



Forebyggelse af Respiratorisk Syncytial Virus (RSV) infektion

Holdningspapir fra Dansk Pædiatrisk Selskab
v/ udvalgene for infektionsmedicin og neonatologi

RSV-epidemiologi

RSV er en udbredt, primært sæson-relateret luftvejsvirus¹ med to afvigende sæsoner efter lempelse af non-farmakologiske interventioner i forebyggelsen af COVID-19.^{2,3} RSV rammer næsten alle børn før 2-års-alderen, de fleste i første leveår. RSV kan medføre nedre luftvejsinfektion (bronkiolitis) 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.²

Børn med komorbiditeter (præmaturitet, kronisk lungesygdom, medfødt hjertesygdom, immunkompromitterende sygdom og neuromuskulær sygdom) er i særlig risiko for et svært forløb af RSV-infektionen.⁴⁻⁷ 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

Grundlæggende findes der to muligheder for passiv immunprofylakse:

1. Maternel vaccination, hvorefter der sker transplacentær overførsel af maternelle antistoffer fra ca. graviditetsuge 32
 - RSV PreF vaccine (Abrysvo®)⁸ godkendt fra graviditetsuge 24
2. Intramuskulær injektion med anti-RSV monoklonale antistoffer i barnet fra fødslen
 - Palivizumab (Synagis®)⁹
 - Nirsevimab (Beyfortus®)¹⁰

Siden 1999 har palivizumab været godkendt af EMA og markedsført i Danmark.¹¹ Palivizumab kan nedbringe risikoen for RSV-indlæggelse hos højrisikopatienter med op mod 50% og anvendes på indikationen høj risiko for svært forløb med RSV.¹² Behandlingen er besværlig med gentagne, smertefulde, månedlige injektioner og bekostelig. Der er ikke påvist betydelige kliniske bivirkninger eller anti-palivizumab antistoffer.

I 2022-2023 er både Abrysvo® og Beyfortus® blevet godkendt af FDA og EMA. Der er således nye muligheder for forebyggelse af en betragtelig sygdomsbyrde hos små børn og heraf forventet reduktion i belastning af sundhedsvæsenet.

Effektmål Nirsevimab

Nirsevimab administreres som en enkelt intramuskulær injektion i den anterolaterale del af låret før barnets første RSV-sæson og kan administreres fra fødslen. Dosis er afhængig af vægt ved injektion: 50 mg ved vægt <5 kg og 100 mg ved vægt >5 kg.¹⁰ Effekten er studeret i to multicenter, placebo-kontrollerede, randomiserede kliniske forsøg (RCT)^{13,14} svarende til længden af en almindelig RSV-sæson, som er ca. 150 dage. Der blev fundet vaccine effekt (VE), målt som relativ risikoreduktion (RRR) på opsøgt lægelig kontakt som følge af RSV-infektion på 76,4% (95% CI: 62,3-85,2).¹⁵ VE på hospitalsindlæggelse forårsaget af RSV-infektion var 76,8% (95% CI: 49,4-89,4).¹⁵ 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).¹³

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.¹³⁻¹⁵ 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,^{16,17} som har fundet samme koncentrationer af nirsevimab hos børnene som i forudgående studier. Forventningen kunne derfor være, at nirsevimab kan erstatte palivizumab i førnævnte risikogrupper.¹⁶

Sikkerhed Nirsevimab

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.¹⁰ 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.¹⁷ Ingen alvorlige hændelser hos de deltagende børn blev vurderet relateret til vaccination.^{13,14}

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.¹⁸

Anti-nirsevimab-antistoffer blev fundet hos 6,1% (1,1% i placebogruppen) af børnene et år efter de modtog en dosis nirsevimab.¹³

Effektmål 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.⁸ 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 målt som RRR 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.¹⁹

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.⁸ Disse fund afventer bekræftelse i real-life effekt studier.

