

出國報告（出國類別：其他）

2022 歐洲風濕病醫學會年會 線上會議心得報告

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：陳彥如 主治醫師

派赴國家/地區：丹麥

出國期間：2022/06/01-2022/06/04 (線上會議)

報告日期：2022/07/04

摘要（含關鍵字）

每年的歐洲風濕病醫學會年會(EULAR)是風濕科學界醫師學者最為期待的盛會之一，2022年的會議在丹麥哥本哈根盛大舉行，因為 COVID-19 pandemic，近兩年都同步開放實體及線上會議，而我此次參與的是線上會議，並參與 poster view，會議前須製作海報，錄製音檔。我們的摘要主題是 Efficacy and Safety of ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 and mRNA-1273 Vaccines: A Comparative Study in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. 探討自體免疫疾病病人接受 vector vaccine (AZ 疫苗)及 mRNA vaccine (Moderna 疫苗)後的效果、安全性，並以類風濕性關節炎病患為主軸，以 single-cell RNA sequencing 進一步剖析各細胞中於接受 COVID-19 vaccine 後基因表現及訊號傳遞的變化。藉由發表論文摘要，與國際先進學者深入討論，並讓台灣的研究能在國際被看見，亦期望未來能有更多的跨國性合作機會。

關鍵字：歐洲風濕病醫學會年會、EULAR、AZD1222、mRNA-1273、single-cell RNA sequencing。

目 次

摘要.....	
目的.....	
過程.....	
心得.....	
建議.....	
附錄.....	

本文

一、目的

每年的歐洲風濕病醫學會年會(EULAR)是風濕科學界醫師學者最為期待的盛會之一，2022 年的會議在丹麥哥本哈根盛大舉行，藉由參與國際會議，更新風濕領域新知，並藉由發表論文摘要，與國際先進學者深入討論，並讓台灣的研究能在國際被看見，亦期望未來能有更多的跨國性合作機會。

二、過程

今年的 EULAR 很特別，是成立第 75 週年，並在第一屆舉辦的國家盛大召開，懷舊與紀念的意味特別濃烈。因為 COVID-19 pandemic，近兩年都同步開放實體及線上會議，而我此次參與的是線上會議，並參與 poster view，會議前須製作海報，錄製音檔。我們的摘要主題是 Efficacy and Safety of ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 and mRNA-1273 Vaccines: A Comparative Study in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. 探討自體免疫疾病病人接受 vector vaccine (AZ 疫苗)及 mRNA vaccine (Moderna 疫苗)後的效果、安全性，並以類風濕性關節炎病患為主軸，以 single-cell RNA sequencing 進一步剖析各細胞中於接受 COVID-19 vaccine 後基因表現及訊號傳遞的變化。我們從 2021 年中開始收案，至 2021 年底已收案接近 500 人，參與者在施打 COVID-19 疫苗第一劑及第二劑後會接受問券調查，問卷內容包含施打疫苗種類、施打後的不適、及施打疫苗後免疫疾病嚴重度是否惡化或緩解等，此外，所有參與者也有抽取血液檢體進行 anti-SARS-CoV-2 IgG level 的檢驗，部分類風濕性關節炎病患會留取周邊血液檢體取得 PBMC 進一步進行 single-cell RNA sequencing 分析。我們的結果顯示，自體免疫疾病病人接受 mRNA vaccine 後的 anti-SARS-CoV-2 IgG level 會比接受 vector vaccine 高，而兩種疫苗的安全性相當；類風濕性關節炎患者於施打 COVID-19 疫苗後，anti-SARS-CoV-2 IgG level 高的病人其血中的 CD16 monocytes 的比例也較高，而且可能是經由 HLA-DRA and CD4 interaction 的 pathway。依實驗研究結果，可以提供自體免疫疾病患者接受新冠疫苗選擇時更多的參考，也提供了更多後續研究的方向。此篇論文最近剛好被 *Frontiers in immunology* 期刊接受，後續的研究也將繼續進行。

三、心得

獲取新知一直都是參與國際會議的重要目的之一，今年 EULAR 也推出了許多新的治療指引。令我印象最深刻的為 2022 EULAR 類風濕性關節炎處置建議及臨床應用的更新。此次更新主要重新審視三個重要部分：(1) 短期使用類固醇作為一線治療策略的建議：當開始或改變 csDMARDs (conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs)治療時，可考慮短期使用不同劑量或不同劑型之類固醇，但應在臨床許可的情況下，盡快調降劑量並停藥；停用類固醇後，若病人持續維持緩解，可考慮降低 DMARDs 的劑量；(2) 繼 tofacitinib ORAL Surveillance 研究延伸之安全性議題，評估 JAK

