

針對 Omicron 變異株疫苗保護力的最新進展

陳宏睿¹ 謝思民²

¹ 奇美醫學中心 內科部感染科

² 國立台灣大學附設醫院 內科部感染科

摘 要

COVID-19自2019年年末起造成全世界的大流行。自從疫苗開始大量施打後，才使得疫情逐漸得以控制。SARS-CoV-2在整個Covid-19疫情期間不斷演變和突變，至今為止已出現五種高關注變異株，而每一種皆為全世界帶來新的一波疫情。Omicron變異株自2021年11月被發現後，迅速成為主要流行的變異株。Omicron變異株相較於以往的變異株具有更多的突變，因此帶有更強的免疫逃脫特性。以野生株為藍本所製作的疫苗，在面對Omicron變異株時效果有所折扣。為了改善疫苗的保護力，施打追加劑的疫苗策略在各國間被廣泛推動。除了增加疫苗的接種次數外，疫苗製造商亦推出了雙價疫苗。其成分除了原有的野生株外，額外新增Omicron變異株的BA.1亞型或BA.4/BA.5亞型，以提升疫苗對於Omicron變異株的效果。

關鍵詞： 新冠肺炎病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)
Omicron 變異株 (Omicron variant)
疫苗效果 (Vaccine effectiveness)
疫苗效力 (疫苗療效) (Vaccine efficacy)
雙價疫苗 (Bivalent vaccine)

前 言

SARS-CoV-2自2019年年末被發現，至2022年10月底為止，已造成全球超過六億兩千萬人確診，六百五十萬人死亡¹。隨著病毒不斷變異，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 依照變異株是否可能會降低抗體的中和能力、增加病毒傳播力或疾病程度，且可能影響現有診斷工具的標準，將SARS-CoV-2的變異株分為需留意變異株 (Variants of Interest, VOI)、高關注變異株 (Variants of

Concern, VOC) 與高衝擊變異株 (Variant of High Consequence)。其中高關注變異株有以下五種：Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2) 和 Omicron (B.1.1.529)。截至2022年10月為止，只有Omicron變異株被保留下來²。

面對COVID-19所造成全球大規模的感染，疫苗的使用可以讓感染率、重症率、住院率與死亡率下降^{3,4}。在台灣，通過緊急授權使用的疫苗有mRNA疫苗的BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) 和 mRNA-1273 (Moderna)、

腺病毒載體疫苗的 ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca)、蛋白質次單元疫苗的 Novavax (NVX-CoV2373) 和 MVC-COV1901 (高端)⁵。相較於之前的變異株，Omicron 變異株有更多的突變數量與免疫逃脫特性⁶，會影響疫苗的效果。因此，本文將探討在 Omicron 變異株大流行的時代，各種疫苗策略與保護力的分析，以及雙價疫苗的發展。

Omicron 變異株突變位置與臨床意義

SRAS-CoV-2 的表面具有棘蛋白 (spike protein)，負責宿主受體辨識與細胞膜融合⁷。在棘蛋白中的受體結合域 (receptor-binding domain, RBD) 可以與細胞表面的血管收縮素轉化酶 2 (receptor angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 結合，使病毒進入細胞，進行感染⁸。與野生株相比，Omicron 變異株在棘蛋白至少有 35 處突變，其中在受體結合域的突變有 15 處⁹。這些突變當中，有的可以藉由增加新的氫鍵或是鹽橋，提升受體結合域與血管收縮素轉化酶 2 的親和力，如 N501Y、Q493R、S371L、S373P、S375F、S477N、Q496S、Q498R 和 T478K，使 Omicron 變異株的傳染力提升^{9,10}。但是有些突變反而會降低兩者的親和力，如 K417N 與 E484A。因此有學者推測 Omicron 變異株對於血管收縮素轉化酶 2 的親和力應是介於野生株與 Delta 變異株之間^{11,12}。

