

呼吸道細胞融合病毒感染免疫預防建議
Recommendation for Immune Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus
Infection

台灣兒童感染症醫學會
國家衛生研究院兒童醫學及健康研究中心
台灣兒科醫學會
台灣新生兒科醫學會

Pediatric Infectious Diseases Society of Taiwan
Child Health Research Center, National Health Research Institutes, Taiwan
Taiwan Pediatric Association
Taiwan Society of Neonatology

制定：2008 年 9 月 1 月
第一次修訂：2018 年 6 月 30 日
第二次修訂：2024 年 6 月 22 日
第三次修訂：2025 年 2 月 25 日

註：本建議中所列出之條文，為台灣兒科專家根據現有的醫學證據所做出的綜合建議。此建議應根據日後更多的醫學研究發現加以修改，且不應引用這些條文作為糾紛審議之依據。

呼吸道細胞融合病毒（respiratory syncytial virus；RSV）為幼兒因為細支氣管炎與肺炎住院最常見的原因，幾乎所有兒童在 2 歲以前都會得到感染。需要住院的嚴重感染大多發生於出生後 2-3 個月之內 [1,2]，文獻報告中住院兒童的死亡率為 0.1%–9.3% [3-5]。一些流行病學資料顯示，RSV 感染可能會增加日後發生氣喘的發生率 [6]。

RSV 感染導致需要住院或其他嚴重病症的危險因素包括早產、先天性心臟病、慢性肺病、免疫缺損、神經肌肉病變等，他們有較高的住院率與死亡率 [5,7]，尤其一歲以下與院內感染者 [5,8]。美國兒科醫學會（American Academy of Pediatrics）認為懷孕 < 29 週之早產兒比懷孕時間較長的早產兒有高出 2–4 倍的住院率，而 ≥ 29 週早產兒不必常規使用 RSV 抗體預防 [7]。

位處亞熱帶的台灣地區，RSV 流行的季節傾向並不明顯，一年十二個月均有病例。在台灣北部地區，RSV 流行曲線呈現雙峰分布，一個在三月至五月，另一個在八月至十月。在台灣南部地區，RSV 感染在四月至七月發生率較高

[5]。無論南北部，每年發生率較高的月份並不固定，所以難以界定「RSV 季節」(RSV season) [5]。

Palivizumab

Palivizumab 為人源化 (humanized) 的老鼠 IgG1 單株抗體，作用標的為 RSV 融合蛋白 (fusion protein; F protein) 的保守表位 (conserved epitope)，可中和 RSV 並抑制病毒與細胞融合的能力。其中 95% 是人類抗體的胺基酸序列，5% 則為抗原結合位址的老鼠抗體序列 [9]。

1996–1997 年間進行的對照研究，使用 palivizumab 可將幼兒 RSV 住院率由 10.6% 降到 4.8% [10]。上市前的另一個對照研究，RSV 住院率由 9.7% 降到 5.3% [11]。一個 Cochrane Review 顯示 palivizumab 可明顯減少住院率與呼吸道感染相關住院，但對死亡率沒有明顯影響 [12]。

Palivizumab 的建議劑量為 15 mg/kg/dose 肌肉注射，每個月注射一次。安全性良好，有過立即型過敏 (anaphylaxis) 與其他嚴重過敏的報告 [7]。因為是單株抗體，所以對肌肉注射的活性減毒疫苗並無干擾作用，對非活性疫苗也沒有干擾 [7]。成本效益分析顯示 palivizumab 只對高風險兒童具成本效益 [13]。

Nirsevimab

Nirsevimab 是基因重組的人類單株抗體，可結合 RSV F 蛋白的 F1 與 F2 次單位，可中和 A 型與 B 型 RSV [14]，其結合位點極保守 (conserved) 而罕見突變 [15]。Nirsevimab 在抗體的 Fc 區位做了YTE 的三個胺基酸改變，使其半衰期得以大幅延長 [16]。Palivizumab 的半衰期為 19 – 27 天，nirsevimab 為 69 天 [17]。

第 IIb 期臨床試驗包括 1,453 位 29–34 懷孕週數早產兒，第 III 期臨床試驗包括 3,012 位晚期早產 (late preterm) 兒與足月產嬰兒 (懷孕週數 ≥ 35 週)，150 天追蹤對需醫療照顧的 RSV 下呼吸道感染的保護效益是 79.0% (95% CI = 68.5%–86.1%)，預防 RSV 下呼吸道感染住院的效益是 80.6% (95% CI = 62.3%–90.1%)，預防 RSV 下呼吸道感染需要住入加護病房的效益是 90.0% (95% CI = 16.4%–98.8%)，試驗中沒有死亡病例，沒有特殊嚴重不良反應 [18]。第 IIIb 期臨床試驗收集 8,058 位懷孕週數 ≥ 29 週且年齡 ≤ 12 個月的嬰兒，追蹤六個月之內，nirsevimab 對於 RSV 住院的保護效益為 83.2% (95% CI = 67.8%–92.0%) [19]。

