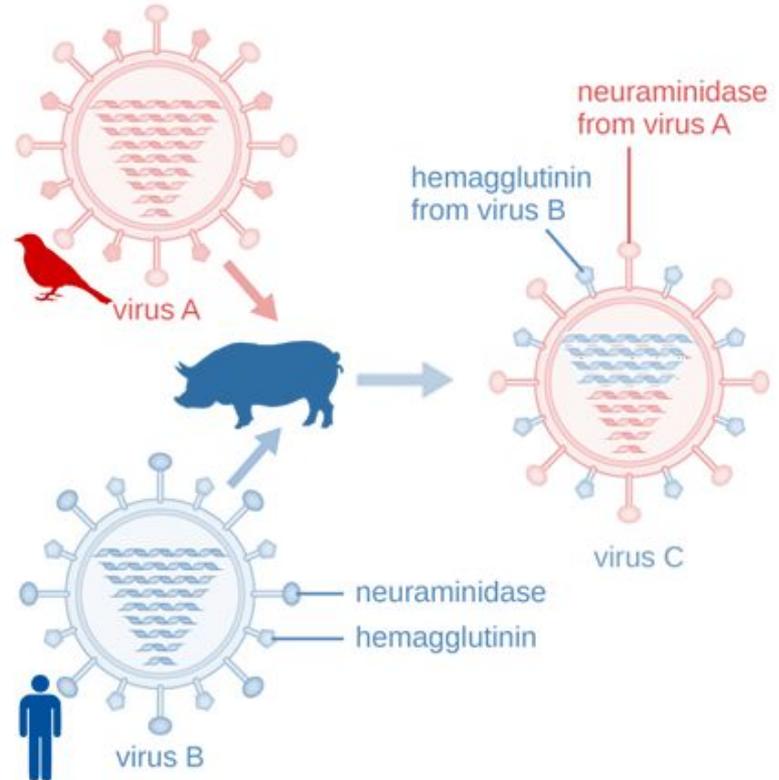


# 季節性流感 Seasonal Influenza

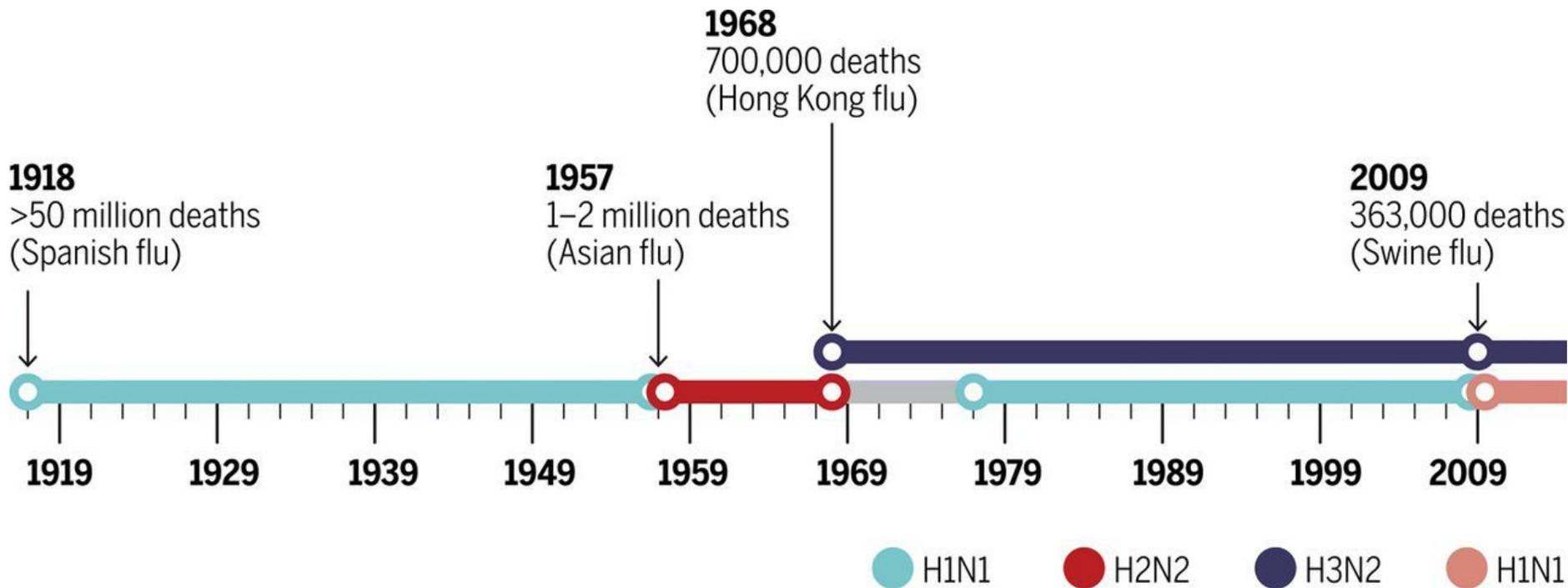


# 抗原移型 Antigenic Shift

- 當來自不同物種的流感病毒，同時感染一個宿主細胞時，有可能產生互換基因產生不同的排列組合，即**基因體重組**，導致新型流感病毒的誕生及抗原性的巨變。
- 人畜共通的流感病毒可能發生，如：**A型流感病毒**
- 會造成世界性的大流行。



# 流感大流行 Influenza Pandemic



# 流行性感冒病毒命名

1980年世界衛生組織



# 流行性感冒與一般感冒不同

項目	流感(Influenza)	感冒(Cold)
致病源	流感病毒，可分為A、B、C、D四型	大約200多種，包括較常見的：鼻病毒、副流感病毒、呼吸道細胞融合病毒、腺病毒等
臨床症狀	主要為發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛及咳嗽等症狀	症狀較輕微，常見包括打噴嚏、流鼻水、鼻塞及喉嚨痛，偶有輕微咳嗽、發燒或全身酸痛的情形
併發症	肺炎，包括病毒性及細菌性肺炎、中耳炎、鼻竇炎、腦炎、腦病變、雷氏症候群及其他嚴重之繼發性感染等	急性中耳炎、急性鼻竇炎、下呼吸道感染
治療方法	依照醫師處方給予抗病毒藥劑治療或支持療法	無特殊抗病毒藥物，以症狀治療為主
預防方法	注重呼吸道衛生及咳嗽禮節，接種流感疫苗	注重呼吸道衛生及咳嗽禮節

# 流行性感冒病程樣態



# 發生流感併發症的高危險群



小於五歲兒童



懷孕婦女及胎兒



65歲以上老年人



具共病症者：

如免疫不全患者、神經肌肉疾病、認知功能障礙、慢性肺疾病、心血管疾病、糖尿病、慢性腎病、慢性肝病、肥胖

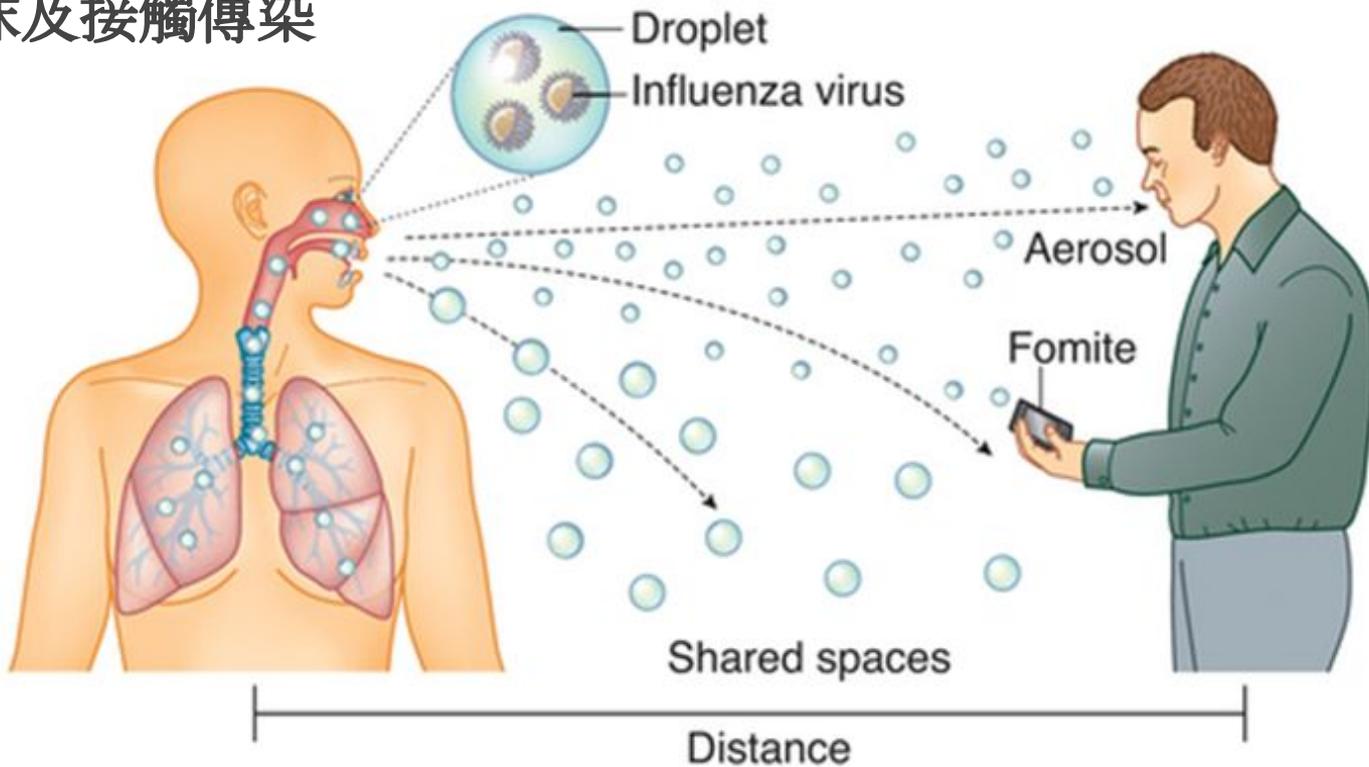
# 發生流感併發症的高危險群

2017/7/1 至 2018/4/16 (依流感季)

年齡別	病例數	死亡數	每十萬人口累積發生率	每十萬人口累積死亡率
小於 3 歲	24	1	3.8	0.2
3-6 歲	19	1	2.3	0.1
7-18 歲	21	0	0.8	0.0
19-24 歲	10	1	0.5	0.1
25-49 歲	118	18	1.3	0.2
50-64 歲	252	45	4.9	0.9
65 歲以上	848	147	26.6	4.6
總計	1,292	213	5.5	0.9

