



Titel:	RSV-profylakse
Forfattergruppe:	Anne-Cathrine Viuff, Christina Schmidt, Dorthe Maria Vittrup, Frederik Buchvald, Lars Idorn, Lise Jensen, Lone Graff Stensballe, Marie-Louise von Linstow, Mette Holm, Thorkild Jacobsen, Ulla Hartling
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektionsmedicinsk udvalg, neonatologiuudvalget
Tovholders navn og mail:	Marie-Louise von Linstow Marie-louise.von.linstow.01@regionh.dk

RSV- profylakse

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Muligheder for profylakse	2
Behandling	3
Diagnosekoder	3
Referencer	3
Interessekonflikter	4
Appendix I	5

Resume

Den hyppigste enkeltårsag til indlæggelse blandt små børn er Respiratorisk Syncytial Virus (RSV). Behandlingen er udelukkende symptomatisk. Der er i 2022 og 2023 tilkommet nye muligheder for profylakse.

Nedenstående grupper af børn anbefales profylakse mod RSV-infektion med det monoklonale antistof nirsevimab (Beyfortus®), der gives som én intramuskulær injektion i starten af barnets første RSV-sæson. Såfremt nirsevimab ikke er tilgængeligt, benyttes palivizumab (Synagis®) som hidtil:

1. **Præmature børn, født før uge 32+0 med lungesygd**, herunder BPD, og med fortsat behov for supplerende ilttilskud, CPAP, high-flow eller respirator ved termin (40 uger).
2. **Børn med moderat til svær pulmonal hypertention** (højre ventrikel tryk >70% af systemtryk) eller **hæmodynamisk betydende hjertesygdom** med behov for medicinsk hjertesvigtbehandling.
3. **Børn med alvorlige kroniske lungesygdomme eller tilstande med signifikant eller sekundær affektion af luftvejene.**
 - a. Børn med **anatomiske misdannelser i luftveje eller lunger**, eller **neuromuskulær lidelse med sekundær pulmonal problematik** (kompromitteret mukociliær clearance).
 - b. Børn med **cystisk fibrose** eller **primær ciliedyskinesi**. I sjældne tilfælde kan profylakse overvejes i 2. leveår, hvis der er dokumenteret betydelig strukturel affektion af lungerne eller andre komplicerende faktorer.
 - c. Hos børn med **svær immundefekt** med sekundære strukturelle skader i lungeparenkymet overvejes profylakse i de første to leveår. Effekt af Synagis/Beyfortus hos immunsupprimerede er ikke tilstrækkeligt undersøgt og effekten er ikke dokumenteret.

Baggrund

RSV er en udbredt, primært sæson-relateret luftvejsvirus, der rammer næsten alle børn før 2-års-alderen, de fleste i 1. leveår. RSV kan medføre nedre luftvejsinfektion (bronkiolitis eller pneumoni) og er den hyppigste enkeltårsag til indlæggelse hos små børn med 2-4000 årlige indlæggelser i Danmark. Cirka 3,5% af børn under 3 mdr., 1,7% ml. 3-5 mdr. og 0,8% ml. 6-17 mdr. indlægges hvert år med RSV-infektion. I sæsonen 2021/2022 var tallene dobbelt så høje.

Børn med alvorlig komorbiditet (præmaturitet, kronisk lungesygdom, medfødt hjertesygdom, immunkompromitterende sygdom og neuromuskulær sygdom) er i særlig risiko for et svært forløb af RSV-infektionen. Størstedelen af børn med indlæggelseskrævende RSV-infektion er imidlertid i øvrigt raske børn født til termin og under 6 mdr. på indlæggelsestidspunktet.

Behandlingen af RSV-infektion er udelukkende symptomatisk.

Muligheder for profylakse

I Danmark har palivizumab (Synagis®) hidtil været anbefalet som profylakse mod RSV-infektion til højrisikobørn (se nedenfor) i barnets første RSV sæson.

I 2022 og 2023 er der kommet to nye præparater på markedet:

- Nirsevimab (Beyfortus®): Injektion med anti-RSV monoklonale antistoffer i barnet fra fødslen
- Maternal vaccination med Abrysvo® mhp. transplacental overførsel af maternelle antistoffer

Nedenfor beskrives præparaterne kort, mens mere detaljeret information om de to nye præparater kan findes i [appendix I](#).