抑制劑在不適用 methotrexate 病人的定位：若初次 csDMARD 治療無法達到治療目標時，且有預後不良因子出現時，應加上生物製劑 (bDMARDs, biological disease modifying antirheumatic drugs)；可考慮使用 JAK 抑制劑，但需考慮相關風險因子；(3) 納入 bDMARDs 轉換及減量的新數據。每年推出的新治療指引都讓臨床醫師奉為圭臬，先熟讀一番後再比較前後差異，歸納出差異的原因。此外，今年的 EULAR 也首度納入類風濕性關節炎「精治」化的討論，探討類風濕性關節炎的精準治療。Early AMPLE 試驗中病患進行全血 RNA sequencing 分析，了解早期類風濕性關節炎病患使 Abatacept 或 Adalimumab 兩種生物製劑後，不同藥物對關鍵免疫細胞的影響。此分析結果顯示，在治療 28 周內，使用 Abatacept + methotrexate 之組別相較於 Adalimumab + methotrexate 組對體內關鍵調控免疫細胞之基因 (包含樹突狀細胞、T 細胞和 B 細胞) 改變相對穩定。而當 28-48 周時，所有病患皆使用 Abatacept + methotrexate 治療，其調控免疫細胞之基因變化趨於緩和。此觀察現象與臨床效果之相關性仍需更進一步之臨床研究證實，然而，此試驗卻是風濕免疫領域精準化治療的一個新的里程碑。這也呼應了我們此次投稿的摘要內容。此次準備論文摘要的過程也讓我學到更多，英文演說音檔的錄製是門大學問，除了基本必備的良好錄音設備外，內容闡述也需詳加規劃，需要簡要概述摘要的內容，也要對實驗方法多加解釋，最後用平易近人的方式解釋我們的結果。期許未來能更能以說故事的方式侃侃而談我們的研究，把死板的文字變成跳動的音符，使聽眾聽得津津有味、欲罷不能。曾經有師長說過，如果演講結束後沒有人問問題，那代表你說得不夠有趣，或是其實大家都聽不懂你想表達的；當有人嘗試問問題，要記得感激，因為對方聽懂了，而且他試著擠出問題，與你對話。

四、建議（包括改進作法）

1. 院方對資深及年輕醫師的培育非常盡心盡力，也因此讓醫師們有很多發展空間。身在研究部，感受到院長對研究的支持，也期許自己能更為奮發向上，繼續精進我們的研究量能，拿出更好的結果與國外學者共同討論切磋。然而，薪水與努力不成正比卻一直是教研部醫師較為弱勢的部分，尤其是年輕醫師，若在兼顧臨床與教學研究的同時，也給予相對應的薪資，相信能讓教研部醫師覺得受到肯定，也將有更多年輕醫師願意為教學研究貢獻多一份心力。
2. 因歐美線上會議時間常在台灣時間的晚上或半夜，而白天仍有臨床工作，繁忙的臨床工作後，剩餘參與會議的時間及體力就變得有限，然大多數科內的醫師多有意願參與每年盛大的歐洲風濕科年會，故白天工作實也無法請他人代理，建議有意願參與線上會議的科別提早規劃會議期間的科內運作，將臨床工作平均分配，譬如科內一半醫師參與美國風濕科年會會議，一半醫師則參與歐洲風濕科年會會議，會議期間由一半沒參與會議的醫師幫忙臨床工作，如此所有醫師均能專心參與線上會議，亦能同時讓臨床工作不停擺。
3. 因為受限於母語非英語，大多數醫師選擇貼 Poster 而不是 oral presentation，然而 oral

presentation 才更能讓國際看到台灣的研究成果，也能第一手讓學術意見充分交流。若醫院能舉辦英語口說訓練及 oral presentation 訓練，對國際化會更有幫助。

4. 未來將持續自體免疫疾病病人的疫苗收案，且隨著確診率攀升，確診後的自體免疫疾病病人其免疫變化情形也會是未來討論重點，建議科內可建立確診後收案的問卷及檢體收集。

五、附錄

參閱投稿的 poster :

Single-Cell RNA Sequencing to Decipher the Immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 and mRNA-1273 Vaccines in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases

EULAR Presentation number: POS1249

Yen-Ju Chen^{1,2}, Po-Liang Cheng¹, Wen-Nan Huang¹, Hsin-Hua Chen¹, Hong-Wei Chen², Jun-Peng Chen², Ching-Tsai Lin¹, Kuo-Tung Tang¹, Wei-Ting Hung¹, Tsu-Yi Hsieh¹, Yi-Hsing Chen¹, Yi-Ming Chen^{1,2}, Tzu-Hung Hsiao²

¹Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

²Department of Medical Research, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

Background

Several studies have demonstrated immunogenicity after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune rheumatic diseases (AIRD), but the differences between mRNA-based and vector vaccines and the cellular responses to COVID-19 vaccines according to distinct immunogenicity in AIRD patients are still unclear.