# 流行性感冒病毒傳染途徑

- 飛沫及接觸傳染



# 預防流行性感冒病毒的方式



戴口罩、勤洗手  
避免接觸眼鼻口  
注意咳嗽禮節



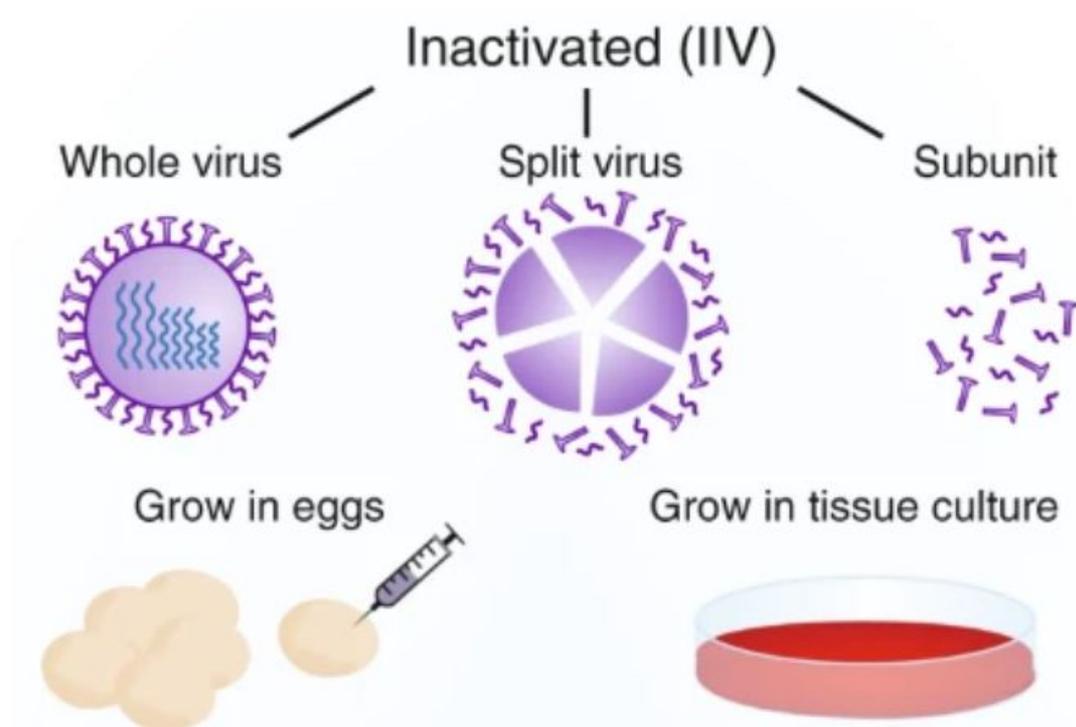
最有效的方式  
**每年接種流感疫苗**



感染管制措施  
醫療機構  
長照機構  
人口密集機構

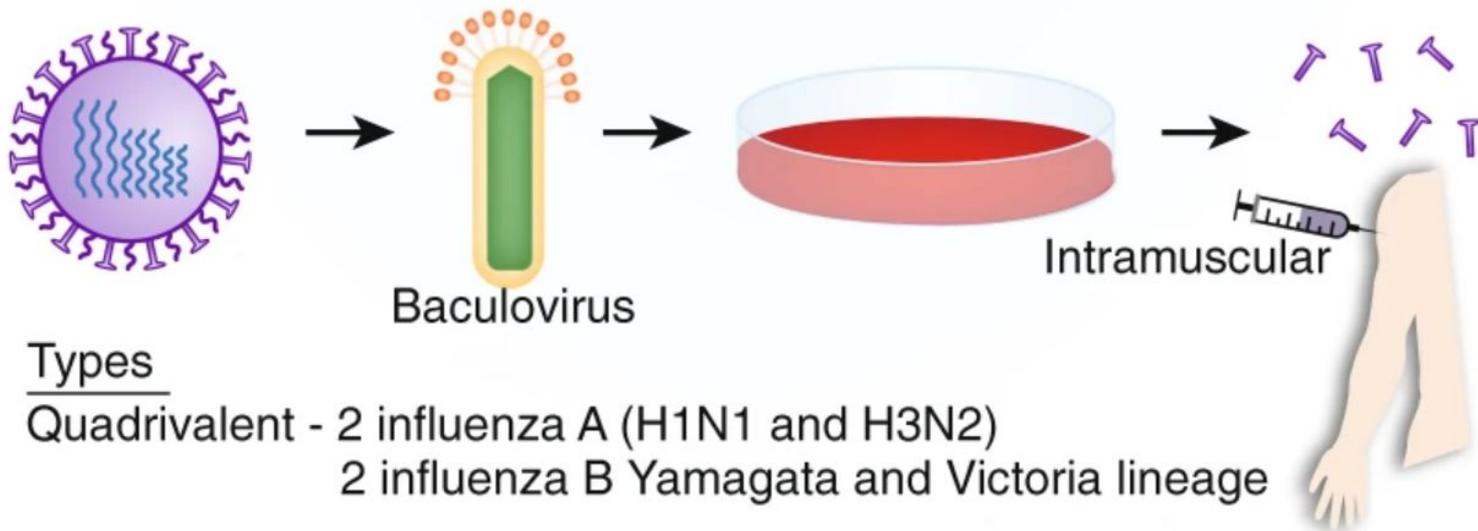
# 流感疫苗簡介

- 流感疫苗可分為：
  - **不活化疫苗** - 國內僅有不活化疫苗的許可證
    - 雞胚胎培養
    - 細胞培養
  - 活性減毒疫苗
    - Nasal spray
  - 基因重組疫苗



# 流感疫苗簡介

## Recombinant influenza vaccines



**Flublock**, Sanofi 台灣尚未取得藥證，為美國專案進口，目前僅可用於18歲以上成人

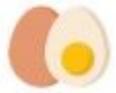
# 流感疫苗簡介

- 每年2月由WHO召集會議宣布北半球四價或三價疫苗建議組成病毒株：
  - **兩種A型**流感病毒 (A/H1N1及A/H3N2)
  - **兩種或一種B型**流感病毒 (B/Yamagata 及/或B/Victoria)
- 目前國內公費流感疫苗已**全面採用四價流感疫苗**
  - 接種途徑：**肌肉注射**
  - 接種年紀：**滿六個月大以上均建議接種**
  - 接種量：**均為0.5ml**
  - **8歲(含)以下首次接種者接種2劑，且間隔至少4週**

# 2021-2022流感疫苗抗原成分

- 雞胚胎蛋培養疫苗
  - [A/Victoria/2570/2019 \(H1N1\)pdm09-like virus;](#)
  - A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus;
  - B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
  - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus
- 細胞培養疫苗
  - [A/Wisconsin/588/2019 \(H1N1\)pdm09-like virus;](#)
  - A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus;
  - B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
  - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

# 國內核准上市之流感疫苗

廠牌	GSK葛蘭素	賽諾菲	國光	Seqirus
	 <b>Fluarix</b> <sup>®</sup> Influenza Virus	 <b>VAXIGRIP</b>		Influenza Vaccine <b>FLUCELVAX</b> QUADRIVALENT 
名稱	伏適流	巴斯德	安定伏裂解型四價	輔流威適
產地	德國	法國	台灣	德國
	雞蛋培養	雞蛋培養	雞蛋培養	細胞培養
				
對象	6個月以上	6個月以上	3歲以上	3歲以上
價數/抗原	4價 (2A2B)	4價 (2A2B)	4價 (2A2B)	4價 (2A2B)
				其中一個A 跟其他品牌不同
公費/自費	只有公費	公費 + 自費	公費 + 自費	公費 + 自費

# 2021-2022公費流感疫苗接種對象

## 階段順序

## 實施對象

非公費對象亦  
建議自費接種

### 第一階段

- 醫事及衛生防疫相關人員
- 65歲以上長者
- 安養、養護、長期照顧(服務)等機構之受照顧者及其工作人員
- 滿6個月以上至國小入學前幼兒
- 孕婦
- 具有潛在疾病者，包括(19-64歲)高風險慢性病人、含BMI $\geq$ 30、罕見疾病患者及重大傷病患者
- 國小、國中、高中、高職、五專一至三年級學生等
- 6個月內嬰兒之父母
- 幼兒園托育人員及托育機構專業人員(含社區公共托育家園)
- 禽畜業及動物防疫相關人員

### 第二階段

- 50至64歲無高風險慢性病成人

# 流感疫苗的保護力

## Immunogenicity 致免疫力

評估打完疫苗以後：

- 針對病毒的**抗體濃度**是否高於一個標準
- 是否有**抗體陽轉** (seroconversion)
- **抗體的幾何平均效價** (geometric mean titer)

## Efficacy 疫苗效力

評估疫苗**直接**的保護力：

- 比較有打流感疫苗者，與沒打流感疫苗者比較起來，發病的機率減少多少。
- 隨機對照試驗

## Effectiveness 疫苗效果

評估疫苗**直接**及**間接**保護力：

- 包含流行季節期間因為類流感、呼吸道疾病就醫，無法工作或住院
- 有包含**群體免疫**的效果
- 觀察性研究

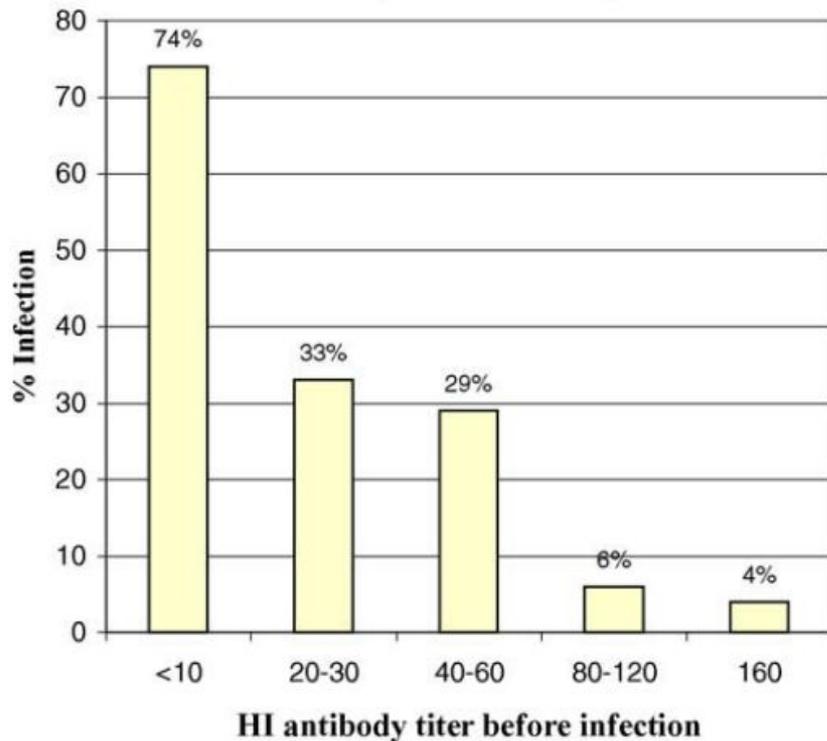
# 流感疫苗的致免力Immunogenicity

- Europe Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP, Europe)標準
- Vaccine-induced haemagglutinin inhibition (HI) antibody titres

致免力標準	18-60歲成人	超過60歲成人
<b>血清保護率</b> 第21天HI titre>1:40的比率	>70%	>60%
<b>血清轉換率</b> 第21天HI抗體濃度上升四倍的比率	>40%	>30%
<b>抗體幾何平均效價(GMT)增加倍數</b> 第0天到第21天增加的倍數	>2.5	>2.0