一個比較 palivizumab 與 nirsevimab 的研究收集 615 位懷孕週數 < 35 週的早產兒與 310 位於六個月內需要醫療照顧的慢性肺病嬰兒或明顯血行動力學異常的先天性心臟病嬰兒，都沒有觀察到特殊嚴重不良反應 [18]。

2023 年美國的研究顯示，將 nirsevimab 的價格設定為每劑美金 445 元，使用於 < 8 個月嬰兒符合成本效益。Nirsevimab 以每劑美金 890 元的價格使用於第二個 RSV 流行季，則不符合成本效益 [18]。

[建議]

一、一般性預防：

1. 母乳含有對抗 RSV 的免疫球蛋白與其他免疫因子，餵哺母乳可降低呼 RSV 感染率與疾病嚴重度。
2. 手部污染是 RSV 傳染的重要途徑，包括健康照護相關感染。在接觸病人前後、接觸病人周遭的器具、脫掉手套後，均應確實洗手。建議使用經過認證的乾式洗手液，如果手部有明顯髒污，或沒有乾式洗手液，需要濕洗手。
3. 二手菸可增加 RSV 感染率與疾病嚴重程度，家人應避免抽菸。

二、Palivizumab

1. 每次肌肉注射 15 mg/dose，每個月注射一次。台灣地區並無 RSV 的明顯流行季節，所以使用 palivizumab 時，建議在出生後持續使用一段時間，台灣健保建議使用 6 個月。
2. 下列 1 歲以下高危險幼兒建議使用 palivizumab 預防 RSV 感染：
 - A. 懷孕週數 < 33 週之早產兒。
 - B. 懷孕週數 < 35 週且合併慢性肺病。
 - C. 明顯血行動力學異常的先天性心臟病。
3. 下列具風險之幼兒可考慮使用 palivizumab 預防呼吸道細胞融合病毒感染：
 - A. 有呼吸道異常或神經肌肉疾病並有復發性肺炎風險之 1 歲以下嬰兒。
 - B. 嚴重免疫功能缺損幼兒。
4. 可與其他疫苗同時接種於不同部位，包括所有非活性疫苗與活性減毒疫苗。
5. 禁忌：對 palivizumab 或其成分有嚴重過敏，包括立即型過敏（anaphylaxis）。

三、Nirsevimab

1. 用法：肌肉注射一劑。

2. 台灣地區並無 RSV 的明顯流行季節，所以建議在出生後接種一劑，不考慮出生季節。
3. 建議使用 nirsevimab 預防 RSV 感染對象：
 - A. 所有 < 12 個月嬰兒，最好於剛出生後給予。12 個月以下，< 5 kg 劑量為 50 mg，≥ 5 kg 劑量為 100 mg。
 - B. ≥ 12 個月且 < 24 個月幼兒而且有嚴重 RSV 感染高風險因素者，滿 12 個月後再接種一劑，劑量為 200 mg，分成 2 針各 100 mg 同時注射於不同部位。高風險因素包括：
 - a. 早產合併慢性肺病且過去 6 個月內需要特殊醫療，包括持續類固醇治療、利尿劑、氧氣治療。
 - b. 明顯血行動力學異常的先天性心臟病。
 - c. 有呼吸道異常或神經肌肉疾病並有復發性肺炎風險。
 - d. 嚴重免疫缺損。
4. 可與其他疫苗同時接種於不同部位，包括所有非活性疫苗與活性減毒疫苗。
5. 禁忌：對 nirsevimab 或其成分有嚴重過敏，包括立即型過敏（anaphylaxis）。

【參考文獻】

1. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. Lancet 1999;354(9181):847-52.
2. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr 1992;121(3):348-54.
3. Bylsma LC, Suh M, Movva N, Fryzek JP, Nelson CB. Mortality among US infants and children under 5 years of age with respiratory syncytial virus and bronchiolitis: a systematic literature review. J Infect Dis 2022;226(Suppl 2):S267-81.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet. 2017;390(10098):946-58.
5. Lee PI, Liu CC, Hu YL, Chen JM. Seasonality and risk factor analysis of respiratory syncytial virus infection in children in Taiwan-A retrospective study from 1995 to 2005. J Med Virol 2023;95(10):e29116.

6. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther* 2017;6(2):173-97.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134:e620-38.
8. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H; RESCEU investigators. Risk factors for poor outcome or death in young children with respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2022;226(Suppl 1):S10-6.
9. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL; Committee On Infectious Diseases. Palivizumab prophylaxis in infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2023;152(1):e2023061803.
10. IMPact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531–7.
11. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
12. Garegnani L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. doi: 10.1002/14651858.CD013757.
13. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess (Rockv)* 2011;15(5):1–124.
14. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* 2017;9(388):eaaj1928.
15. Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, Morehouse C, Abram ME, Ahani B, et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis* 2023;23(7):856-66.

16. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G, Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(9):4927-36.
17. Magro M, Mas V, Chappell K, Vázquez M, Cano O, Luque D, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(8):3089-94.
18. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72(34):920-5.
19. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med* 2023;389(26):2425-35.

附件：健保給付規範（2022 年 4 月 1 日修訂）

Palivizumab（Synagis）限符合下列條件之一：

1. 出生時懷孕週數未滿 33 週之早產兒。
2. 併有慢性肺疾病(chronic lung disease；CLD)之早產兒(35 週以下)。
3. 一歲以下患有血液動力學上顯著異常之先天性心臟病童。需符合以下條件：
 - (1) 納入條件：符合下列條件之一
 - I 非發紺性先天性心臟病合併心臟衰竭：符合下列三項中至少兩項：(1) 生長遲滯，體重小於第三百分位；(2) 有明顯心臟擴大現象；(3) 需兩種以上抗心臟衰竭藥物控制症狀。
 - II 發紺性先天性心臟病：完全矯正手術（含心導管或是外科手術矯正）前或是矯正手術後仍有發紺或是心臟衰竭症狀者。
 - (2) 排除條件：
 - I 非嚴重性先天性心臟病：不需藥物控制心臟衰竭，如心房中隔缺損，單純動脈瓣膜輕微狹窄等。
 - II 嚴重性先天性心臟病，但經心導管或外科手術治療，目前僅殘存輕微血行動力學異常，且無發紺症狀。
 - (3) 施打方式：
 - I 一歲之內每個月給予 15 mg/kg palivizumab 肌肉注射一次，直到年齡滿一歲或直到矯正手術（包括開心及心導管手術）為止。
 - II 一歲之內接受體外循環開心矯正手術者，術後出院前再給一劑。
 - III 最多施打六劑。

RSV 預防建議制定委員：

制定日期：2008 年 9 月 11 日

召集人：李秉穎（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）

委員：

王主科（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
李慶雲（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
林奏延（林口長庚醫院兒童內科部）
許瓊心（台北馬偕紀念醫院小兒科部）
陳伯彥（台中榮民總醫院兒童醫學部）
黃玉成（林口長庚醫院兒童內科部）
黃立民（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
黃高彬（高雄長庚紀念醫院兒童內科）
黃崇濱（嘉義長庚紀念醫院兒童內科）
黃富源（台北馬偕紀念醫院小兒科部）
黃碧桃（台北市立聯合醫院忠孝院區小兒科）
謝武勳（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
謝凱生（高雄榮民總醫院兒童醫學部）
鍾宏濤（林口長庚醫院兒童內科部）

第一次修訂日期：2018 年 6 月 30 日

召集人：李秉穎（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）

委員：

丁佩如（台中榮民總醫院小兒科）
何愉懷（花蓮慈濟醫院小兒科）
吳克恭（台北榮民總醫院兒童醫學部）
呂俊毅（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
李敏生（高雄醫學大學附設中和紀念醫院兒科部）
沈靜芬（成功大學醫學院附設醫院小兒部）
林曉娟（中國醫藥大學附設醫院小兒部）
邱南昌（台北馬偕紀念醫院小兒科部）
邱政洵（林口長庚醫院兒童內科部）
陳伯彥（台中榮民總醫院小兒科）
陳志榮（林口長庚醫院兒童內科部）
曾雅淳（澄清綜合醫院兒科）
湯仁彬（台北榮民總醫院兒童醫學部）
黃玉成（林口長庚醫院兒童內科部）
黃高彬（中國醫藥大學兒童醫院）

鄭名芳（高雄榮民總醫院兒童醫學部）

第二次修訂日期：2024 年 1 月 6 日

召集人：李秉穎（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）

委員：

呂俊毅（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）

李俊毅（彰濱秀傳紀念醫院小兒科）

林千裕（新竹市立馬偕兒童醫院）

邱南昌（台北馬偕紀念醫院小兒科部）

邱舜南（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）

紀鑫（台北馬偕紀念醫院小兒科部）

郭光哲（高雄長庚醫院兒童內科部）

陳伯彥（台中榮民總醫院兒童醫學部）

陳志榮（林口長庚醫院兒童醫學部）

湯仁彬（振興醫院兒童醫學部）

黃永豐（輔仁大學附設醫院兒童醫學部）

黃玉成（林口長庚醫院兒童醫學部）

黃立民（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）

劉清泉（成功大學醫學院附設醫院小兒部）

潘蕙嫻（台中榮民總醫院兒童醫學部）

鄭玫枝（臺北榮民總醫院兒童醫學部）