Objectives

To investigate the differences in efficacy and safety between the vector vaccine ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) and mRNA-based vaccine mRNA-1273 (Moderna) in patients with AIRD, and to explore the cell-cell interactions between high and low anti-SARS-CoV-2 IgG levels in patients with rheumatic arthritis (RA) by single-cell RNA sequencing (scRNA-seq).

Methods

From September 16 to November 15, 2021, we consecutively enrolled 243 participants aged ≥20 years with AIRD who received COVID-19 vaccination, of whom 113 were immunized with AZD1222 and 130 with mRNA-1273. The level of serum IgG antibodies to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain on the spike protein S1 subunit was quantified by electrochemiluminescence immunoassay at 4-6 weeks after vaccination. Moreover, peripheral blood mononuclear cells were isolated from two RA patient with high anti-SARS-CoV-2 IgG level and four RA patients with low level for scRNA-seq and cell-cell communication signal was analyzed by CellChat.

Results

The anti-SARS-CoV-2 IgG seropositivity rate was 78.8% (89/113) for AZD1222 and 83.1% (108/130) for mRNA-1273. The level of anti-SARS-CoV-2 IgG was higher in patients who received mRNA-1273 than in those who received AZD1222 (β: 30.15, 95% CI: 11.67-48.63, p=0.002) (Table 1). Prednisolone-equivalent dose >5 mg/day and methotrexate (MTX) use in AIRD patients, and non-anti-tumor necrosis factor (TNF)-α biologics and Janus kinase (JAK) inhibitor use in RA patients were associated with inferior immunogenicity. ScRNA-seq revealed CD16-monocytes were predominant in RA patients

with high anti-SARS-CoV-2 IgG antibody level, and enriched pathways related to antigen presentation via major histocompatibility complex class II (MHC class II) were found (Figure 1). HLA-DRA and CD4 interaction was vigorous among all identified MHC-II pathway and was enhanced in high anti-SARS-CoV-2 IgG antibody group.

Conclusion

mRNA-1273 and AZD1222 vaccines exhibited differential immunogenicity in patients with AIRD. Enriched pathways related to antigen presentation via MHC class II in CD16-monocytes might be associated with higher anti-SARS-CoV-2 IgG level in RA patients and further study is warranted.

Table 1. Multivariate analysis of anti-SARS-CoV-2 IgG level in patients with rheumatic diseases following COVID-19 vaccines

	Multivariate analysis		
	β	95% CI	p value
Medications			
Glucocorticoids			
Not used	Reference		
≤5 mg/day	-22.48	(-56.33, 11.37)	0.192
>5 mg/day	-23.45	(-43.54, -3.36)	0.022
Methotrexate	-24.89	(-45.70, -4.08)	0.019
Targeted therapies			
Targeted therapies group			
Not used	Reference		
TNF inhibitor	-15.78	(-41.33, 9.76)	0.224
Non-TNF bDMARD	-25.27	(-55.47, 4.93)	0.100
JAK inhibitor	-17.08	(-47.23, 13.07)	0.265
Vaccine			
ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222	Reference		
mRNA-1273	30.15	(11.67, 48.63)	0.002

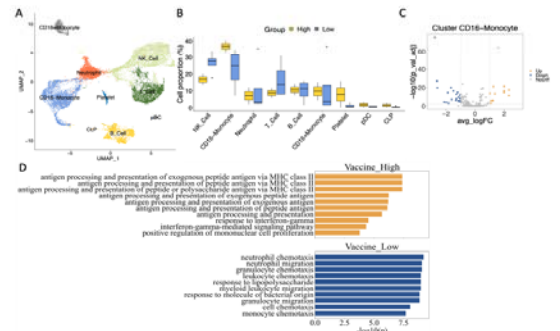


Figure 1. The comprehensive cell atlas of PBMC of RA patients with high and low anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies.

A) UMAP visualization of PBMC cells from RA patients. B) The proportion of cell types between high and low antibody groups. C) Volcano plot of CD16-monocyte showed differential expressed genes. D) Pathway analysis between high and low antibody groups; PBMC: peripheral blood mononuclear cell, RA: rheumatoid arthritis, NK cell: natural killer cell, pDC: plasmacytoid dendritic cell, CLP: common lymphoid progenitor.