# 流感疫苗的致免力Immunogenicity

- 感染前血球凝集素抑制試驗抗體效價與感染率的關係
- 感染前抗體效價越高，則感染率越低。



# 流感疫苗的保護效力及效果



## 兒童

**Efficacy** 60-90%

中耳炎 30-36%

## 65歲以下健康成人

**Efficacy** 70-90%

類流感症狀 30-36%

## 65歲以上(社區)

**Efficacy** 50-60%

肺炎 33%

住院  
呼吸道疾病 32%

鬱血性心衰竭 27%

**死亡** 50%

## 65歲以上(機構)

呼吸道疾病 56%

肺炎 53%

住院 48%

**死亡** 48%

**Efficacy: 經實驗室檢驗確認為流感病毒感染**

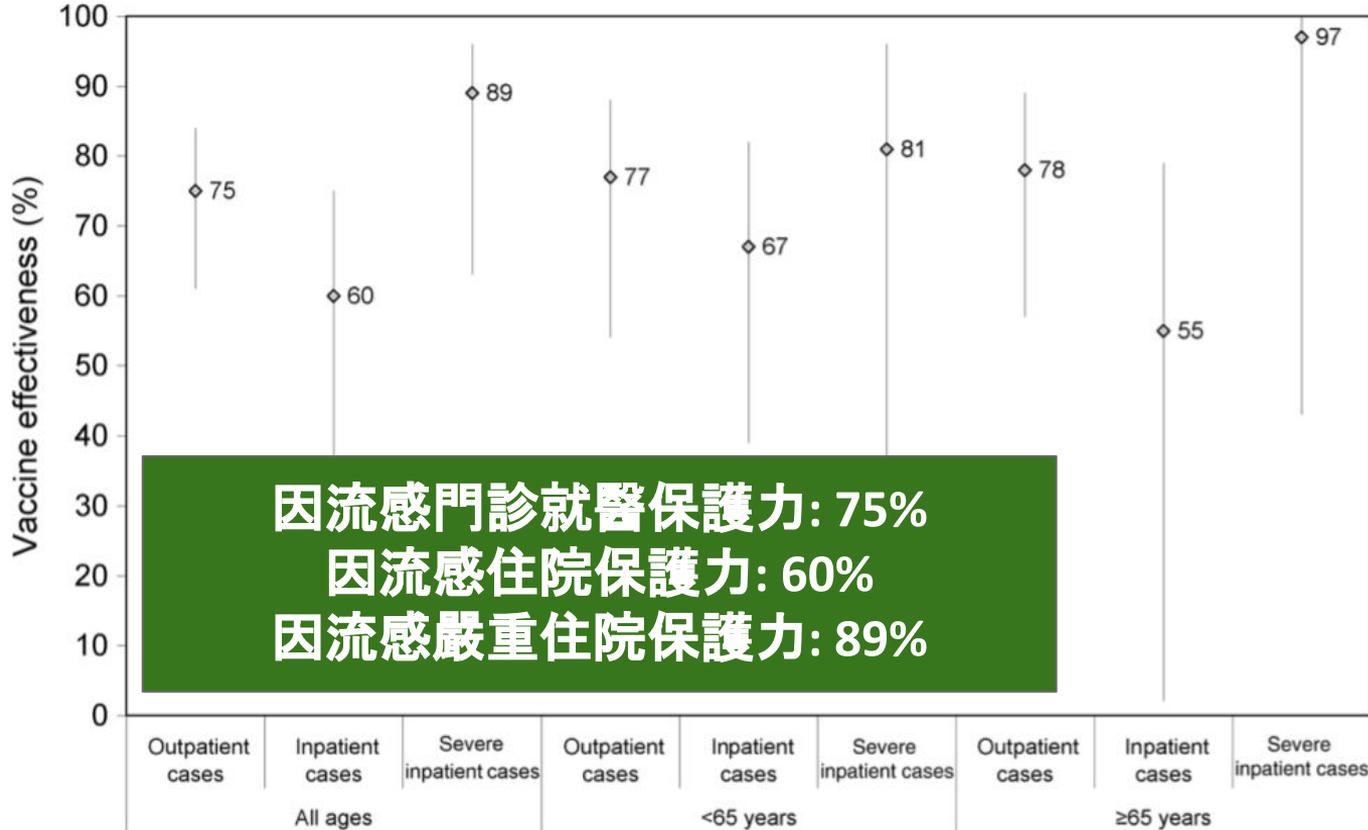
# 流感疫苗的保護效果

- 美國2018-2019季節性流感疫苗的保護效果: 減少47%因為流感呼吸道症狀的就醫

Influenza type/Age group	Influenza-positive		Influenza-negative		Vaccine effectiveness*	
	Total	Vaccinated no. (%)	Total	Vaccinated no. (%)	Unadjusted % (95% CI)	Adjusted % (95% CI) <sup>†</sup>
<b>Influenza A and B</b>						
Overall	465	198 (43)	2,789	1,591 (57)	44 (32 to 54)	47 (34 to 57) <sup>§</sup>
Age group						
6 mos–17 yrs	173	58 (34)	926	515 (56)	60 (43 to 71)	61 (44 to 73) <sup>§</sup>
18–49 yrs	166	58 (35)	932	403 (43)	30 (1 to 50)	37 (9 to 56) <sup>§</sup>
≥50 yrs	126	82 (65)	931	673 (72)	29 (-6 to 52)	24 (-15 to 51)
<b>Influenza A(H3N2)</b>						
Overall	101	42 (42)	2,789	1,591 (57)	46 (20 to 64)	44 (13 to 64) <sup>§</sup>
<b>Influenza A(H1N1)pdm09</b>						
Overall	293	125 (43)	2,789	1,591 (57)	44 (29 to 56)	46 (30 to 58) <sup>§</sup>
Age group						
6 mos–17 yrs	106	37 (35)	926	515 (56)	57 (35 to 72)	62 (40 to 75) <sup>§</sup>
18–49 yrs	113	38 (34)	932	403 (43)	33 (0 to 56)	45 (14 to 64) <sup>§</sup>
≥50 yrs	74	50 (68)	931	673 (72)	20 (-33 to 52)	8 (-59 to 46)

- 疫苗保護效果隨年齡增加而下降。

# 流感疫苗的保護效果



2010-2011  
Spain  
Case-control study

# 流感疫苗的保護效果

- 01-Jan-2004 to 31-Mar-2015, Systemic review and Meta-analysis.
- Pooled VE to different influenza subtype, 不分年紀

	Vaccine type	Pooled VE (%)	Pooled standard error	VE estimates (n)	p value for heterogeneity	I <sup>2</sup>
Type B	Seasonal	54% (46-61)	0.083	36	<0.0001	61.3
H3N2	Seasonal	33% (26-39)	0.050	34	0.005	44.4
H1N1pdm09	Seasonal	61% (57-65)	0.048	29	0.783	0.0
H1N1pdm09	Monovalent	73% (61-81)	0.188	10	0.217	31.4
H1N1 (pre-2009)	Seasonal	67% (29-85)	0.397	5	0.093	57.6

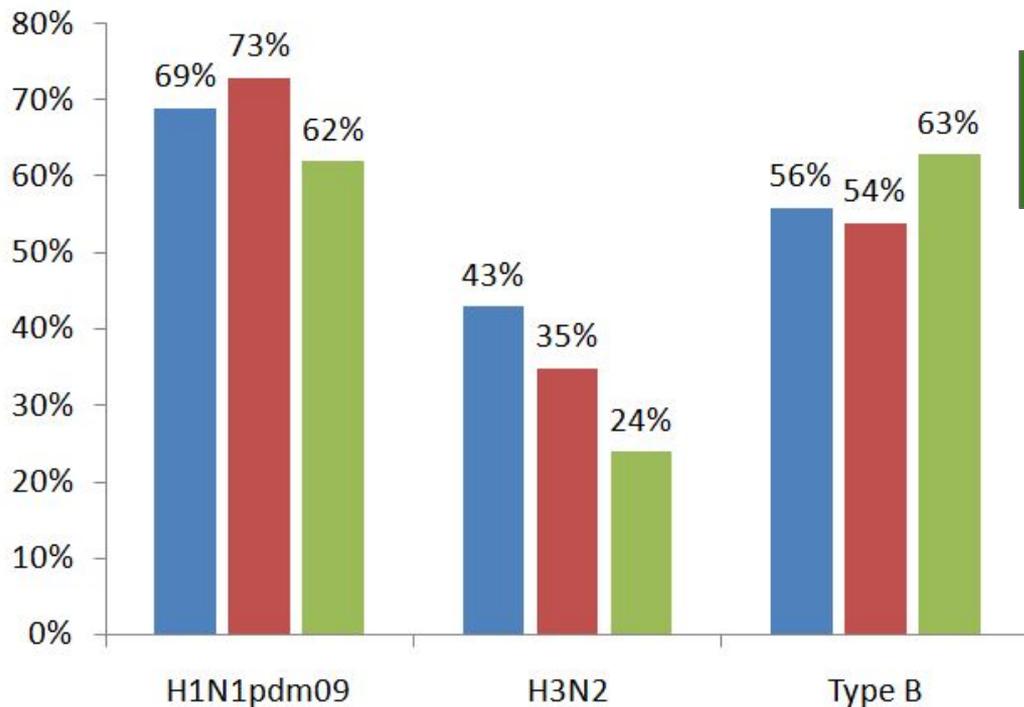
Data in parentheses are 95% CIs. VE=vaccine effectiveness.

**季節性流感疫苗對於H3N2保護力最差**

Table 2: Pooled VE by type and subtype in studies without age restriction

# 流感疫苗的保護效果

- Pooled VE to different influenza subtype, 依不同年齡層區分



- 季節性流感疫苗對於H3N2保護力最差
- 保護力: 兒童 > 成人 > 老人

- Pediatric group
- Working age adults
- Older adults

# 流感病毒對孕婦的影響

Variable	Influenza-Confirmed Hospitalizations, No.	Women-Weeks at Risk, No.	Adjusted Hospitalization Rate per 100 000 Women-Weeks (95% CI)	Adjusted Rate Ratio (95% CI)
Pregnancy trimester				
Nonpregnant	214	12991965	1.7 (1.4–1.9)	1.0
Pregnant	46	759217	5.6 (4.0–7.3)	3.4 (2.5–4.7)
First trimester	7	155651	4.2 (1.1–7.3)	2.5 (1.2–5.4)
Second trimester	19	272456	6.5 (3.5–9.4)	3.9 (2.4–6.3)
Third trimester	19	224448	7.9 (4.3–11.5)	4.8 (3.0–7.7)
Postpartum period	1	106662	0.9 (–.8–2.5)	0.5 (.1–3.7)

- 2012-2015, , Auckland, New Zealand
- 妊娠第1孕期至第3孕期婦女相較於未懷孕女性，**因確診流感而住院的RR值，分別達到2.5倍、3.9倍及4.8倍**

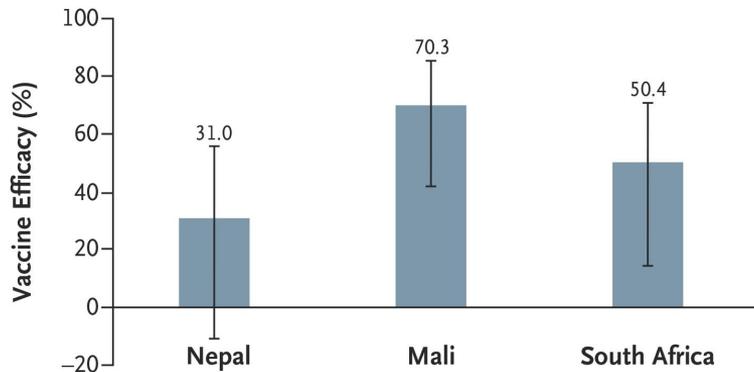
# 流感病毒對孕婦的影響

	Illness*	No illness*	Crude		Multisite cohort model	
			Effect size (95% CI)	p value	Effect size (95% CI)†	p value
<b>Febrile acute respiratory illness</b>						
Preterm birth‡	1075/9989 (11%)	110/837 (13%)	1.2 (1.0 to 1.5)	0.038	1.4 (1.1 to 1.6)	0.0067
SGA§	2187/9980 (22%)	198/846 (23%)	1.1 (0.9 to 1.3)	0.32	1.1 (0.9 to 1.2)	0.39
Late pregnancy loss¶	170/9980 (2%)	9/846 (1%)	0.6 (0.3 to 1.2)	0.20	1.2 (0.6 to 2.4)	0.59
Birthweights of term singleton infants, g	3010 (576)	3006 (605)	-3.3 (-44.3 to 37.6)	0.87	-20.4 (-55.0 to 14.2)	0.25
<b>rtPCR-confirmed influenza**</b>						
Preterm birth‡	1129/10285 (11%)	31/276 (11%)	1.0 (0.7 to 1.5)	0.85	1.4 (0.9 to 2.0)	0.096
SGA§	2320/10 263 (23%)	58/298 (19%)	0.8 (0.6 to 1.1)	0.23	1.0 (0.8 to 1.3)	0.97
Late pregnancy loss¶	133/10 263 (1%)	5/298 (2%)	1.3 (0.5 to 3.1)	0.60	10.7 (4.3 to 27.0)	<0.0001
Birthweights of term singleton infants, g	3010 (576)	3031 (540)	21.8 (-45.2 to 88.7)	0.52	-55.3 (-109.3 to -1.4)	0.045

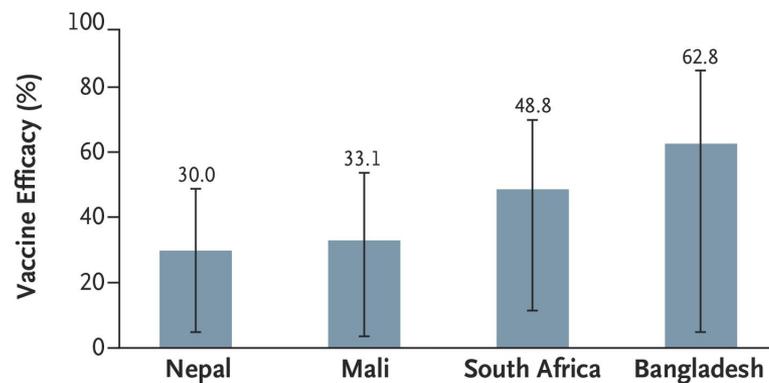
- 增加Late pregnancy loss風險, aHR: 10.7 (95%CI: 4.3 to 27, p<0.0001)
  - 懷孕週數13-21周的流產或是超過22周以上的死產
- 較低的足月單胞胎活產出生體重, 低55.3gm (95%CI: -109.3 to -1.4, p=0.045)