此外，有些位於棘蛋白上的突變能幫助病毒逃脫抗體補捉，減少中和抗體效價，如 K417N、G446S、E484A、Q493R、G496S、Q498R 和 N501Y¹³。Omicron 變異株因有上述的突變，所以和之前的變異株相比，具有更多免疫逃脫的特性^{6,14-17}。在 Omicron 變異株出現後的早期研究中發現，與 Delta 變異株的相比，BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗對 Omicron 變異株的中和效價分別降低了 21 倍和 8.6 倍¹⁸。另一篇研究也顯示，在施打三劑 BNT162b2 或 mRNA-1273 疫苗後，對於 Omicron 變異株所產生的中和抗體幾何平均效價 (Geometric mean titer, GMT) 為 50.2，明顯低於野生株 (GMT: 360.6) 與 Delta 變異株 (GMT: 211.1)¹⁹。

在 Omicron 變異株的亞型中，BA.4/BA.5 又比 BA.1，BA.2 多出 L452R、F486V 與 R493Q 突變，因此免疫逃脫能力又高於 BA.1 與 BA.2^{16,20-22}。假病毒中和抗體試驗發現，BA.4/BA.5 於三劑 BNT162b2 或 ChAdOx1 nCoV-19 上所誘發的中和抗體，少於 BA.1/BA.2 (1.8~3.1 倍)²³。感染過 BA.1 的患者血清，對於 BA.5 的抗體中和效果減弱，因此會出現重複感染^{23,24}。

疫苗保護力

疫苗保護力是用來評估與沒有接種疫苗的族群相比，有接種疫苗的族群所減少的罹病、重症或死亡的比率。一般來說，疫苗保護力指標，包括有免疫原性 (immunogenicity，如疫苗接種後在體內所產生的中和抗體效價)，疫苗效力 (或稱疫苗療效，vaccine efficacy)，和疫苗效果 (或稱疫苗效益，vaccine effectiveness)²⁵。疫苗效力是指在理想環境下 (如有安慰劑對照組的臨床試驗) 所獲得之結果，但沒有被臨床試驗納入的族群則無法評估。疫苗效果是指現實世界中，特定族群經由大規模接種疫苗後，所獲得的保護效果^{26,27}。本文中保護力一詞若無特別註明，皆指疫苗效果 (vaccine effectiveness)。

一、兩劑疫苗 (基礎劑)

當只有施打兩劑疫苗時，疫苗對於有症狀的 Omicron 變異株感染的保護力，會低於 Delta 變異株，且會隨時間消退到幾乎沒有效果²⁸⁻³⁰。英國一篇 260 萬人的研究，利用檢測陰性病例對照試驗的方式，發現不管是施打 ChAdOx1 nCoV-19、BNT162b2 或是 mRNA-1273，在超過 20 週時，保護力只會剩下一成左右 (4~15%)，比顯低於 Delta 變異株 (47.4%~67.2%)²⁸。另一篇美國 7 萬人的研究發現，不管是哪一種 mRNA 疫苗，在超過六個月時會沒有保護效果³¹。卡達的研究也顯示，第二劑 mRNA 疫苗對於有症狀的 BA.1/BA.2 感染只能提供短暫的保護力。超過三個月後，保護力會下降至 10% 左右³²。

Omicron 變異株的疫苗保護力在不同亞型之間也有所差異，對於帶有更多突變的 BA.4/

BA.5，其疫苗效果會弱於其他的 Omicron 變異株亞型。南非一篇評估 BNT162b2 針對 Omicron 變異株效果的研究發現，接種兩劑疫苗後，在 3~4 個月、5~6 個月與 7~8 個月時，對於 BA.1/BA.2 與 BA.4/BA.5 的保護力分別是 56.3% vs. 47.4%、45.6% vs. 26.3% 與 38.4% vs. 23.6%³³。在日本，兩劑疫苗對於 BA.1、BA.2 與 BA.5 的保護力分別是 63%、61% 與 37%³⁴。一篇文獻回顧的結果顯示，BA.4/BA.5 對於 BA.1、BA.2、BA.3 的保護力，分別會下降 2.1、2.3、2.1 倍³⁵。