Palivizumab (Synagis®)

Siden 1999 har det humaniserede monoklonale IgG antistof palivizumab (Synagis®) været godkendt af EMA og markedsført i Danmark. Palivizumab kan nedbringe risikoen for RSV-indlæggelse hos højrisikopatienter med op mod 50% og anvendes på indikationen høj risiko for svært forløb med RSV. Behandlingen er dog besværlig med gentagne månedlige injektioner og er bekostelig. Der er ikke påvist betydelige kliniske bivirkninger eller anti-palivizumab antistoffer.

Dansk Pædiatrisk Selskab har tidligere ikke anbefalet rutinemæssig brug af palivizumab til højrisiko børn, men behandling efter nøje individuel vurdering på ekspert-niveau. Dette har været begrundet i, at svær sygdom som følge af RS-virus hos ex-præmature er et beskedent problem i Danmark, hvor dødeligheden er ekstremt lav og ikke højere blandt præmature end blandt mature børn. Der er ikke dokumentation for, at palivizumab forebygger død eller intensivbehandling, og der er modstridende data om betydningen for langtidsprognosen for lungesygdom.

Nirsevimab (Beyfortus®)

Nirsevimab giver mulighed for forebyggelse af RSV-infektion ved en enkelt intramuskulær injektion, som gives før barnets første RSV-sæson og kan administreres fra fødslen. Effekten er studeret i to multicenter, placebo-kontrollerede, randomiserede kliniske forsøg (RCT) svarende til længden af en almindelig RSV-sæson, som er ca. 150 dage.

Nirsevimab anses sikkert at anvende i spædbørn. De hyppigste bivirkninger er udslæt (0,7%) inden for 14 dage, feber (0,5%) og reaktion ved injektionsstedet (0,3%) inden for den første uge efter injektion. Der er ikke fundet overhyppighed af bivirkninger, når der sammenlignes med palivizumab hos præmature inkl. ekstremt præmature samt børn med medfødt hjerte- og/eller lungesygdom. Ingen alvorlige hændelser hos de deltagende børn blev vurderet relateret til vaccination.

Administrationen af nirsevimab synes ikke at blokere for, at barnets eget immunforsvar kan aktiveres af RSV og generere antistoffer til beskyttelse til senere RSV-sæsoner. Anti-nirsevimab-antistoffer blev fundet hos 6,1% (1,1% i placebogruppen) af børnene et år efter de modtog en dosis nirsevimab.

Abrysvo®

Abrysvo® er en bivalent, rekombinant RSV præfusion F-protein subunit vaccine, som er godkendt til aktiv immunisering af personer over 60 år og gravide mhp. passiv beskyttelse af spædbørn mod nedre luftvejsinfektion med RSV fra fødslen til 6-mdr.-alderen. Vaccination af gravide administreres mellem gestationsalder 24-36.

I et stort randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie inkluderende ca. 3600 mødre i både vaccinegruppen og i placebogruppen er der ikke fundet signifikant forskel i bivirkningsprofil hos immuniserede og ikke-immuniserede gravide eller spædbørn i den første måned efter vaccination. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger hos børnene fra fødslen og de første 24 måneder var ens i de 2 grupper. Ingen alvorlige bivirkninger hos børnene skønnes relateret til vaccinen.

Idet samtidig administration af diTeki-vaccination gav et mindre antistofrespons på pertussis-delen, anbefales Abrysvo® tidsmæssigt adskilt fra maternel kighostevaccination, selvom den kliniske betydning af fundet er usikker.

Behandling

Nedenstående grupper af børn anbefales profylakse mod RSV-infektion med det monoklonale antistof nirsevimab (Beyfortus®), der gives som én intramuskulær injektion i starten af barnets første RSV-sæson. Såfremt nirsevimab ikke er tilgængeligt, benyttes palivizumab (Synagis®) som hidtil:

1. **Præmature børn, født før uge 32+0 med lungesygd**, herunder BPD, og med fortsat behov for supplerende ilttilskud, CPAP, high-flow eller respirator ved termin (40 uger).
2. **Børn med moderat til svær pulmonal hypertension** (højre ventrikel tryk >70% af systemtryk) eller **hæmodynamisk betydende hjertesygdom** med behov for medicinsk hjertesvigtbehandling.
3. **Børn med alvorlige kroniske lungesygdomme eller tilstande med signifikant eller sekundær affektion af luftvejene.**
 - a. Børn med **anatomiske misdannelser i luftveje eller lunger**, eller **neuromuskulær lidelse med sekundær pulmonal problematik** (kompromitteret mukociliær clearance).
 - b. Børn med **cystisk fibrose** eller **primær ciliedyskinesi**. I sjældne tilfælde kan profylakse overvejes i 2. leveår, hvis der er dokumenteret betydelig strukturel affektion af lungerne eller andre komplicerende faktorer.
 - c. Hos børn med **svær immundefekt** med sekundære strukturelle skader i lungeparenkymet overvejes profylakse i de første to leveår. Effekt af Synagis/Beyfortus hos immunsupprimerede er ikke tilstrækkeligt undersøgt og effekten er ikke dokumenteret.