# 流感疫苗對孕婦的保護效力

**A** Laboratory-Confirmed Influenza in Mothers



**B** Laboratory-Confirmed Influenza in Infants



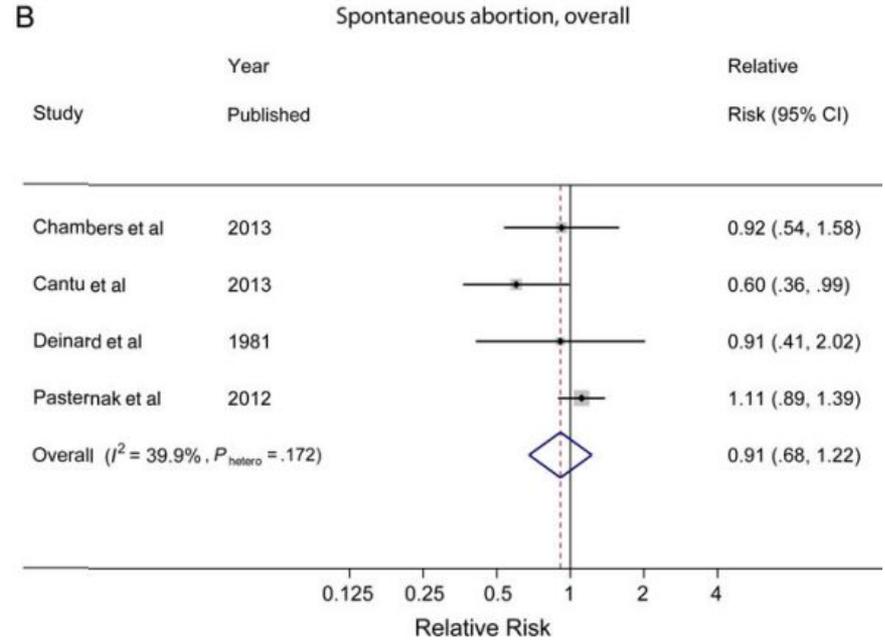
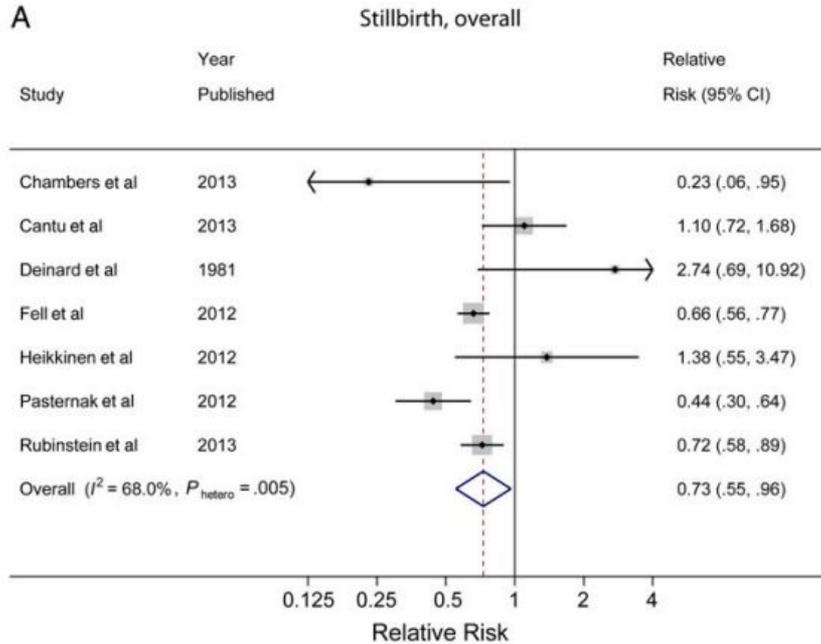
- Influenza vaccines are efficacious against influenza-like illness and laboratory-confirmed influenza in pregnant women and their infants

# 流感疫苗對孕婦的保護效果

First Author	Site	Trial Design	Intervention	Control	Risk of Preterm Birth (95% CI)	Risk of Low Birth Weight (95% CI)	Risk of Small for Gestational Age (95% CI)
Omer, 2011 [27]	Georgia, USA	Retrospective cohort analysis	TIV N = 578	No vaccine N = 3748	OR: 0.28 (.11–.74)	...	OR: 0.31 (.13–.75)
Steinhoff, 2012 [28]	Dhaka, Bangladesh	Randomized controlled clinical trial	TIV N = 172	Pneumococcal polysaccharide vaccine N = 168	OR: 0.48 (.08–2.74)	OR: 0.19 (.02–1.64)	OR: 0.43 (.20–.94)
Kallen, 2012 [29]	Sweden	Retrospective population-based cohort analysis	H1N1 vaccine N = 18 612	No vaccine N = 136 914	OR: 0.86 (.77–.96)	OR: 0.86 (.77–.96)	OR: 1.04 (.92–1.17)
Fell, 2012 [30]	Ontario, Canada	Retrospective population-based cohort analysis	H1N1 vaccine N = 23 340	No vaccine N = 32 230	RR: 0.73 (.58–.91)	...	RR 0.90 (.85–.96)
Pasternak, 2012 [24]	Denmark	Retrospective population-based cohort study	H1N1 vaccine N = 6989 infants	No vaccine N = 46 443 infants	1st trimester: OR: 1.32 (.76–2.31) 2nd/3rd trimester: OR: 1.00 (.84–1.17)	1st trimester: OR: 0.83 (.41–1.67) 2nd/3rd trimester: OR: 1.14 (.94–1.38)	1st trimester: OR: 0.79 (.46–1.37); 2nd/3rd trimester: OR: 0.97 (.87–1.09)
Richards, 2013 [31]	Georgia, USA	Retrospective cohort analysis	H1N1 vaccine N = 1125	No vaccine N = 1581	OR: 0.63 (.47–.84)	OR: 0.79 (.56–1.10)	OR: 1.26 (.94–1.69)

- The effect of influenza vaccination on birth outcomes, including a potential effect on decreased incidence of **small for gestational age (SGA)**, **preterm birth**, and **low birth weight** infants in pregnant women.

# 流感疫苗對孕婦的保護效果

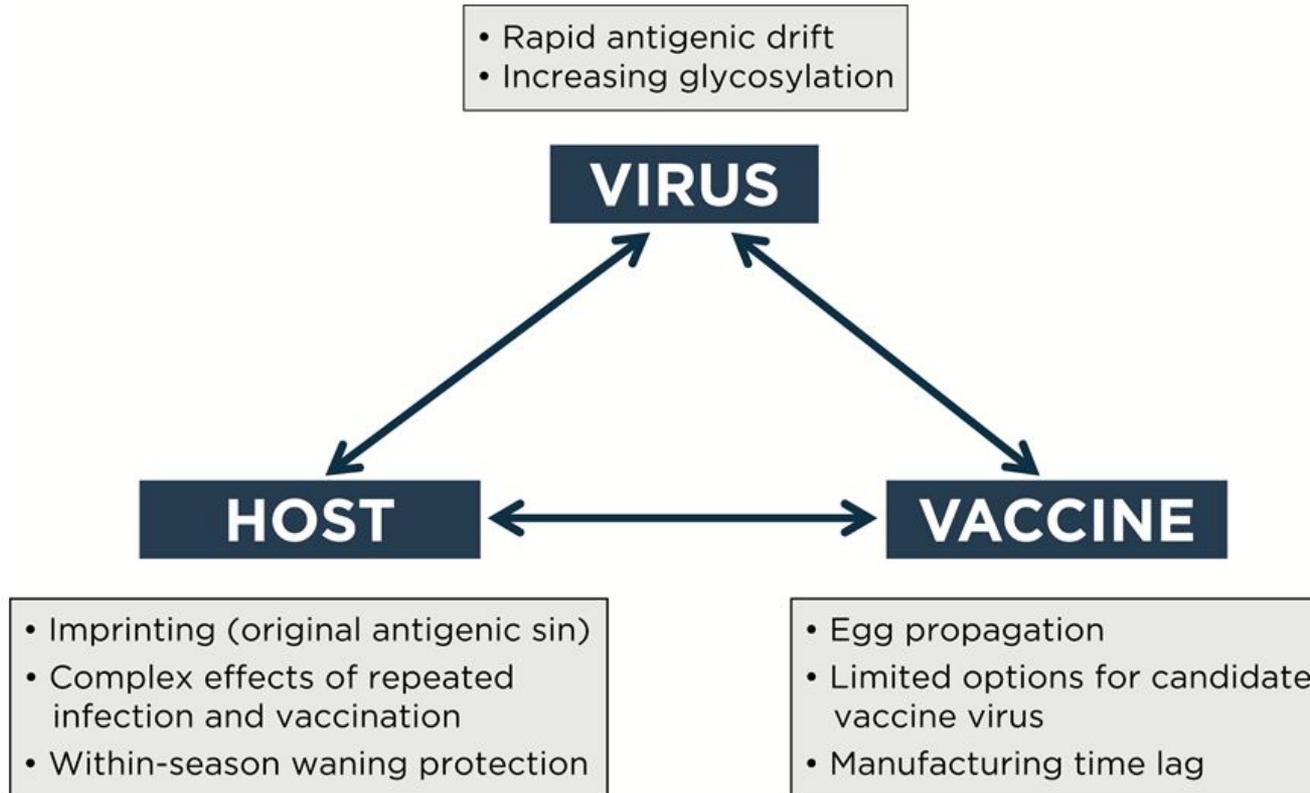


- Lower likelihood of stillbirth, RR:0.73 (95%CI: 0.55-0.96).
- No significant difference: spontaneous abortion, RR:0.91(95%CI:0.68-1.22)

# 流感疫苗的保護效果

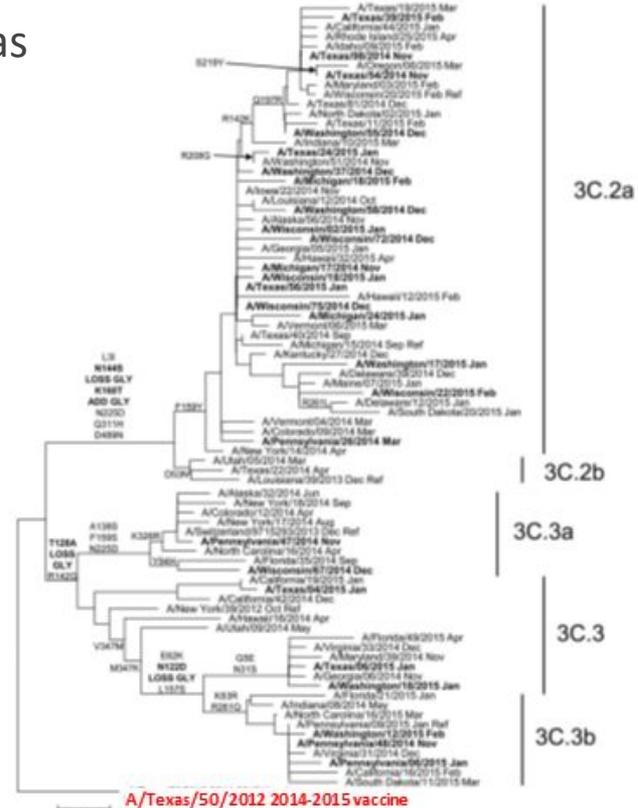
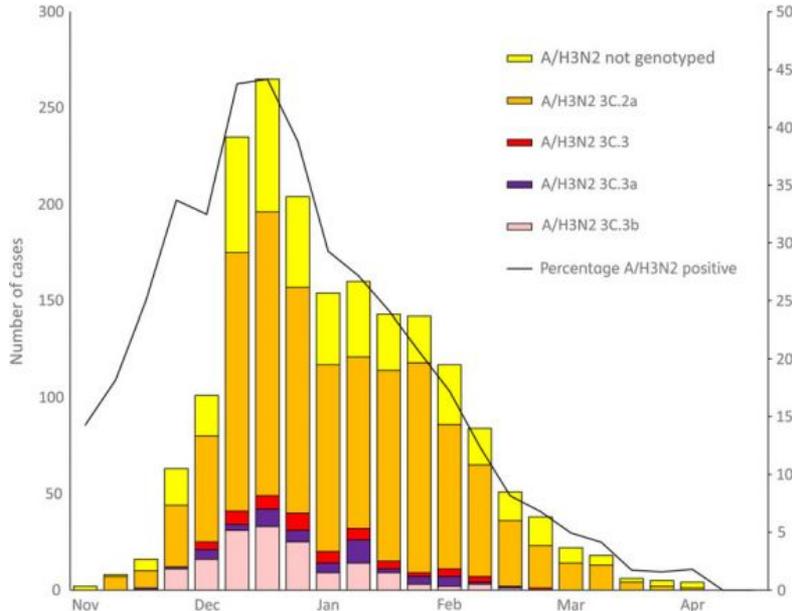
- 影響流感疫苗保護效果的因素：
  - 當年度流行病毒型別與疫苗株相似度
    - 2014-2015 US, H3N2 mismatch, VE:11%
    - B mismatch, VE:23%
  - 個體免疫生成性不同
    - 65歲以下的成人，保護效力約在**70-90%**
    - 對老年人的保護力稍差，約可**減少30-70%**流感及肺炎住院率
    - 在幼兒的研究，**可降低70%嬰幼兒**因流感引起的住院比例
    - 孕婦接種流感疫苗能夠降低孕婦、胎兒與新生兒罹患流感及產生後續併發症的風險。