Omicron 變異株所造成的疾病嚴重度，比以往的變異株輕微，且在 Omicron 變異株流行時，已接種過疫苗加上已染疫的人口比率比起以往變異株流行的時期還要多，所以重症、住院或是死亡的情況，並未像以往的變異株一樣嚴重^{36,37}。葡萄牙一篇在 BA.5 流行期間，針對 60 歲以上的族群的研究發現，兩劑疫苗對於 Omicron 變異株在住院與死亡的保護力，在 60~79 歲與 80 歲上分別為 67% vs. 56% 與 59% vs. 58%³⁸，此數據高於本文上段所描述的有症狀感染的保護力。在南非，BNT162b2 對於 Omicron 變異株的住院保護力則有 70%³⁹。一篇文獻回顧的數據表示，在接受兩劑疫苗的 1~6 個月後，對於有症狀的保護力平均下降 47.6%，但是對於重症保護力卻只平均下降 1%⁴⁰。另一篇統合分析也發現，施打兩劑疫苗的六個月後，針對有症狀感染的保護力只剩 22%，但針對住院的保護力仍有 55%⁴¹。美國疾病管制與預防中心的數據顯示，兩劑 mRNA 疫苗對於 BA.1/BA.2 時期與 BA.4/BA.5 時期的住院保護力分別是 39% 與 41%。和本段的其他研究相比，此篇研究的住院保護力相對更低。其作者認為原因是接種疫苗到染疫的期間相隔過久，最後一劑疫苗到染疫時的中位數已超過六個月以上 (BA.1/BA.2：277 天；BA.4/BA.5 (428 天)⁴²。重症與住院保護力在不同的 Omicron 亞型中也存有差異。瑞典的研究顯示兩劑疫苗對於 BA.1 的重症保護力為 91%，而 BA.2 則降至 57%⁴³。

二、三劑疫苗 (基礎劑+一劑追加劑)

由於 Omicron 強大的免疫逃脫特性，造成新的確診者以及重複感染的個案急遽增加，因而發展出施打第三劑疫苗 (追加劑) 的措施^{44,45}。許多假病毒中和抗體試驗顯示，施打第三劑 mRNA 疫苗可以增加針對 Omicron 變異株的中和抗體效價⁴⁶⁻⁴⁹。在一篇法國老年人的前瞻性觀察研究顯示，在施打 BNT162b2 三個月後，其 Omicron 變異株的中和抗體效價可以平均上升近兩倍⁵⁰。台灣的研究也發現，接種三劑 MVC-COV1901，與只接種兩劑相比，能大幅提升對 Omicron 的中和能力；對野生株病毒與對 Omicron 變異株病毒的中和能力的差異倍數也可明顯縮小⁵¹。其他的實驗發現，與 Delta 變異株相比，BA.1 和 BA.2 在第三劑後所誘發出的中和抗體效價仍明顯較低^{19,52}。而針對 BA.4/BA.5 的中和抗體效價又會比其他 Omicron 變異株亞型來得低^{15,23,53-55}。與 BA.2 相比，BA.4/BA.5 在 3 劑 mRNA-1273 或是 BNT162b2 上所誘發的中和抗體，會下降 1.8~4.2 倍⁶。但是台灣的研究卻發現，當基礎劑為 MVC-COV1901、追加劑為 mRNA-1273 時，BA.4/BA.5 的中和抗體效價會與 BA.1 類似。然而當基礎劑改為 ChAdOx1 nCoV-19 或是 mRNA-1273 時，卻無類似的結果⁵⁵。

追加劑除了在體外試驗可以提高中和抗體效價外，在系統性文獻回顧發現亦可改善對於 Omicron 變異株的疫苗效力 (efficacy)⁴⁵。從一篇文獻回顧的整理可以發現，只有施打兩劑的 Omicron 變異株感染率為 21.2%~42.1%，而施打三劑疫苗則可降為 6.4%~17.7%²⁹。上述美國 7 萬人的研究顯示，以 mRNA 作為追加劑時，Omicron 變異株的染疫風險可以比基礎劑時降低 66%³¹。一篇統合分析的研究指出，三劑疫苗染疫的風險只有兩劑疫苗的 0.6 倍⁵⁶。

