

Σκεπτικό της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών σχετικά με την ένταξη του εμβολίου για τον Αναπνευστικό Συγκυτιακό Ιό (RSV) στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων (Σεπτέμβρης 2024)

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (Respiratory Syncytial Virus – RSV) είναι ένας RNA ιός που προκαλεί λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού (βρογχιολίτιδα και πνευμονία) στα παιδιά. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν δείξει ότι αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα λοίμωξης του αναπνευστικού και σε ενήλικες και κυρίως σε εκείνους που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου.

Η νόσος στους ενήλικες είναι κατά κανόνα ήπια, με συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, αλλά σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών [1] ή σε ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις είναι δυνατόν να έχει σοβαρές επιπτώσεις ή να συσχετισθεί ακόμα και με τον θάνατο [2,3]. Επιπλέον, η λοίμωξη από RSV είναι πιθανόν να συμβάλλει σε σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αναπνευστική λοίμωξη [4], αλλά και στην υπερβάλλουσα θνησιμότητα που παρατηρείται στις περιόδους έξαρσης των αναπνευστικών λοιμώξεων κατά τους χειμερινούς μήνες [5].

Σύμφωνα με τα δεδομένα της επιδημιολογικής επιτήρησης των αναπνευστικών λοιμώξεων που διενεργεί ο ΕΟΔΥ και με την επιφύλαξη της περιορισμένης χρονικής περιόδου παρακολούθησης, το φορτίο της νόσου στους ενήλικες δεν φαίνεται να είναι μεγάλο. Συγκεκριμένα, το ποσοστό θετικότητας για RSV (με μοριακή τεχνική) των ρινοφαρυγγικών δειγμάτων σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών με γριπώδη συνδρομή (ILI) δεν φαίνεται να ξεπερνάει το 5% (δίκτυο επιτήρησης Sentinel), ενώ στην ίδια ηλικιακή ομάδα ασθενών με σοβαρή οξεία λοίμωξη αναπνευστικού (SARI), το ποσοστό θετικότητας για RSV είναι αντίστοιχα <5%.

Η πρόληψη της νόσου στα νεογνά επιτυγχάνεται μέχρι σήμερα μέσω της παθητικής ανοσοποίησης με την χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων, ενώ δεν υπάρχει ειδική αντι-ϊική θεραπεία. Πρόσφατα, για τους ενήλικες αναπτύχθηκαν νέα εμβόλια με αρκετά υψηλή αποτελεσματικότητα, βασιζόμενα σε διάφορες τεχνολογίες όπως πρωτεϊνικά [6,7], βασιζόμενα σε ιικό φορέα – adenovirus [8], ή στην τεχνολογία m-RNA [9].

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) τον Ιούνιο και τον Αύγουστο 2023, αδειοδότησε επί του παρόντος δύο πρωτεϊνικά εμβόλια έναντι του RSV, το AREXVY (GSK) και το ABRYSVO (Pfizer) αντίστοιχα, για ενήλικες ηλικίας 60 ετών και άνω. Στην χώρα μας κυκλοφορούν το πρωτεϊνικό εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό (RSVPreF3-AS01) της GSK, το οποίο παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρική σειρά CHO και το πρωτεϊνικό εμβόλιο (RSVPreF) της Pfizer, το οποίο έχει επίσης παραχθεί με την ίδια τεχνολογία και το οποίο έχει επί πλέον ένδειξη και για γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης χορηγούμενο κατά την 32^η-36^η εβδομάδα της κύησης.

Η αποτελεσματικότητα και των δύο παραπάνω εμβολίων φαίνεται να είναι ικανοποιητική.

Στην μελέτη των Parí A., et al [6] με περισσότερους από 25.000 ενήλικες ηλικίας 60 ετών και άνω, τα άτομα που έλαβαν AREXVY παρουσίασαν 83% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού από τον RSV σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, στην ομάδα που έλαβε το AREXVY, 7 από τα 12.466 εμβολιασμένα άτομα παρουσίασαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, ενώ στην ομάδα που έλαβε placebo, 40 από τα 12.494 άτομα παρουσίασαν τη νόσο.

Στην μελέτη των Walsh EE., et al [7], με περισσότερους από 34.000 ενήλικες ηλικίας 60 ετών και άνω, τα άτομα που έλαβαν ABRYSVO παρουσίασαν 67% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού από RSV σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους 16.306 ενήλικες που έλαβαν το εμβόλιο, οι 11 ανέπτυξαν σοβαρή λοίμωξη, σε σύγκριση με 33 ενήλικες από τους 16.308 που έλαβαν placebo.

Τέλος, άλλη μελέτη σε έγκυες γυναίκες [10], έδειξε ότι το ABRYSVO μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού από RSV κατά 51% σε βρέφη που γεννήθηκαν από εμβολιασμένες μητέρες σε σύγκριση με εκείνα των οποίων οι μητέρες έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τα 3.495 βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που εμβολιάστηκαν με ABRYSVO, τα 57 ανέπτυξαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού από RSV μέσα στους πρώτους 6 μήνες μετά τη γέννηση, σε σύγκριση με 117 από τα 3.480 βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που έλαβαν placebo.