# 流感疫苗對A/H3N2保護力較差的原因



# 抗原微變影響疫苗保護效力

- The long-term rate of A/H3N2 antigenic change was approximately **5–6 times higher relative to B** and about **17 times higher than A/H1N1pdm09**



# 疫苗對於A/H3N2保護效力下降較快

Outcome	Participants, No. (Studies)	Studies, No.	Evidence Certainty <sup>a</sup>	$\Delta$ VE (95% CI)	VE (95% CI), by Time After Vaccination	
					15–90 d	91–180 d
Influenza A(H3)	10 736 cases, 27 689 controls	11	Moderate	-33 (-57 to -12)	45 (34 to 54)	13 (-10 to 31)
Influenza B	6424 cases, 17 877 controls	6	Low	-19 (-33 to -6)	62 (52 to 70)	43 (33 to 52)
Influenza A(H1)	5148 cases, 17 044 controls	5	Low	-8 (-27 to 21)	62 (35 to 78)	54 (43 to 63)

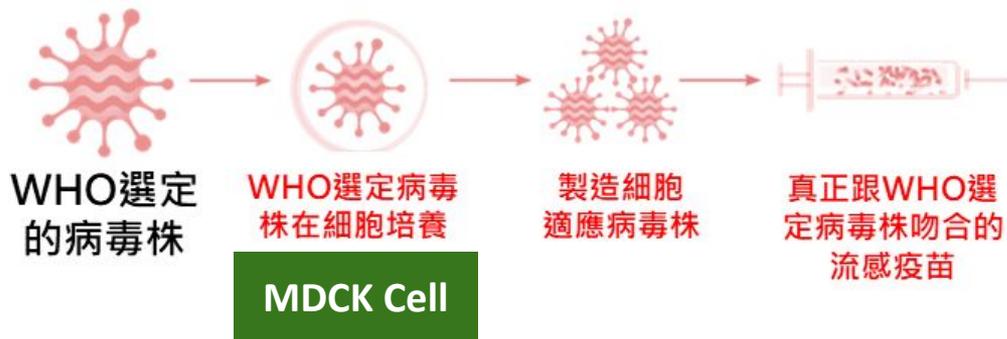
- 流感疫苗注射後180天內，可以觀察到疫苗的保護效力有顯著的下降
- 保護力下降幅度以A/H3N2最明顯，其次是B，最後才是A/H1N1.

# 細胞/雞胚蛋培養流感疫苗



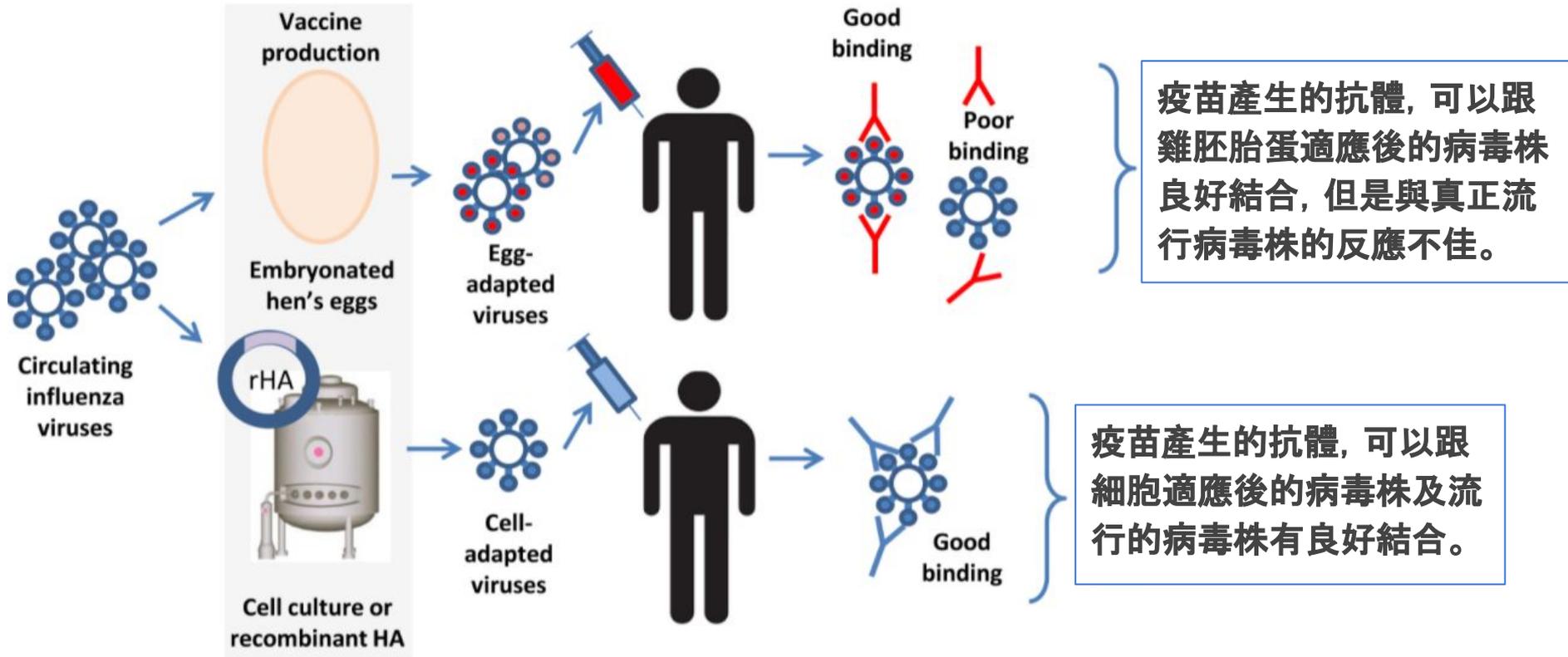
為提生產能，選定的病毒株需要跟生長誘導株重組，容易引發病毒變異(雞胚胎蛋適應)

細胞培養-無雞  
胚胎蛋適應

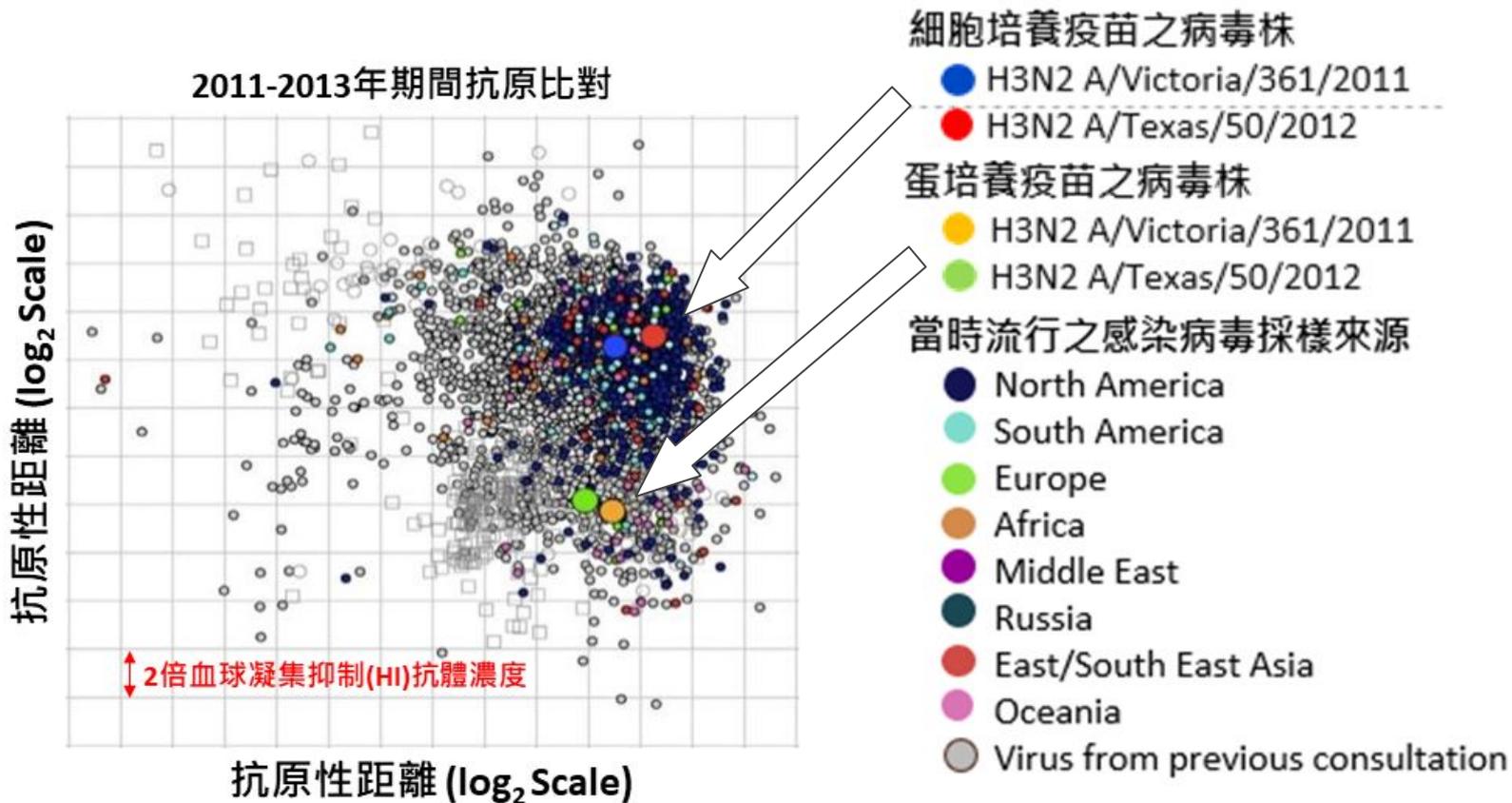


不需經由雞胚胎蛋適應過程，可降低變異風險及提昇有效性

# 細胞/雞胚蛋培養流感疫苗



# 細胞培養流感疫苗抗原吻合性較佳



# 雞胚胎蛋與細胞培養疫苗製程比較

## 雞胚胎蛋製程

### 傳統生產技術

一旦受新型流感病毒感染，將可能無雞胚胎蛋來生產流感疫苗

必須有後勤組織確保足夠蛋量的取得時間及地點，並於開始生產之前半年便須決定蛋量、與供應商完成採購簽約手續

疫苗病毒株必須經過雞胚胎蛋馴化，需較長時間

雞胚胎蛋運輸及取得將延宕生產所需時間  
由於生產依賴雞胚胎蛋，一旦蛋源成問題就不能保證產量

開放系統 (雞蛋)，品質難以控制；因此整個生產系統可能被一個污染蛋污染

對雞蛋過敏者不適合施打

## 細胞培養製程

### 現代化生產技術

僅需細胞株及培養基

培養基的品質較易控制及取得

疫苗病毒株取得較快速

生產時間較快，疫苗可較早上市  
產量穩定、可靠

生產全程採密閉式 (生物反應器)，污染的可能性低；同時，如果使用無血清培養基生產，病毒容易純化，疫苗製品純度高且安全

沒有雞蛋過敏症問題

# 年長者因流感相關住院較多

**TABLE 1** Mean seasonal influenza-related hospitalisation rates in all ages and in adults aged  $\geq 65$  y in the United States from 1993 to 2008<sup>16</sup>

Viral strain	All ages	<1 y	1-4 y	5-49 y	50-64 y	$\geq 65$ y
A/H1N1	1.9 (0.6-61)	48 (33-233)	3.3 (0-66)	1.0 (0.2-16)	1.0 (0-71)	2.1 (0-268)
A/H3N2	44 (29-98)	90 (70-225)	15 (8-X <sup>a</sup> )	8.6 (5.0-22)	46 (28.5-112)	240 (164-486)
B	18 (7.7-77)	13 (3.0-204)	21 (15.6-80)	7.4 (4.6-21)	19 (6.6-88)	68 (23-345)

- Values shown per 100 000 person-years with (95% confidence intervals).
- The vaccination of older adults is a high priority since influenza carries the highest risk of serious disease resulting in hospitalisation in this group

# 年長者因流感相關死亡率較高

Age Group, y	No. of Influenza Deaths			
	A(H1N1)	A(H3N2)	B	Total
Underlying Respiratory and Circulatory Deaths				
<1	4	15	7	26
1-4	7	42	17	66
5-49	168	484	137	789
50-64	196	2121	306	2623
≥65	1585	26 278	4788	32 651
<b>Total</b>	<b>1960</b>	<b>28 940</b>	<b>5255</b>	<b>36 155</b>

死亡率:每10萬人年

Age Group, y	Influenza
Underlying Respiratory and Circulatory Deaths	
<1	0.6
1-4	0.4
5-49	0.5
50-64	7.5
≥65	98.3
<b>Total</b>	<b>13.8</b>

- Estimated annual Age-specific influenza associated Deaths and Mortality for the 1990-1991 through 1998-1999 seasons.