追加劑的效果在 Delta 與 Omicron 變異株之間一樣存有差異。之前所提到英國 260 萬人的大規模的研究發現，在施打追加劑後，對 Delta 與 Omicron 變異株的有症狀的保護力皆可以上升，但是在 Omicron 變異株上升的幅度卻較少²⁸。卡達的回溯性世代研究也發現，在接受

mRNA 疫苗作為追加劑後，針對 Delta 變異株的保護力可以上升 86.1%，但 Omicron 變異株的保護力只能上升 47.3% (mRNA-1273) 與 49.4% (BNT162b2)⁵⁷。一篇有關於追加劑的統合分析也顯示出相同的趨勢：追加劑對於 Delta 變異株的感染率可以下降 82%，但是對於 Omicron 變異株卻只能下降 47%⁵⁸。雖然追加劑對於有症狀的 Omicron 變異株保護力較弱，但是對於住院與死亡則有足夠的保護力⁵⁷。美國 VISION Network 的研究顯示，施打追加劑可以把 Omicron 變異株的住院保護力，從 37% 提升至 65%⁵⁹。另一篇美國疾病管制與預防中心報告則發現，三劑疫苗對於 Delta 變異株與 Omicron 變異株皆可以提供足夠的急診 (94% vs. 82%) 與住院保護力 (94% vs. 90%)⁶⁰。葡萄牙針對老年人的研究也顯示，三劑疫苗對於 80 歲以上的住院與死亡的保護力分別為 63% 與 64%，而在 60~79 歲則為 67% 與 59%³⁸。

以往體外的研究顯示，兩劑同廠牌的疫苗組合 (ChAdOx1 nCoV-19/ ChAdOx1 nCoV-19)，其免疫活性會低於不同廠牌的搭配 (ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273)⁶¹。瑞典的全國性世代研究發現，兩劑 ChAdOx1 nCoV-19 的疫苗保護力最差 (50%)，而兩劑 mRNA-1273 的保護力最好 (87%)。而 ChAdOx1 nCoV-19 配上 mRNA 疫苗時，保護力可明顯提升 (67~79%)⁶²。因此，哪一種基礎劑與加強劑的疫苗組合可以對 Omicron 變異株提供最好的保護力，就成了值得研究的問題。上述英國大規模的研究顯示基礎劑為 ChAdOx1 nCoV-19 時，加強劑是 ChAdOx1 nCoV-19 的保護力低於 mRNA 疫苗²⁸。卡達的研究發現以 BNT162b2 或是 mRNA-1273 作為追加劑的保護力類似 (49.4% vs. 47.3%)⁵⁷。一篇統合分析的數據顯示，當三劑疫苗皆為同一廠牌時，mRNA-1273 與 BNT162b2 的效果相當⁵⁶。另一篇統合分析發現同源或是異源的疫苗組合對於預防 COVID-19 感染的效果都相當好，其中保護力效果最好的是三劑 mRNA 疫苗 (96%)，其次是兩劑腺病毒載體疫苗和一劑 mRNA 疫苗 (88%)⁶³。此外，這篇統合分析也提到，以其他廠牌疫苗作為追加劑的資料有限，

因此建議以 mRNA 疫苗作為追加劑的選擇⁶³

三、四劑疫苗 (基礎劑+兩劑追加劑)

美國 VISION Network 的研究顯示，追加劑的效果會隨著時間減退⁵⁹。mRNA 疫苗當作追加劑時，對於 Omicron 的保護力在 3 個月後會迅速減少，只能維持數 4~6 月。^{29,64-66}。因此，第四劑疫苗的接種計畫因而被推動。以色列於 2022 年 1 月起，為年紀 60 歲以上、醫療工作者與高風險族群施打第四劑 BNT162b2。發現與第三劑疫苗相比，第四劑疫苗可以改善感染率 (下降 2 倍) 與重症的發生率 (下降 3.5 倍)⁶⁷。加拿大針對機構住民施打第四劑 mRNA 疫苗的研究顯示，第四劑疫苗對於 Omicron 變異株的感染、有症狀感染與重症的保護力分別是 36%、57% 與 81%⁶⁸。葡萄牙針對老年人的研究顯示，第四劑疫苗對於 80 歲以上的住院與死亡的保護力分別為 81% 與 82%，皆高於第三劑疫苗³⁸。