Sikkerhed Abrysvo

Der blev ikke fundet noget problematisk sikkerhedssignal i ovennævnte studie.¹⁹ 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.⁸

Konklusion

RSV-infektion udgør en betydelig sygdomsbyrde for de yngste børn og børn med svær kronisk sygdom. Behandlingen er udelukkende symptomatisk. En effektiv forebyggelse af RSV-infektion i spædbarnsalderen vil have stor betydning for sygdomsbyrden og for det enkelte barn.

Da universel passiv immunisering af kohorter af nyfødte ikke tidligere har været implementeret i noget land, kendes den reelle vaccineeffekt endnu ikke, men allerede for indeværende sæson har sundhedsmyndighederne i enkelte sammenlignelige lande lavet anbefalinger på baggrund af den foreliggende information, og amerikanske myndigheder har iværksat et generelt vaccinationstilbud til spædbørn under 8 måneder.²⁰⁻²⁵

Risikoen for, at udsættelse af den primære RSV-infektion vil medføre en højere risiko for alvorlig RSV-infektion hos ældre børn kendes ikke, men formodes lille, da børn der har fået nirsevimab kan smittes med RSV og udvikle aktiv immunitet mod virus i perioden med passiv beskyttelse.¹⁸ Samme forventes for maternel vaccination.

Dansk Pædiatrisk Selskab opfordrer Sundhedsstyrelsen til grundigt at vurdere de nye profylaktiske muligheder mod RSV, inklusiv sikkerhed og real-life effekt ud fra et perspektiv om sundhedsfremme for spædbørn.

3.november 2023

Dansk Pædiatrisk Selskab

Referencer

- 1 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; **39**: 4126–34.
- 2 Nygaard U, Hartling UB, Nielsen J, *et al.* Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; **7**: 171–9.
- 3 Munkstrup C, Lomholt FK, Emborg H-D, *et al.* Early and intense epidemic of respiratory syncytial virus (RSV) in Denmark, August to December 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2023; **28**: 2200937.
- 4 Chaw PS, Hua L, Cunningham S, *et al.* Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children With Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2020; **222**: S620–7.
- 5 Lanari M, Vandini S, Capretti MG, Lazzarotto T, Faldella G. Respiratory syncytial virus infections in infants affected by primary immunodeficiency. *J Immunol Res* 2014; **2014**: 850831.
- 6 Paes B. Respiratory Syncytial Virus in Otherwise Healthy Prematurely Born Infants: A Forgotten Majority. *Am J Perinatol* 2018; **35**: 541–4.
- 7 Chatzis O, Darbre S, Pasquier J, *et al.* Burden of severe RSV disease among immunocompromised children and adults: a 10 year retrospective study. *BMC Infect Dis* 2018; **18**: 111.
- 8 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).
- 9 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).
- 10 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).
- 11 EMA. Synagis. Eur. Med. Agency. 2018; published online Sept 17.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis> (accessed Oct 6, 2023).
- 12 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.
- 13 Hammitt 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.

- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023. GOV.UK. <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023> (accessed Oct 12, 2023).
- 21 Läkemedelsprofylax mot allvarlig RSV-infektion hos barn inför säsongen 2023/2024. <https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/rekommendation-rsv-barn-sasong-2023-2024.pdf>.
- 22 New immunisation to protect newborns and young children against bronchiolitis. 2023; published online Sept 22. https://msan.gouvernement.lu/en/actualites.gouvernement%2Ben%2Bactualites%2Btoutes_actu alites%2Bcommuniqués%2B2023%2B09-septembre%2B22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html (accessed Oct 19, 2023).
- 23 Société Française de Pédiatrie. Stratégie de prévention des bronchiolites à VRS des nourrissons : avis des Sociétés savantes françaises de pédiatrie. *J Pédiatrie Puériculture* 2023; **36**: 123–4.
- 24 Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, *et al.* Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children. Statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP). *An Pediatría Engl Ed* 2023; **99**: 257–63.
- 25 CDC, ACIP. ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES VACCINES FOR CHILDREN PROGRAM VACCINES TO PREVENT RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV). CDC Website. <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/rsv-resolution-508.pdf> (accessed Oct 19, 2023).