Håndtering:

Nirsevimab: nirsevimab administreres som en enkelt intramuskulær injektion før barnets første RSV-sæson og kan gives fra fødslen. Dosis er afhængig af vægt ved injektion: 50 mg ved vægt <5 kg og 100 mg ved vægt >5 kg. Præparatet er endnu ikke (november 2023) alment tilgængeligt i Danmark.

Da der er tale om et nyt biologisk præparat skal batch-nummeret journalføres og der er skærpet pligt til bivirkningsindberetning.

Palivizumab: Dosis er 15 mg/kg, givet intramuskulært med en måneds mellemrum. Dosis rundes almindeligvis op, hætteglas findes i 50 mg og 100 mg, så intet kasseres. Injektionen kan gives hos egen læge, på lokal børneafdeling eller i det ordinerende specialambulatorium.

Første dosis bør gives inden starten af RSV-sæsonen og planlægges til medio november; modificeres evt. afhængig af den aktuelle sæsons epidemiologi.

Der gives oftest i alt 5 injektioner med 1 måneds mellemrum.

Diagnosekoder

DZ291 Kontakt mhp profylaktisk immunoterapi.

Referencer

Jensen A, A F Simões E, Bohn Christiansen C, Graff Stensballe L. [Respiratory syncytial virus and influenza hospitalizations in Danish children 2010-2016](#). Vaccine. 2021 Jul 5;39(30):4126-4134. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.097

Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-537

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–540

Luis Garegnani, Lea Styrismisdóttir, Pablo Roson Rodriguez, Camila Micaela Escobar Liquitay, Ignacio Esteban, Juan Va Franco. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.

Policy Statement from the American Academy of Pediatrics; Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee: Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* Volume 134, Number 2, August 2014.

UpToDate NOV 2022: Respiratory syncytial virus infection: Prevention in infants and children

Lauren Alexandra Quinn, Michael D Shields, Ian Sinha, Helen E Groves. Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma: a systematic review. *Syst Rev*. 2020 Nov 25;9(1):269. doi: 10.1186/s13643-020-01527-y.

Blake SM, Tanaka D, Bendz LM, Staebler S, Brandon D. Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus. *Adv Neonatal Care*. 2017 Aug;17(4):292-298. doi: 10.1097/ANC.0000000000000367. PubMed PMID: 27926583.

abrysvo-epar-product-information_en.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_en.pdf (accessed Oct 6, 2023).

synagis-epar-product-information_da.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_da.pdf (accessed Oct 6, 2023).

beyfortus-epar-product-information_en.pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf (accessed Oct 6, 2023).

EMA. Synagis. Eur. Med. Agency. 2018; published online Sept 17. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis> (accessed Oct 6, 2023).

Garegnani L, Styrismisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **11**: CD013757.

Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022; **386**: 837–46.

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; **383**: 415–25.

Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; **7**: 180–9.

Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023; **388**: 1533–4.

Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, Pagcatipunan MR. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2023; **11**: 1132740.

Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med* 2022; **386**: 892–4.

Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2023; **12**: 477–80.

Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med* 2023; **29**: 1172–9.

Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; **388**: 1451–64.

Godkendelsesdato: November 2023

Interessekonflikter

Marie-Louise von Linstow har deltaget i advisory board om RSV med MSD.

Mette Holm og Ulla Hartling har deltaget i klinisk studie af *Abrysvo*[®]

Appendix I

Nirsevimab (*Beyfortus*[®])

Nirsevimab giver mulighed for forebyggelse af RSV-infektion ved en enkelt intramuskulær injektion, som gives før barnets første RSV-sæson og kan administreres fra fødslen. Effekten er studeret i to multicenter, placebo-kontrollerede, randomiserede kliniske forsøg (RCT) svarende til længden af en almindelig RSV-sæson, som er ca. 150 dage. Der blev fundet vaccine effekt (VE) på opsøgt lægelig kontakt som følge af RSV-infektion på 76,4% (95% CI: 62,3-85,2). VE på hospitalsindlæggelse forårsaget af RSV-infektion var 76,8% (95% CI: 49,4-89,4). Dog kunne dette ikke vises med statistisk sikkerhed i det ene studie: VE 62,1% (95% CI: 8,6 to 86,8, P= 0.07).

