

呼吸道細胞融合病毒疫苗使用建議 (專業版)
Recommendation for the Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccine

台灣內科醫學會
台灣老年學暨老年醫學會
台灣兒科醫學會
台灣兒童感染症醫學會
台灣周產期醫學會
台灣長期照顧感染預防暨控制學會
台灣疫苗推動協會
台灣家庭醫學醫學會
台灣胸腔暨重症加護醫學會
台灣婦產科醫學會
國家衛生研究院兒童醫學及健康研究中心

制定日期：2024 年 3 月

註：本建議中所列出之條文，為台灣相關專家學者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，大多數感染發生於 1 歲以下，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% [3,4]。近來研究發現 RSV 在年長者也會引起下呼吸道感染，而導致相當的疾病負擔與死亡 [5,6]。因為成人的下呼吸道感染不常檢驗此病毒，而傳統檢驗方法的敏感性偏低，所以世界各地各報告的成人 RSV 發病率預估值變異極大 [5]。一般而言，成人的 RSV 感染大多發生在長者，美國估計 ≥ 65 歲的長者每年 60,000–160,000 次住院與 6,000–10,000 死亡病例 [5]。

一個 4 年前瞻性研究顯示，健康長者每年有 3% – 7% 的 RSV 感染率，慢性心肺疾病成人則有 4%–10% 年感染率 [7]。RSV 在 ≥ 65 歲長者需要住院的病例中，佔了肺炎的 10.6%，慢性阻塞性肺病的 11.5%，鬱血性心臟衰竭的 5.4% 與氣喘的 7.2% [7]。

一個研究報告估計在 2015 年，估計 RSV 在全世界的工業化國家年長者共發生 150 萬次急性呼吸道感染，33.6 萬次住院，1.4 萬死亡數 [8]。一個收集 1996 年至 2020 年研究的綜合分析，在工業化國家有潛在疾病成人的急性 RSV 呼吸道感染年發生率為每千人 37.6，住院死亡率為 11.7% [7]。相關資料在開發中國家均付闕如 [7,8]。

2016 至 2018 年間，台灣一個針對 > 20 歲成人的社區肺炎研究，偵測到 RSV 的比率為 1.9% [9]。台灣另一個針對有呼吸道感染的住院成人研究，使用聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction）為檢驗方法的 Luminex xTAG Respiratory Viral Panel assay，於 2292 檢體中有 22% 可測到病毒，當中包括少數 RSV [10]。

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 [2]。

RSV 分成 A 與 B 兩種血清型，雖然各研究的結論有些差異，但一般而言，這兩型病毒在臨床表現與預後上並無明顯差異 [11]。長者發生 RSV 肺炎的時候，其預後比兒童差。一個台灣的 14 位 RSV 成人病例報告，57% 超過 65 歲，57% 併發健康照護相關感染。其中超過 70% 合併細菌感染，有 64% 需要使用呼吸器，住院病例的死亡率為 50% [11]。其他報告的 RSV 肺炎成人住院病例，死亡率為 15% – 26% [11]。

成人的 RSV 下呼吸道感染病例，有 30% 合併肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、嗜血桿菌 (*Haemophilus influenza*) 感染，最近的研究則發現綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 與腸桿菌 (*Enterobacteriales*) 愈來愈常合併成人 RSV 感染 [11]。成人 RSV 感染併發細菌感染，會加重病情並導致較長的住院天數 [11]。

RSV 成人病例的住院率隨著年齡增加而上升，尤其 75 歲以上長者 [5]。成人感染 RSV 需要住院的危險因素包括：慢性阻塞性肺病、氣喘、鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病、腦血管疾病、糖尿病、慢性肝病、慢性腎病、長期照顧機構住民、體質衰弱 (frailty)、極度年長 [5]。免疫缺損患者也容易得到嚴重 RSV 感染，包括血液幹細胞移植、接受免疫抑制治療 [5]。