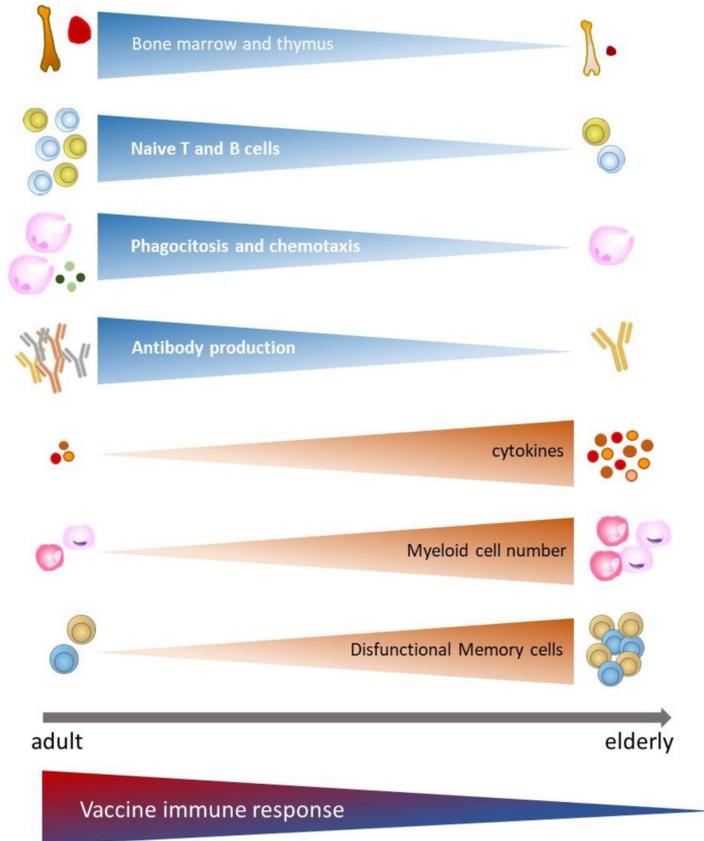
# 年長者對流感疫苗產生的抗體反應較差

Post-vaccine response (unadjusted) in young vs. elderly across all studies, by influenza sub-type

Vaccine component	Age group	Seroconversion (percentage of subjects with 4-fold Ab increase)			Seroprotection (percentage of subjects with Ab titres > 40)			GMT		
		No. of subjects	% Positive	Unadjusted OR (95% CI)	No. of subjects	% Positive	Unadjusted OR (95% CI)	No. of subjects	GMT	<i>P</i> -value
H1N1	Young	913	60	Ref	1151	83	Ref	814	140	0.02*
	Elderly	4492	42	0.48** (0.41–0.55)	4643	69	0.47** (0.40–0.55)	3997	83	
H3N2	Young	913	62	Ref	1151	84	Ref	814	162	0.26
	Elderly	4492	51	0.63** (0.55–0.73)	4643	74	0.53** (0.45–0.63)	3406	126	
B	Young	913	58	Ref	1151	78	Ref	814	234	0.03*
	Elderly	4492	35	0.38** (0.33–0.44)	4643	67	0.58** (0.50–0.67)	3406	100	

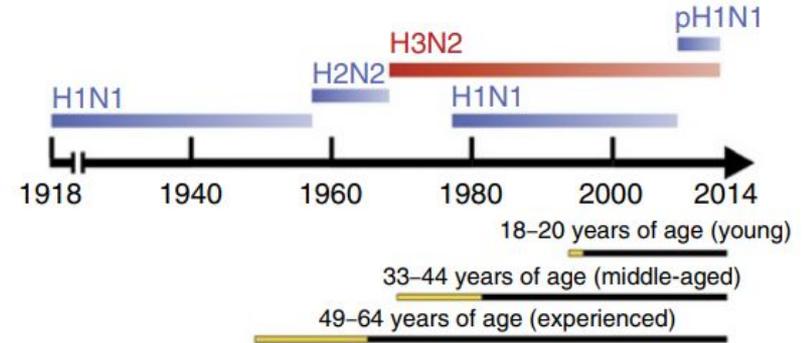
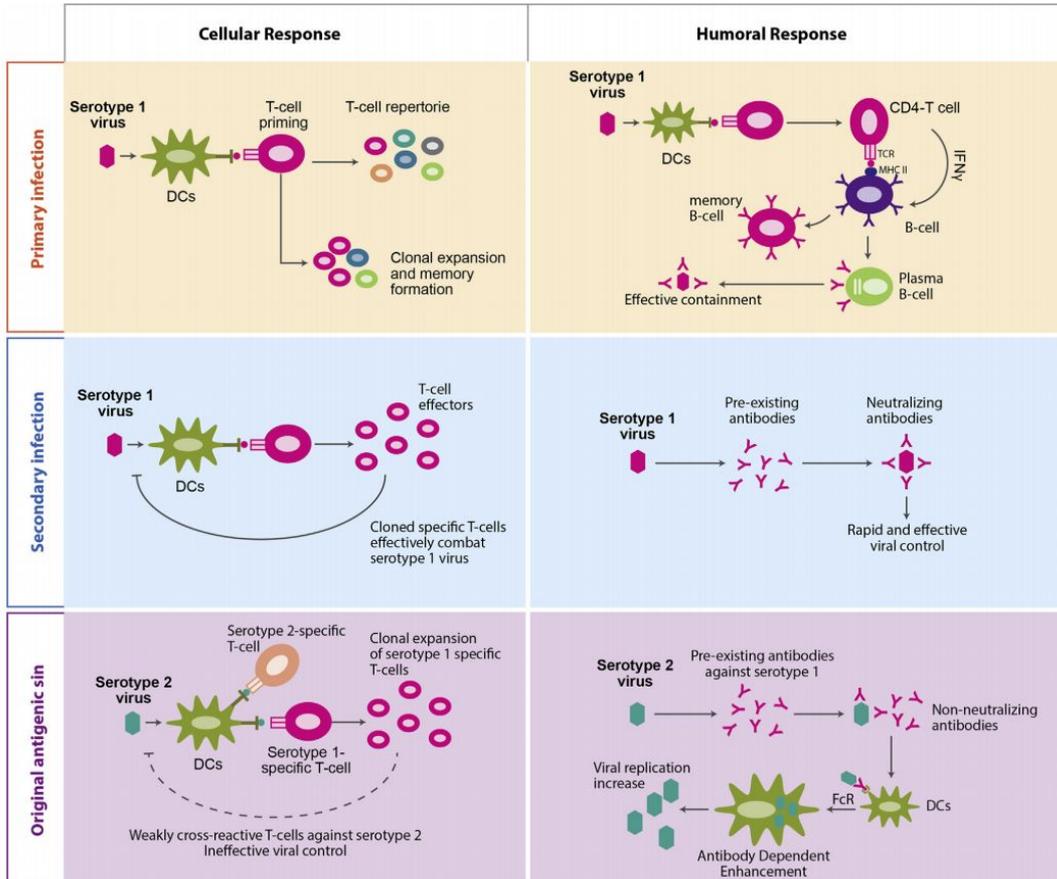
- For all three antigens, seroconversion and seroprotection rates were significantly higher in the young.
- Post-vaccination GMT levels were also always higher in the younger adults.

# 免疫衰老 Immunosenescence



Immunosenescence involves the involution of **primary lymphoid organs** (bone marrow and thymus) with a **reduction of B and T cells progenitors, dysfunctional memory cells**, due to chronic antigenic stimulation (including, but not limited to, CMV), **reduction of phagocyte functions** (such as chemotaxis and phagocytosis), with concomitant **increased levels of pro-inflammatory cytokine production**.

# 免疫原罪 Original antigenic sin



The responses to influenza vaccines were dependent upon exposure to influenza virus strains during childhood.

# 如何增加老年人對流感疫苗的反應

- 增加疫苗中的抗原劑量
- 改變注射途徑
- 增加佐劑
- 重組流感疫苗

**Table 1** Influenza vaccine formulations available for older adults

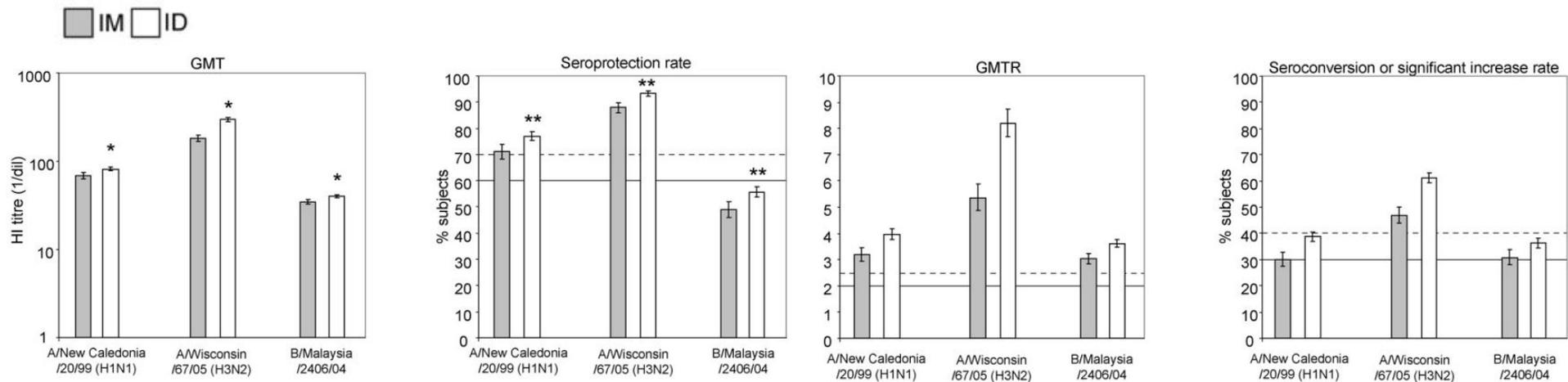
Vaccine	Type	Content	Dose, mL	Route
Inactivated tri- or quadrivalent vaccine	Subunit	15 ug HA per antigen	0.5	IM
Adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine	Subunit	MF59 adjuvant 15 ug HA per antigen	0.5	IM
High-dose inactivated trivalent influenza vaccine	Subunit	60 ug HA per antigen	0.5	IM
Recombinant quadrivalent influenza vaccine	Recombinant	45 ug rHA per antigen	0.5	IM