雙價疫苗

Omicron 變異株已成為 COVID-19 的主要流行株，但是因其免疫逃脫特性，造成疫苗的效果減弱，因此疫苗製造商一直在著手開發針對新變異株的疫苗⁶⁹。2022 年 4 月起，莫德納研發出兩種次世代雙價疫苗：mRNA-1273.214 (野生株 + BA.1) 與 mRNA-1273.222 (野生株 + BA.4/BA.5)⁷⁰。一項針對 BA.4/BA.5 的中和抗體試驗發現，在 28 天後，接種 mRNA-1273.214 所產生的中和抗體效價，在沒有確診的族群中是接種 mRNA-1273 的 1.69 倍；而在染疫過的族群則為 1.68 倍⁷¹。若是利用數學模型推算，mRNA-1273、mRNA-1273.214、mRNA-1273.222 對於 BA.4/BA.5 的感染保護力分別為 57.75%、69.55% 與 87.89%；重症的保護力則分別為 83.29%、89.73% 與 96.94%⁷⁰。

結 論

疫苗是對抗 COVID-19 疫情的重要武器，然而，疫苗的保護力並非一成不變。接種之後，抗體濃度會隨著時間慢慢下降，再加上

SARS-CoV-2 不斷地突變，造成只有基礎劑的施打並不足以預防有症狀的 Omicron 變異株感染。額外的追加劑接種可恢復有症狀的 Omicron 變異株的保護力，但是相較於 Delta 變異株，恢復的幅度較小。雖然追加劑對有症狀的 Omicron 感染的預防效果不如以往，卻依然可以為重症、住院與死亡提供足夠的疫苗效果。除此之外，研究發現追加劑只能為 Omicron 變異株短暫地提供 3~6 個月的保護力。因此，重複的加強劑接種計畫在各國間被普遍推行。經由以色列、美國、加拿大與葡萄牙等國的統計發現，第四劑疫苗可以為年長者與高風險族群帶來良好的重症與住院保護力。含有 Omicron 變異株成分的雙價疫苗也被研發出來，且在實驗中的中和抗體效價是高於單價疫苗的。但須待進一步的研究才能得知雙價疫苗對於真實世界的效果。

參考文獻

1. WHO, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data, Accessed November 14, 2022. <https://covid19.who.int/>
2. WHO, Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed November 14, 2022. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
3. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, et al. The Impact of Vaccination on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreaks in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(12):2257-64.
4. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nat Med* 2021 278. 2021;27(8):1370-8.
5. 衛生福利部疾病管制署。COVID-19 疫苗-疫苗簡介。 Accessed November 14, 2022. <https://www.cdc.gov.tw/Categories/epjWGimoqASwhAN8X-5Nlw>
6. Wang Q, Guo Y, Iketani S, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature* 2022;608(7923):603-8.
7. Huang Y, Yang C, Xu XF, et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020;41(9):1141-9.
8. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020;581(7807):215-20.
9. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, et al. Evolution of the SARS-CoV-2 Omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol* 2022; 32(5): e2381.
10. Hewins B, Richardson C, Rubino S, et al. Molecular mechanisms responsible for SARS-CoV-2 antibody waning and vaccine escape in Omicron sublineages BA.4 and BA.5. *J Infect Dev Ctries* 2022;16(7):1122-5.
11. Pondé RAA. Physicochemical effect of the N501Y, E484K/Q, K417N/T, L452R and T478K mutations on the SARS-CoV-2 spike protein RBD and its influence on agent fitness and on attributes developed by emerging variants of concern. *Virology* 2022;572:44-54.
12. Fan Y, Li X, Zhang L, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1).
13. Wang Y, Zhang L, Li Q, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect* 2022;11(1):1-5.
14. Luo D, Yang X, Li T, et al. An updated RBD-Fc fusion vaccine booster increases neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variants. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):7-9.
15. Anichini G, Terrosi C, Gori Savellini G, et al. Antibody Response against Circulating Omicron Variants 8 Months after the Third Dose of mRNA Vaccine. *Vaccines* 2022; 10(9):8-13.
16. Kliker L, Zuckerman N, Atari N, et al. COVID-19 vaccination and BA.1 breakthrough infection induce neutralising antibodies which are less efficient against BA.4 and BA.5 Omicron variants, Israel, March to June 2022. *Euro Surveill* 2022;27(30):1-5.
17. Zhang X, Wu S, Wu B, et al. SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance. *Signal Transduct Target Ther* 2021 61. 2021;6(1):1-3.
18. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 2022;602(7898):671-5.
19. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, et al. Omicron Infection Evokes Cross-Protection against SARS-CoV-2 Variants in Vaccinees. *Vaccines* 2022;10(5):4-10.
20. Tegally H, Moir M, Everatt J, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med* 2022;28(9):1785-90.
21. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022;608(7923):593-602.
22. Xia S, Wang L, Zhu Y, et al. Origin, virological features, immune evasion and intervention of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):1-7.
23. Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 2022;185(14):2422-33. e13.
24. Khan K, Karim F, Ganga Y, et al. Omicron BA.4/BA.5 escape neutralizing immunity elicited by BA.1 infection. *Nat Commun* 2022;13(1):1-7.
25. 陳婉青。COVID-19 疫苗系列專欄：什麼是疫苗保護力？*疫情報導* 2021;37(6):80-81.
26. 王亞蕾。疫苗研發的臨床參考要點。當代醫藥法規月刊。