各年齡層中，RSV 感染的疾病負擔在幼兒最大。研究顯示，< 18 個月幼兒得到 RSV 感染以後，產生的免疫保護力不佳 [12]。RSV 疫苗另外有著可能引起呼吸道疾病增強 (enhanced respiratory disease) 的理論顧慮 [13]，此顧慮主要是對 RSV 尚未有免疫反應的嬰兒，而不見於抗體陽性的較大兒童 [14]。需要住院的嚴重 RSV 感染大多發生於出生後 2-3 個月之內 [1,2]，使得幼兒接種疫苗以預防感染的預防策略有些困難，所以必須考慮對懷孕母親接種疫苗的策略 [15]。

母親的 IgG 抗體在大約 13 週孕齡時開始經由胎盤傳給胎兒，在第三孕期達到高峰，尤其產前最後 4 週 [16]。母親接種 RSV 疫苗後，大約 2 週後可在胎兒/嬰兒體內中測到抗體 [15]。

研發出的 RSV 疫苗大多以病毒的 F 蛋白為免疫標的，此蛋白可讓病毒與細胞膜融合並進入細胞，可誘發中和性抗體，並且在各種 A 型與 B 型 RSV 間均極保守 (conserved) 而有一致性 [17]。疫苗所用的 F 蛋白都使用融合前 (pre-fusion; pre-F) 型態，此型態為病毒進入細胞前的型態，帶有重要中和位點而可誘發中和性免疫反應。相對的融合後型態 (post-fusion form) 引發的免疫反應則較弱，且有引起免疫增強 (immune enhancement) 而在穿透性感染後出現重症的顧慮 [18,19]。

2023 年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 核准兩種 RSV 疫苗的使用，均為不具活性的蛋白次單位 (protein subunit) 疫苗。一種是可用於 ≥ 50 歲成人的 RSVPreF3 (Arexvy, GlaxoSmithKline (GSK))，含有 AS01E 佐劑與 120 µg A 型 RSV 的 pre-F 蛋白疫苗 [17]。另一種疫苗是可用於 ≥ 60 歲成人與孕婦的 RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) [5]，此疫苗含有 A 型與 B 型 RSV 的 pre-F 蛋白共 120 µg，不含免疫佐劑 [19]。莫德納公司則發展出可製造 A 型 RSV pre-F 蛋白的 mRNA-1345 疫苗，此疫苗為脂肪奈米顆粒 (lipid

nanoparticle) 包被的 mRNA，一劑 50 µg [20]，2024 年 5 月美國 FDA 核准使用。

長者接種

GSK RSV 疫苗

GSK 疫苗 (RSVPreF3) 的臨床效力報告，包括 24,973 位 ≥ 60 歲的長者。接種一劑疫苗以後，在第一個 RSV 流行季，預防有相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染保護效力為 82.6% (96.95% confidence interval (CI) = 57.9%–94.1%)，第二個流行季為 56.1% (95% CI = 28.2%–74.4%)。橫跨兩季的保護效力為 74.5% (97.5% CI = 60.0%–84.5%) (註：本研究的對象與個案定義與其他疫苗研究不同，不能直接比較差異)。該報告的樣本數，不足以評估疫苗對住院、需要使用呼吸器、死亡的保護效力。嚴重不良反應在試驗組與對照組相當 (相對危險 = 1.02；95% CI = 0.91–1.15)。疫苗注射後 30 天內發生心房顫動 (atrial fibrillation) 在試驗組的報告數目 (10 例；0.1%)，高於對照組 (4 例；< 0.1%)，統計上沒有明顯差異 [5]。

Pfizer RSV 疫苗

Pfizer 疫苗 (RSVpreF) 的臨床效力報告，包括 36,862 位 ≥ 60 歲的長者，試驗組接種一劑 120 µg preF 蛋白疫苗 [5]。接種一劑以後，在第一個 RSV 流行季，預防有相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染保護效力為 88.9% (95% CI = 53.6%–98.7%)，第二個流行季為 78.6% (95% CI = 23.2%–96.1%)。橫跨兩季的保護效力為 84.4% (95% CI = 59.6%–95.2%) (註：本研究的對象與個案定義與其他疫苗研究不同，不能直接比較差異)。該報告的樣本數，不足以評估疫苗對住院、需要使用呼吸器、死亡的保護效力。嚴重不良反應在試驗組與對照組相當 (相對危險 1.04；95% CI = 0.94–1.15)。疫苗注射後 30 內發生心房顫動在試驗組的報告數目 (10 例；< 0.1%)，高於對照組 (4 例；< 0.1%)，統計上沒有明顯差異 [5]。