# 高劑量流感疫苗對老年人的保護效力

Variable	Laboratory-Confirmed Influenza†		Relative Efficacy (95% CI) %
	IIV3-HD (N= 15,990)	IIV3-SD (N= 15,993)	
	no. (%)		
Protocol-defined influenza-like illness	228 (1.4)	301 (1.9)	24.2 (9.7 to 36.5)‡
Influenza A	190 (1.2)	250 (1.6)	24.0 (7.8 to 37.4)
A/H1N1	8 (<0.1)	9 (0.1)	11.1 (-159.6 to 70.2)
A/H3N2	171 (1.1)	223 (1.4)	23.3 (6.0 to 37.5)
Influenza B	38 (0.2)	51 (0.3)	25.5 (-15.7 to 52.4)

- Double blinded RCT, for patient > 65 y/o
- High dose group: 15990, Standard dose group: 15993
- Relative efficacy estimates were higher in analyses restricted to cases caused by vaccine-similar strains

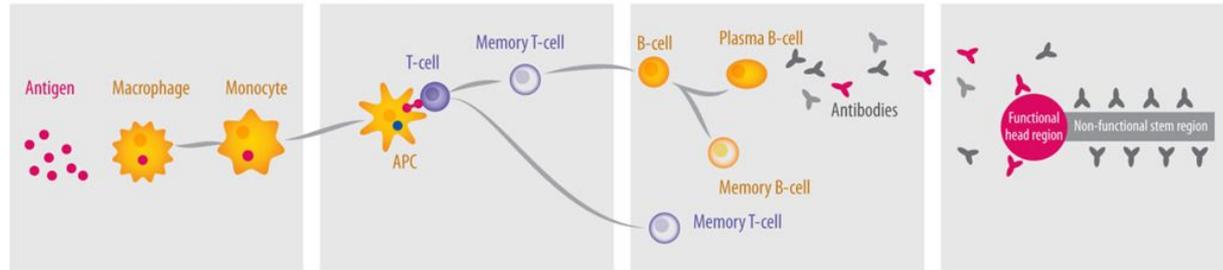
# 皮內(Intradermal)注射或肌肉注射



- Randomized control trial, Patients > 60y/o
- 注射後21天, 評估Immunogenicity
- ID group:2580, IM group:1070
- More solicited injection site reaction in ID group: 紅、腫、痛、癢

# 含佐劑流感疫苗

## Conventional non-adjuvanted TIV

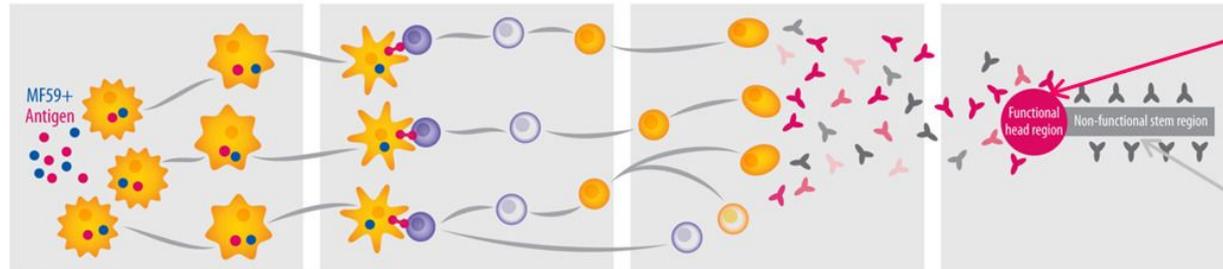


Injection site

Lymph node

Periphery/site of infection

Hemagglutinin



## Influenza vaccine with MF59

Improved recruitment of monocytes and increased antigen uptake

Enhanced antigen-presenting cell (APC) differentiation and migration to lymph node

More T-cells activate a greater number and broader range of B-cell types

Larger pool of varied and cross-reactive antibodies

In the blood, the majority of antibodies target the neutralizing region of the antigen, resulting in optimal virus neutralization

**Functional head region – HA1**  
(containing neutralizing epitopes)

**Non-functional stem region – HA2**

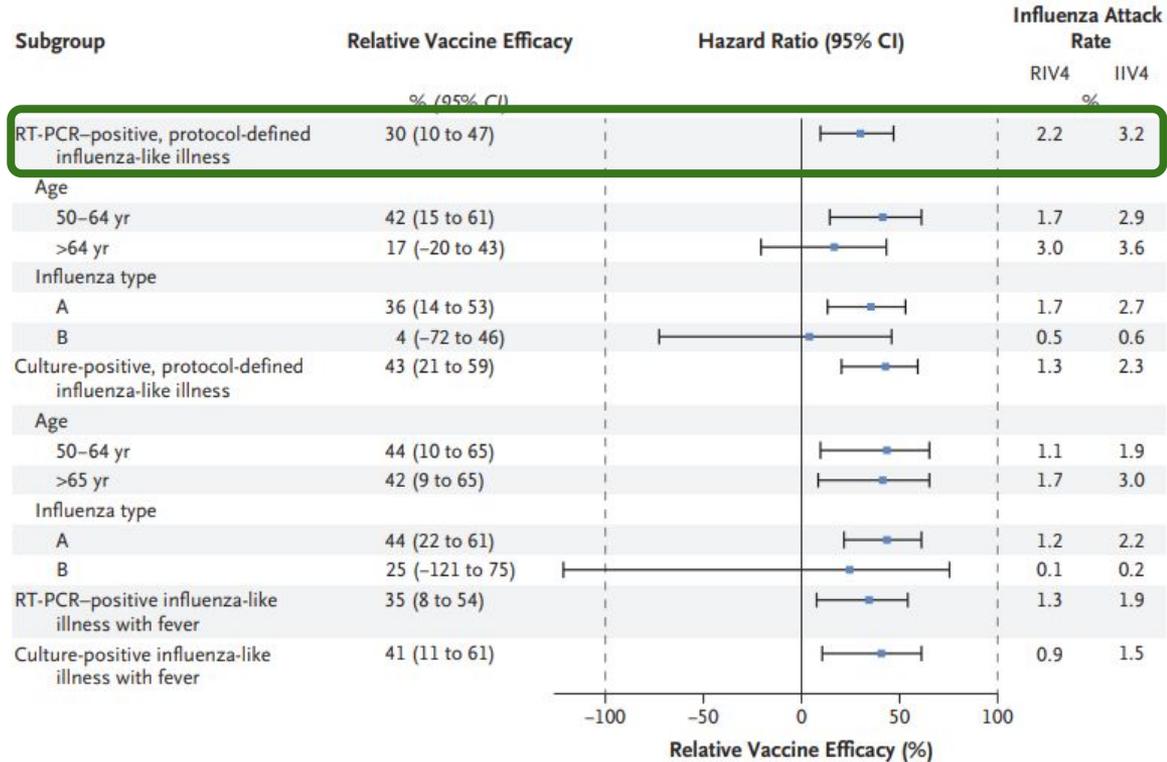
# 含佐劑流感疫苗

	Entire study population		High-risk group	
	GMT ratio	Difference in seroconversion (%)	GMT ratio	Difference in seroconversion (%)
A/H1N1 <sup>a</sup>	1.4 (1.3-1.5)	9.2 (7.1-11.3)	1.4 (1.3-1.5)	11.1 (7.5-14.6)
A/H3N2 <sup>a</sup>	1.6 (1.5-1.7)	12.7 (10.5-14.9)	1.6 (1.4-1.7)	13.5 (9.8-17.2)
B Strain <sup>a</sup>	1.2 (1.1-1.2)	5.2 (3.0-7.4)	1.1 (1.0-1.2)	5.0 (1.4-8.5)
A/H3N2 <sup>b</sup>	1.5 (1.3-1.6)	11.3 (6.7-15.9)	1.4 (1.1-1.6)	12.3 (4.8-19.9)
A/H3N2 <sup>b</sup>	1.7 (1.2-1.5)	11.9 (7.3-16.6)	1.3 (1.1-1.5)	12.6 (5.0-20.2)
B Strain <sup>b</sup>	1.1 (1.0-1.2)	4.0 (-0.4 to 8.4)	1.1 (1.0-1.3)	4.8 (-2.1 to 11.8)

- All values significantly noninferior.
- Statistically significant ratios of GMT and differences in seroconversion were tested on the Full Analysis Set population and multiplicity adjusted P- values were < 0.001 for all strains except the heterologous B strain

# 基因重組疫苗

- RCT, Double-blinded
- RIV (45µg of rHA) : 4303
- SDIIV(15µg of HA) : 4301
- Patients > 50y/o
- 該年度H3N2 mismatched
- RIV4, as compared with IIV4, **improved protection** against laboratory confirmed ILI in adults 50 years of age or older



# 流感疫苗的接種禁忌

## 絕對禁忌症:

- 已知對疫苗的成份有過敏者，不予接種
- 過去注射曾經發生嚴重不良反應者，不予接種

## 注意事項:

- 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種
- 出生未滿6個月，因無使用效益及安全性等臨床資料，故不予接種
- 先前接種本疫苗6週內曾發生Guillain-Barré 症候群(GBS)者，宜請醫師評估
- **已知對「蛋」之蛋白質有嚴重過敏者**，可在門/住診由熟悉處理過敏症狀之醫事人員提供接種，並於接種後觀察30分鐘，無不適症狀再離開
- 其他經醫師評估不適合接種者，不予接種

# 流感疫苗的安全性

不良反應 (Adverse effect)



與疫苗僅時序相關，  
沒有因果關係。

副作用 (Side effect)



時序相關  
並且證實與疫苗有因果關係。

# 流感疫苗常見的不良反應

- 接種後10-50%可能發生注射部位疼痛、紅腫
- 1-2%會出現發燒、虛弱等全身性反應
- 嚴重的反應如全身性過敏反應或Guillain-Barré症候群(GBS)發生率在百萬分之1以下。得到流感之後，Guillain-Barré症候群(GBS)發生率比打疫苗還要高。
- 兒童、青少年雖有通報接種後出現腸胃道症狀、上呼吸道疾病、氣喘、中耳炎等症狀，但不一定與接種流感疫苗有因果關係。
- 成年人接種後雖較常出現肌肉痠痛、發燒及頭痛等症狀，但通常可於兩天內緩解。
- 流感疫苗對於HIV患者亦無不良影響

# 國內的疫苗安全監測

- 被動監測 (常規進行)
  - 由醫師或公共衛生人員於「疫苗不良事件通報暨追蹤關懷系統 (VAERS)」<https://vaers.cdc.gov.tw>、或是全國藥物不良反應通報中心 (ADR)通報, <https://adr.fda.gov.tw/>
  - 或民眾撥打1922專線通報
- 主動監測 (必要時進行)

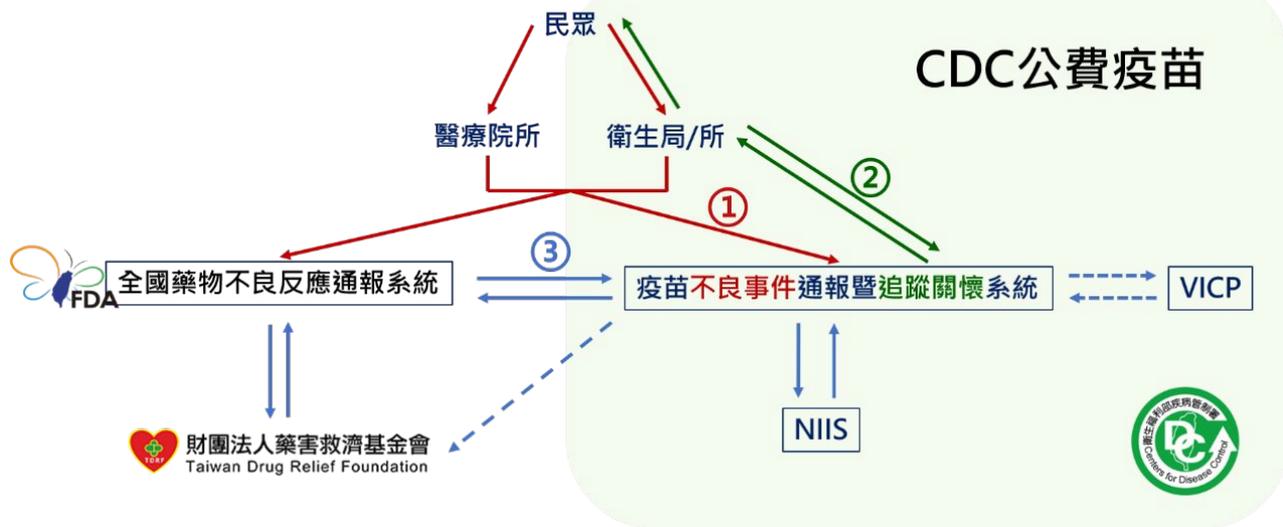
疫苗接種紀錄



健保或醫院就醫資料

- 個案審議
  - 預防接種受害救濟審議委員會(VICP) 或司法相驗

# 疫苗不良事件通報與追蹤流程



- 民眾透過醫療院所或衛生局/所於「疫苗不良事件通報暨追蹤關懷系統 (VAERS)」或全國藥物不良反應通報中心(ADR)進行不良事件通報
- 系統會依通報院所所在地之縣市自動派案，並由衛生局/所就個案進行後續追蹤關懷作業
- 疾管署每日與食藥署進行雙向資料交換