- 2018;98:1-10.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Principles of Epidemiology in Public Health Practice, 3rd Edition. Accessed November 14, 2022. <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section6.html>.
 28. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386(16):1532-46.
 29. Kherabi Y, Launay O, Luong Nguyen LB. COVID-19 Vaccines against Omicron Variant: Real-World Data on Effectiveness. *Viruses* 2022;14(10):2086.
 30. Richterman A, Behrman A, Brennan PJ, et al. Durability of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Booster Vaccine Protection Against Omicron Among Healthcare Workers With a Vaccine Mandate. *Clin Infect Dis* June 2022.
 31. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA* 2022;327(7):639-51.
 32. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nat Commun* 2022 131. 2022;13(1):1-12.
 33. Collie S, Nayager J, Bamford L, et al. Effectiveness and Durability of the BNT162b2 Vaccine against Omicron Sublineages in South Africa. *N Engl J Med* 2022:1-2.
 34. Koderá S, Niimi Y, Rashed EA, et al. Estimation of mRNA COVID-19 Vaccination Effectiveness in Tokyo for Omicron Variants BA.2 and BA.5: Effect of Social Behavior. *Vaccines* 2022;10(11):1820.
 35. Jacobsen H, Katzmarzyk KM, Higdon MM, et al. Post-Vaccination Neutralization Responses to Omicron Sub-Variants. *Vaccines* 2022;10(10):1757.
 36. Ao D, Lan T, He X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Immune escape and vaccine development. *MedComm* 2022; 3(1).
 37. Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nat Commun* 2022 131. 2022;13(1):1-8.
 38. Kislalya I, Machado A, Magalhães S, et al. COVID-19 mRNA vaccine effectiveness (second and first booster dose) against hospitalisation and death during Omicron BA.5 circulation: cohort study based on electronic health records, Portugal, May to July 2022. *Euro Surveill* 2022;27(37):2200697.
 39. Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med* 2022;386(5).
 40. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the Omicron variant. *Lancet Infect Dis* 2022;22(8):1114-1116.
 41. Meggiolaro A, Sane Schepisi M, Farina S, et al. Effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 Omicron variant infection, symptomatic disease, and hospitalization: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* October 2022:1-11.
 42. Surie D, Bonnell L, Adams K, et al. Effectiveness of Mono-valent mRNA Vaccines Against COVID-19 – Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults During BA. 1 / BA. 2 and BA. 4 / BA. 5 Predominant Periods of SARS-CoV-2 Omicron Variant in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(42):1327-34.
 43. Björk J, Bonander C, Moghaddassi M, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against severe disease from SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants - surveillance results from southern Sweden, December 2021 to March 2022. *Euro Surveill* 2022;27(18).
 44. Gruell H, Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med* 2022; 28(3):477-480.
 45. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, et al. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol* 2022;94(7):2969-2976.
 46. Garcia-Beltran WF, St. Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell* 2022;185(3):457-66.e4.
 47. Pajon R, Doria-Rose NA, Shen X, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization after mRNA-1273 Booster Vaccination. *N Engl J Med* 2022;386(11):1088-91.
 48. Ariën KK, Heyndrickx L, Michiels J, et al. Three doses of BNT162b2 vaccine confer neutralising antibody capacity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *NPJ Vaccines* 2022;7(1):35.
 49. Du Y, Chen L, Shi Y. Booster COVID-19 vaccination against the SARS-CoV-2 Omicron variant: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):e2062983.
 50. Alidjinou EK, Demaret J, Corroyer-Simovic B, et al. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine booster against SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants in nursing home residents: A prospective observational study in older adults aged from 68 to 98 years. *Lancet Reg Heal - Eur* 2022;17: 100385.
 51. Hsieh SM, Chang SC, Cheng HY, et al. Durability and Immunogenicity of Neutralizing Antibodies Response Against Omicron Variants After Three Doses of Subunit SARS-CoV-2 Vaccine MVC-COV1901: An Extension to an Open-Label, Dose-Escalation Phase 1 Study. *Infect Dis Ther* 2022;11(4):1493-504.
 52. Alidjinou EK, Demaret J, Corroyer-Simovic B, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2, and cellular immune responses 3 months after booster vaccination. *Clin Microbiol Infect* October 2022.
 53. Tan CW, Lim BL, Young BE, et al. Comparative neutralisation profile of SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.75 and BA.5. *Lancet Microbe* 2022;3(12):e898.
 54. Hachmann NP, Miller J, Collier ARY, et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med* 2022;387(1):86-8.
 55. Liu YM, Lee YL, Liu CE, et al. Neutralization of SARS-