這兩種 RSV 疫苗的報告中，有 6 例於疫苗接種後出現發炎性神經病變，包括 Guillain-Barré 症候群、急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis) 與其他。因為研究個案數的限制，目前無法判斷與疫苗的因果關係，需要日後的上市後監測分析。美國疫苗接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practice) 建議 RSV 疫苗用於 ≥ 75 歲以上長者、60 – 74 歲有危險因素的長者 [21]。所謂的危險因素包括：肺病 (包括慢性阻塞性肺

病、氣喘)、心臟血管疾病(包括鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病)、中重度免疫缺損(因疾病或治療引起)、腎臟疾病、肝臟疾病、惡性血液疾病、體質衰弱、極度年長、其他被照顧者認定具有嚴重 RSV 感染風險的潛在疾病、長期照顧機構與其他照護機構的住民 [5,21]。美國疫苗接種諮詢委員會建議在 RSV 流行季節之前接種疫苗，但 COVID-19 疫情之後，美國的 RSV 季節已經不若以往型態 [5]。

同時接種 RSV 疫苗與季節性流感疫苗是可行的，同時接種疫苗的研究只發現當 GSK 的 RSV 疫苗與流感疫苗同時接種時，H3N2 A 型流感疫苗抗體與 RSV 抗體比對照的佐劑四價非活性流感疫苗低。目前，尚無 RSV 疫苗與其他疫苗同時接種的研究報告 [5]。

Moderna mRNA 疫苗

Moderna mRNA 疫苗第一期臨床試驗顯示可以誘發 A 型與 B 型 RSV 中和性抗體，並可持續 6 個月 [20]。第二 - 三期臨床試驗收集 35541 位 ≥ 60 歲成人，追蹤中位值為 112 天 [20]。mRNA-1345 對於 ≥ 2 個相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染的保護效力為 83.7% (95% CI, 66.0 % – 92.2%)；對於 ≥ 3 個相關症狀/徵候、檢驗證實的 RSV 下呼吸道感染的保護效力為 82.4% (95% CI, 34.8 % – 95.3%)，對於所有 RSV 相關急性呼吸道疾病的保護效力為 68.4% (95% CI, 50.9 - 79.7) (註：本研究的對象與個案定義與其他疫苗研究不同，不能直接比較差異)。對於 B 型 RSV 感染的保護效力稍低於對 A 型 RSV 感染的保護，但未達統計上顯著差異。不良反應包括注射部位疼痛、發紅、腫脹、腋下疼痛或腫脹、頭痛、肌肉痛、關節痛、倦怠，發燒發生率很低，沒有因果相關的重大不良反應，沒有觀察到心房顫動 [20]。

孕婦接種

Pfizer RSV 疫苗

Pfizer 疫苗接種於孕婦的臨床試驗中，對出生到 180 天大嬰兒發生需要醫療處置的 RSV 下呼吸道感染的保護效力(下呼吸道感染的定義是出現至少一個相關症狀)，孕婦在 24 – 36 週孕齡接種疫苗為 51.3%，在 32 – 36 週孕齡接種疫苗為 57.3%。Pfizer 疫苗對 RSV 相關住院的保護效力，24 – 36 週孕齡接種疫苗為 56.8%，在 32 – 36 週孕齡接種疫苗為 48.2% [22]。孕婦接種 RSV 疫苗最常見的不良反應包括注射部位疼痛、頭痛、肌肉痛、噁心 [22]。Pfizer 疫苗在 24–36 週孕齡的孕婦試驗，疫苗組的早產發生率(< 37 週孕齡)稍高於對照組，但其差異未達統計上有意義的差異 [5]。此外，懷孕高血壓疾病較常見於疫苗組，