Nirsevimab er undersøgt i begrænset omfang i raske mature og præmature børn fra gestationsalder (GA) 29+0 uger (N=1963 modtog nirsevimab), hvoraf mere end halvdelen var under 3 måneder gamle. Børn med hjerte- og lungesygdom samt præmature født før GA 29+0 har fået tilbudt palivizumab, og har derfor ikke været inkluderet i studier af nirsevimab før det igangværende MEDLEY-studie, som har fundet samme koncentrationer af nirsevimab hos børnene som i forudgående studier. Forventningen kunne derfor være, at nirsevimab kan erstatte paliviumab i førnævnte risikogrupper.

Nirsevimab anses sikkert at anvende i spædbørn. De hyppigste bivirkninger er udslæt (0,7%) inden for 14 dage, feber (0,5%) og reaktion ved injektionsstedet (0,3%) inden for den første uge efter injektion. Der er ikke fundet overhyppighed af bivirkninger, når der sammenlignes med palivizumab hos præmature inkl. ekstremt præmature samt børn med medfødt hjerte- og/eller lungesygdom. Ingen alvorlige hændelser hos de deltagende børn blev vurderet relateret til vaccination. Forekomsten af evt. sjældne bivirkninger er endnu ukendt.

Administrationen af nirsevimab synes ikke at blokere for, at barnets eget immunforsvar kan aktiveres af RSV og generere antistoffer til beskyttelse til senere RSV-sæsoner. Anti-nirsevimab-antistoffer blev fundet hos 6,1% (1,1% i placebogruppen) af børnene et år efter de modtog en dosis nirsevimab.

Abrysvo[®]

Abrysvo[®] er en bivalent, rekombinant RSV præfusion F-protein subunit vaccine, som er godkendt til aktiv immunisering af personer over 60 år og gravide mhp. passiv beskyttelse af spædbørn mod nedre luftvejsinfektion med RSV fra fødslen til 6-mdr.-alderen. Vaccination af gravide administreres ml. GA 24-36.

I et stort randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie inkluderende ca. 3600 mødre i både vaccinegruppen og i placebogruppen, var VE mod alvorlig lægelig tilset RSV-associeret nedre luftvejsinfektion hos spædbørn 69,4% (95% CI: 44,3%-84,1%). VE mod al lægelig tilset RSV-associeret nedre luftvejsinfektion var 51,3% (95% CI: 29,4%-66,8%) og VE mod RSV-associeret indlæggelse var 56,8% (95% CI: 10,1%-80,7%) indenfor 180 dage efter fødslen.

VE er fundet højere ved vaccination sidst i graviditeten. VE for svær lægeligt tilset sygdom i de nedre luftveje var 57,2 % (95 % CI: 10,4; 80,9) for børn, hvor mor blev vaccineret i GA 24 til < 30 uger, og 78,1 % (95 % CI: 52,1; 91,2) for børn, hvor mor blev vaccineret i GA 30 til 36 uger. VE for lægeligt tilset sygdom i de nedre luftveje, var 30,9 % (95 % CI: -14,4; 58,9) for børn, hvor mor blev vaccineret i GA 24 til < 30 uger, og 62,4 % (95 % CI: 41,6; 76,4) for børn, hvor mor blev vaccineret i GA 30 til 36 uger. Disse fund afventer bekræftelse i real-life effekt studier.

Der blev ikke fundet noget problematisk sikkerhedssignal i ovennævnte studie. Der var ikke signifikant forskel i bivirkningsprofil hos immuniserede og ikke-immuniserede gravide eller spædbørn i den første måned efter vaccination. Incidensen af præmaturitet var ens i de to grupper (28 tilfælde (0,8%) i vaccinegruppen vs. 23 tilfælde (0,6%) i placebogruppen. Bivirkninger, som forekommer sjældnere end 1:4000, kan ikke vurderes ud fra dette studie.



Hyppigheden af alvorlige bivirkninger hos børnene fra fødslen og de første 24 måneder var ens i de 2 grupper. Ingen alvorlige bivirkninger hos børnene skønnes relateret til vaccinen.

Idet samtidig administration af diTeki-vaccination gav et mindre antistofrespons på pertussis-delen, anbefales Abrysvo® tidsmæssigt adskilt fra maternel kighostevaccination, selvom den kliniske betydning af fundet er usikker.