- CoV-2 Omicron BA.1, BA.4, and BA.5 by primary ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273, MVC-COV1901 and booster mRNA-1273 vaccination. *Infection* 2022;Sep 15:1-4.
56. Zou Y, Huang D, Jiang Q, et al. The Vaccine Efficacy Against the SARS-CoV-2 Omicron: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Public Heal* 2022;10(July):1-9.
57. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med* 2022;386(19):1804-16.
58. Zhu Y, Liu S, Zhang D. Effectiveness of COVID-19 Vaccine Booster Shot Compared with Non-Booster: A Meta-Analysis. *Vaccines* 2022;10(9):1-9.
59. Adams K, Rhoads JP, Surie D, et al. Vaccine effectiveness of primary series and booster doses against covid-19 associated hospital admissions in the United States: living test negative design study. *BMJ* 2022;379:e072065.
60. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. *Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):139.
61. Kaku CI, Champney ER, Normark J, et al. Broad anti-SARS-CoV-2 antibody immunity induced by heterologous ChAdOx1/mRNA-1273 vaccination. *Science* 2022; 375(6584):1041-7.
62. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur* 2021;11:100249.
63. Au WY, Cheung PPH. Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: Living systematic review with network meta-analysis. *BMJ* 2022;(April):1-10.
64. Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med* 2022;28(5):1063-71.
65. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the Omicron and delta variants in a large health system in the USA: A test-negative case-control study. *Lancet Respir Med* 2022;10(7):689.
66. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med* 2022;387(1):21-34.
67. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med* 2022;386(18):1712-20.
68. Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, et al. Effectiveness of a fourth dose of COVID-19 mRNA vaccine against the Omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: Test negative design study. *BMJ* 2022;378:e071502.
69. Rubin R. COVID-19 Boosters This Fall to Include Omicron Antigen, but Questions Remain About Its Value. *JAMA* 2022;328(5):412-4.
70. Kohli MA, Maschio M, Lee A, et al. The potential clinical impact of implementing different COVID-19 boosters in fall 2022 in the United States. *J Med Econ* 2022;25(1):1127-39.
71. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2022:1-23.

Updated Effectiveness of Covid-19 Vaccines Against Omicron Variant

Hung-Jui Chen¹, and Szu-Min Hsieh²

*¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan;*

*²Division of Infectious Diseases, National Taiwan University Hospital and College of Medicine,
National Taiwan University, Taipei, Taiwan*

The COVID-19 pandemic began since December 2019. Due to widespread vaccination, new recorded COVID-19 cases had declined. However, SARS-CoV-2 has mutated over time, and there had been five SARS-CoV-2 variants of concern (VOC), which caused waves of the pandemic. The Omicron variant emerged in late 2021, and became the dominant strain in the world rapidly. The Omicron variant had more mutations than previous SARS-CoV-2 variants, making it become a more immune escape variant. Vaccines designed based on wild-type viral strains were less effective against the Omicron variant. Therefore, booster doses were administered to increase vaccine effectiveness in most countries. Besides the strategy of repeating booster doses against Omicron variant, vaccine companies also developed bivalent mRNA vaccine, including wild type/Omicron BA.1 and wild type/Omicron BA.4/5 vaccine. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 402-409)