但未達統計意義。美國食品藥物管理局認為對於 32 – 36 週孕齡的嬰兒而言，使用疫苗預防 RSV 下呼吸道感染的效益超過上述可能不良事件的風險 [22]。

2023 年 8 月，美國食品藥物管理局核准 Pfizer RSV 疫苗使用於孕婦以預防 < 6 個月嬰兒的 RSV 下呼吸道感染，其劑量與 ≥ 60 歲的建議劑量相同 [22]，並將早產列為警告事項，限制疫苗適用限於 32 – 36 週孕齡以避免 < 32 週孕齡早產兒比較容易有嚴重併發症的情形 [22]。

當 RSVpreF 疫苗設定為每劑 295 美元時，美國對孕婦接種疫苗的成本效益分析，在全年接種疫苗時，每個 QALY 為美金 400,304。在 RSV 流行季接種疫苗，每 QALY 為美金 167,280 [22]。2023 年 9 月 22 日美國疫苗接種諮詢委員會建議孕婦孕齡 32 – 36 週，在 RSV 流行季接種一劑 Pfizer RSVpreF 疫苗以預防 6 個月以下嬰兒的 RSV 下呼吸道感染 [22]。

[建議]

一、台灣地區並無固定的 RSV 流行季節，所以使用 RSV 疫苗時，不必考慮接種的季節。

二、不同臨床試驗研究的背景、試驗對象、地點、檢驗方式、病例定義均有差異，本建議所列的不同臨床試驗結果不宜直接互相比較。

三、長者疫苗建議：

1. ≥ 75 歲的長者，建議接種一劑核准使用的 RSV 疫苗。
2. 60 – 74 歲有危險因素的長者，建議接種一劑核准使用的 RSV 疫苗。危險因素包括：
 - A. 慢性肺病：包括慢性阻塞性肺病、氣喘。
 - B. 慢性心臟血管疾病：包括鬱血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病。
 - C. 中重度免疫缺損：因疾病或治療引起。
 - D. 慢性腎病。
 - E. 慢性肝病。
 - F. 惡性血液疾病。
 - G. 體質衰弱：衰弱意指容易有嚴重健康後果的長者身體狀況，雖然沒有公認的定義，但一般認為符合下述 ≥ 3 項指標者可視為衰弱，包括非刻意的體重減輕（過去一年減少 10 英鎊或 4.5 公斤體重）、自感虛弱（self-reported exhaustion）、抓握力（grip strength）不佳、行走緩慢、低活動力（low physical activity）。
 - H. 長期照顧機構與其他照護機構的住民。
 - I. 其他被照顧者認定具有嚴重 RSV 感染風險的潛在疾病。
3. 60–74 歲沒有危險因素的長者，可依照個人狀況，經過共享決策（shared decision making）後考慮接種一劑核准長者使用的 RSV 疫苗。

4. RSVPreF3 (Arexvy, GSK): ≥ 60 歲接種一劑，肌肉注射。
5. RSVpreF (Abrysvo, Pfizer): ≥ 60 歲接種一劑，肌肉注射。
6. mRNA-1345: ≥ 60 歲接種一劑，肌肉注射。

四、懷孕婦女疫苗建議：

1. 孕婦宜考慮在 28–36 週孕齡接種 RSV 疫苗以預防 6 個月以下嬰兒的 RSV 下呼吸道感染。
2. RSVpreF (Abrysvo, Pfizer): 接種一劑，肌肉注射。

五、RSV 疫苗可與其他疫苗同時接種於不同部位，長者可同時接種的包括所有非活性疫苗與活性減毒疫苗，孕婦則可同時接種非活性疫苗。如果考慮 RSV 疫苗與百日咳疫苗同時接種可能出現的免疫干擾，孕婦可先接種 RSV 疫苗，間隔至少 14 天後接種含有百日咳成分的疫苗。

六、RSV 疫苗禁忌：對 RSV 疫苗或其成分有嚴重過敏，包括立即型過敏 (anaphylaxis)。

七、RSV 疫苗注意事項：有中度到重度急性疾病時，宜暫緩接種疫苗。

八、接種 RSV 疫苗的安全性需要上市後追蹤研究。

九、台灣成人的 RSV 感染發生率與相關資料不足，宜加強成人的 RSV 流行病學研究。

十、台灣應該進行 RSV 疫苗的本土成本效益研究，以作為 RSV 疫苗的政策依據。

[參考文獻]

1. 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.
2. 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.
3. Moura FE, Nunes IFS, Silva GB, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus infections in Northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 165–7.
4. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, et al. RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol* 2022;13:880368.
5. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of

respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep* 2023;21;72(29):793-801.