# 接種後嚴重疫苗不良事件通報與處理

- 接種後嚴重疫苗不良事件

- **定義**:包括死亡、危及生命、造成永久性殘疾或傷害、導致病人住院、延長已住院病人住院時間、或胎兒先天畸形者等
- **通報流程**:若有發現個案，應詳填「流感疫苗接種嚴重疫苗不良事件通報單」**立即**通報衛生局或全國藥物不良反應通報中心(ADR)
- 填寫說明，可參考全國藥物不良反應通報中心「[上市後疫苗不良事件通報表填寫指引](#)」
- **處理流程** :配合進行個案病情狀況等相關調查，並提供個案必要之醫療協助。

# 季節性流感疫苗不良事件通報摘要報告

- Updated during 109-12-31 to 110-01-06
- 自 109 年 10 月 5 日起，季節性流感疫苗接種計畫開始。截至 110 年 1 月 6 日止，全國共施打季節性流感疫苗總數為 **594.9 萬劑**，共接獲疫苗**不良事件通報 505 件**，平均每十萬劑注射通報數約為 8.5 件。
  - 非嚴重不良事件:358
    - 發燒、畏寒、頭暈、嘔吐、皮膚紅疹、接種部位紅腫/疼痛等
  - 嚴重不良事件:147
    - 疑似急性心肌炎、疑似Steven-Johnson Syndrome、疑似GBS、疑似熱痙攣、疑似原發性血小板缺乏紫斑症
- 綜合目前疫苗不良事件通報資料之評估結果，尚未觀察到須採取相關措施之安全疑慮。

# 預防接種受害救濟審議委員會(VICP)

- 民國75年
  - 出現口服小兒麻痺疫苗後造成小兒麻痺症個案
- 民國77年6月
  - 參考歐美等先進國家制度，成立預防接種受害救濟基金
  - 疫苗製造或輸入廠商應繳納一定金額，充作預防 接種受害救濟基金，每一人劑疫苗，徵收新臺幣一點五元。
- 民國78年
  - 預防接種諮詢小組召開第一次會議審議
- 民國81年至今
  - 設置獨立審議小組進行審議



# 流感疫苗的受害救濟



- 自102年10月1日至**110年4月30日**止，公費流感疫苗總接種數為**26,932,563劑**，共通報**1,110件**不良事件
- 期間申請預防接種受害救濟之案件僅**336件**
  - 其中經預防接種受害救濟審議小組(VICP)審定結果與流感疫苗相關之案件僅**20件**，發生率約為0.07/每十萬人

# 預防接種受害救濟給付案前五名疫苗種類

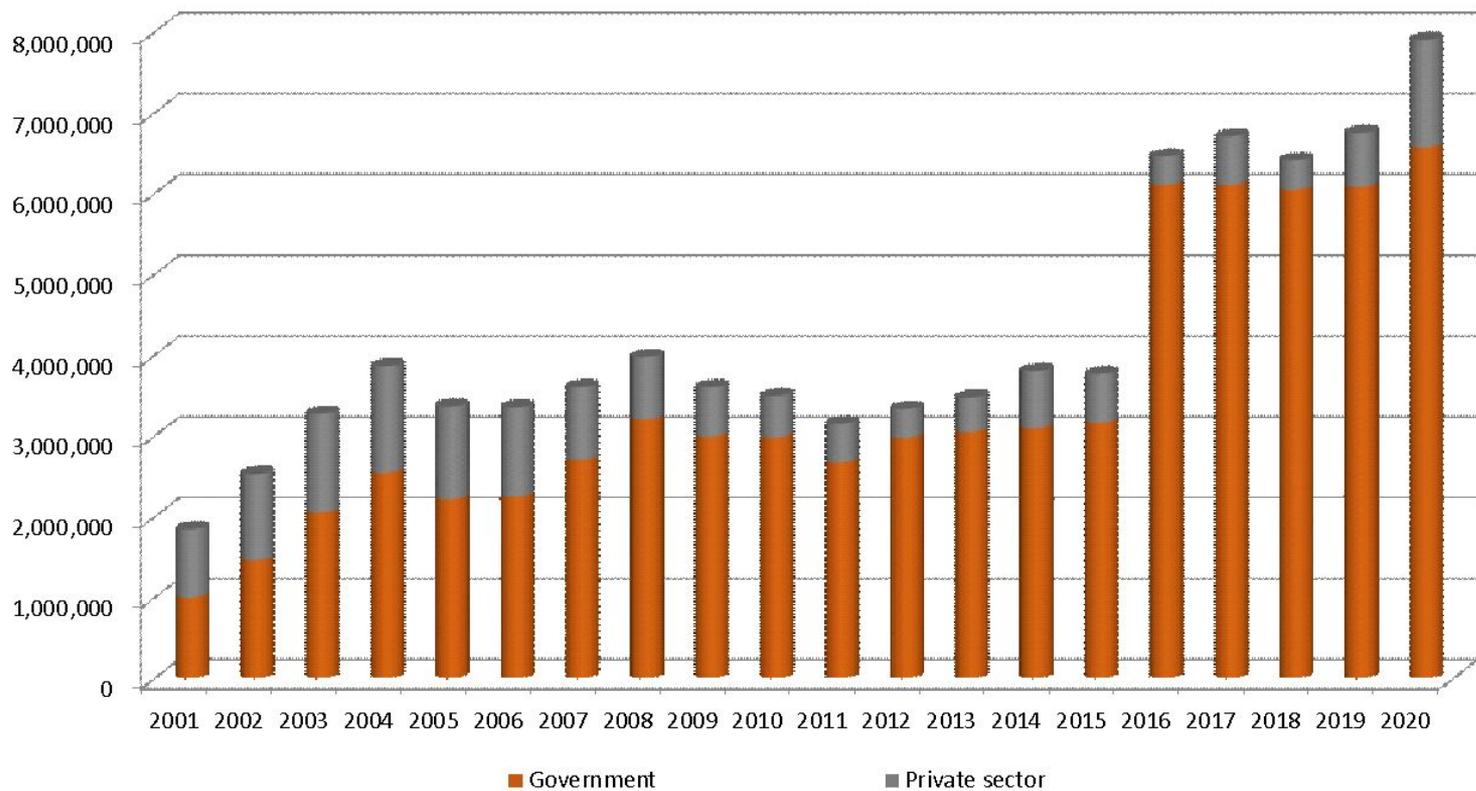
疫苗名稱	審議 案例數	給付案例數	
		救濟給付	其他給付
卡介苗疫苗 (BCG)	521	473	15
季節流感疫苗 (Flu)	519	172	53
新型流感疫苗 (H1N1)	553	75	136
白喉、破傷風、百日咳混合疫苗 (DTP)	137	69	38
五合一疫苗 (5 in 1)	103	45	20

# 接種異常事件通報

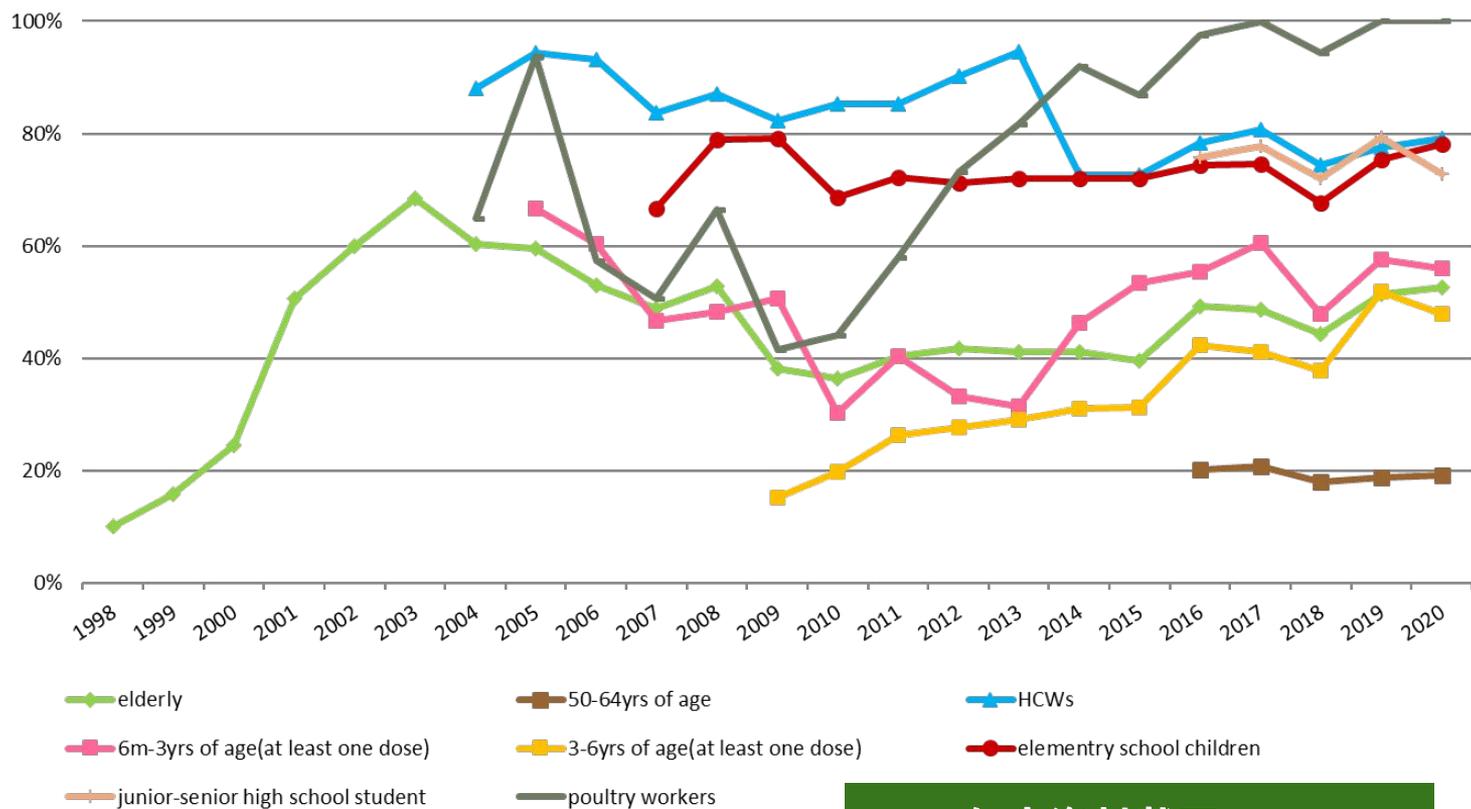
## ● 接種異常事件

- **定義**: 接種疫苗時發生疫苗種類/劑量錯誤、重複施打、提前接種等接種異常事件
- **通報流程**: 合約院所於執行接種工作時，若發生接種異常事件時，**立即**通報衛生局/所
- **處理流程**：
  - 立即告知受接種個案或家長
  - 追蹤個案狀況並提供必要之醫療協助

# 我國流感疫苗使用量



# 我國歷年各類對象流感疫苗施打率



2020年度資料截至2021/4/21

# Take Home Message

- 每年接受流感疫苗接種，是預防流感最有效的方式
  - 保護力會因為該年度流行型別與疫苗株相似度及個體的免疫生成性不同而有差異
  - 若疫苗株與流行株相符，保護力約在70%-90%
  - 老年人保護力稍差，約可**減少30-70%**流感及肺炎住院率
- 流感疫苗安全無虞：六個月以上兒童、孕婦、免疫低下族群均可施打
- 對雞蛋過敏不是接種流感疫苗的禁忌症
- 流感疫苗的不良反應多為注射部位的紅腫、疼痛，可自行緩解
- 國內有完整的疫苗安全監測系統