6. Johannesen CK, van Wijhe M, Tong S, Fernández LV, Heikkinen T, van Boven M, et al. Age-specific estimates of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in 6 European countries: a time series analysis. *J Infect Dis* 2022;226(Suppl 1):S29-S37.
7. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H, RESCEU Investigators. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2022;226(Suppl 1):S17-S21.
8. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, Campbell H, et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S577-S583.
9. Lin WH, Chiu HC, Chen KF, Tsao KC, Chen YY, Li TH, et al. Molecular detection of respiratory pathogens in community-acquired pneumonia involving adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2022;55:829-37.
10. Tai CC, Tsai CH, Huang YH, Lee CL, Chen HP, Chan YJ. Detection of respiratory viruses in adults with respiratory tract infection using a multiplex PCR assay at a tertiary center. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:858-64.
11. Chen CL, Lin YC, Tseng HY, Chen WC, Liang SJ, Tu CY, et al. High mortality of patients with severe pneumonia caused by respiratory syncytial virus, August 2021-June 2023, Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2024;57:184-8.
12. Esposito S, Scarselli E, Lelii M, Scala A, Vitelli A, Capone S, et al. Antibody response to respiratory syncytial virus infection in children <18 months old. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1700–6.
13. Eichinger KM, Kosanovich JL, Lipp M, Empey KM, Petrovsky N. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization. *Ther Adv Vaccines Immunother* 2021;9:2515135520981516.
14. Mejias A, Rodriguez-Fernandez R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:36–46.
15. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, et al. RSV Prevention in all infants: which is the most preferable strategy? *Front Immunol* 2022;13:880368.
16. Saso A, Kampmann B. Maternal immunization: nature meets nurture. *Front Microbiol* 2020;11:1499.

17. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:595-608.
18. Capella C, Chaiwatpongsakorn S, Gorrell E, Risch ZA, Ye F, Mertz SE, et al. Prefusion F, postfusion F, G Antibodies, and disease severity in infants and young children with acute respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* 2017;216:1398-406.
19. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77.
20. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV preF vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;389:2233-44.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus (RSV) immunizations. (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/index.html>).
22. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1115-22.

呼吸道細胞融合病毒疫苗使用建議專家名單

召集人：李秉穎

委員（筆畫序）：

古世基 （台灣大學醫學院附設醫院內科部胸腔科）
 呂俊毅 （台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
 李文生 （新北市立聯合醫院）
 林千裕 （新竹市立馬偕兒童醫院）
 林邑璵 （臺北榮民總醫院感染科）
 林奏延 （林口長庚醫院兒童內科部）
 林英欽 （臺北市立萬芳醫院家庭醫學科）
 邱南昌 （台北馬偕紀念醫院小兒科部）
 紀鑫 （台北馬偕紀念醫院小兒科部）
 徐任甫 （林口長庚醫院兒童內科部）
 張峰義 （三軍總醫院感染科）

陳伯彥（台中榮民總醫院兒童醫學部）
陳志榮（林口長庚醫院兒童內科部）
陳宜君（台灣大學醫學院附設醫院內科部）
陳思原（台灣大學醫學院附設醫院婦產部）
陽光耀（臺北榮總胸腔部呼吸治療科）
黃玉成（林口長庚醫院兒童內科部）
黃高彬（中國醫藥大學附設醫院兒童感染科）
劉清泉（成功大學醫學院附設醫院小兒部）
盧進德（羅東博愛醫院內科部感染科）
薛博仁（中國醫藥大學附設醫院檢驗醫學中心）
顏廷聿（台灣大學醫學院附設醫院兒童醫院小兒部）
顏慕庸（振興醫院感染科）