Αναφορικά με τις δημοσιευμένες μελέτες οικονομικής αξιολόγησης του εμβολίου έναντι του RSV, η βιβλιογραφία, όπως αποδελτιώνεται στις διεθνείς βάσεις δεδομένων, είναι αρκετά περιορισμένη, ιδίως σε μελέτες που αφορούν Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Η πλειονότητα των μελετών αφορά σε πληθυσμούς στις ΗΠΑ [ενδεικτικά, 11-13] ή τον Καναδά [14], ενώ ολιγάριθμες διερευνητικές μελέτες της οικονομικής αξιολόγησης καταγράφονται επί του παρόντος στην Ευρώπη [ενδεικτικά, 15-16]. Οι μελέτες συγκλίνουν στο ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του εμβολίου εξαρτάται σημαντικά από παραμέτρους όπως η επίπτωση της νόσου, η εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα και η τιμή του εμβολίου.

Στην Ευρώπη και μέχρι σήμερα, περιορισμένος αριθμός χωρών έχουν εντάξει τον εμβολιασμό έναντι RSV στο Εθνικό τους πρόγραμμα (Ηνωμένο Βασίλειο, η Αυστρία, το Βέλγιο και η Σουηδία) με διαφορετικές ενδείξεις και καθεστώδες αποζημίωσης η κάθε μία [17].

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η Joint Committee on Vaccination and Immunisation [18] (JCVI, Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών) συστήνει τον εμβολιασμό έναντι RSV με το εμβόλιο ABRYSVO (RSVPreF) όλων των ατόμων που μετά την 1^η Σεπτεμβρίου 2024 θα είναι ηλικίας 75 ετών και με περίοδο αναπλήρωσης (catch-up) μέχρι την ηλικία των 79 ετών, καθώς επίσης και των εγκύων που έχουν συμπληρώσει την 28^η εβδομάδα κύησης.

Το εμβόλιο χορηγείται άπαξ κατά τα τέλη του φθινοπώρου (Οκτώβριος – Νοέμβριος) και η προστασία που προσφέρει φαίνεται να διαρκεί τουλάχιστον 2 χρόνια.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζουν τη χορήγηση επαναληπτικής δόσης μετά 1, 2 ή περισσότερα έτη.

Σε γενικές γραμμές τα παραπάνω εμβόλια έχουν ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες, όπως πόνος στο σημείο της ένεσης, κακουχία, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Όμως, τα ποσοστά αναφοράς συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) μετά τον εμβολιασμό κατά του RSV στο σύστημα VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) στις ΗΠΑ ήταν υψηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά στον πληθυσμό που είχε εμβολιαστεί (5,0 και 1,5 αναφορές αντίστοιχα ανά 1.000.000 δόσεων εμβολίων Abrysvo και Arexny που χορηγήθηκαν, έναντι 0.5/1.000.000 δόσεων άλλων εμβολίων) [19]. Οι αρμόδιοι φορείς των ΗΠΑ (CDC, FDA) διεξάγουν ήδη πληθυσμιακή έρευνα για να αξιολογήσουν τους κινδύνους για GBS και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ευρήματα από αυτές τις μελέτες θα βοηθήσουν στην καθοδήγηση της ανάπτυξης περαιτέρω και πιο ειδικών συστάσεων της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης στις ΗΠΑ (ACIP).

Η ΕΕΕ λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω δεδομένα, εισηγείται την ένταξη του εμβολίου έναντι του RSV στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Ενηλίκων με τη διενέργεια μιας δόσης εμβολίου και τις εξής ενδείξεις:

A) Ηλικία ≥ 75 ετών

B) Χρόνιες καταστάσεις και παράγοντες κινδύνου για τον εμβολιασμό έναντι RSV σε ασθενείς ηλικίας ≥ 60 :

- Χρόνιες σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή άλλης αιτιολογίας, μυοκαρδιοπάθεια, συγγενής καρδιοπάθεια, αλλά όχι απλή αρτηριακή υπέρταση)
- Χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις (άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε χρόνια αγωγή, εμφύσημα, κυστική ίνωση, διάμεση πνευμονοπάθεια υπό αγωγή)
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 ή 5 (υπό εξωνεφρική κάθαρση)
- Σακχαρώδης διαβήτης με βλάβες οργάνων στόχος (διαβητική νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, καρδιαγγειακή νόσος)
- Σοβαρή νοσογόνος παχυσαρκία με Δείκτη Μάζας Σώματος ≥ 40 kg/m²
- Καταστάσεις μέτριας ή σοβαρής ανοσοκαταστολής (φαρμακευτική ή λόγω νόσου)
- Νευρολογικές ή νευρομυϊκές καταστάσεις που επηρεάζουν τον μηχανισμό της κατάποσης ή το αντανακλαστικό του βήχα, ή προκαλούν αδυναμία των μυών της αναπνοής
- Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση)
- Σοβαρές αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. δρεπανοκυτταρική νόσος, θαλασσαιμία)

- Διαμονή σε κέντρα φροντίδας ηλικιωμένων ή άλλες δομές μακροχρόνιας φροντίδας
- Άλλη χρόνια νόσος ή κατάσταση που κατά την κρίση του γιατρού ο RSV μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο ή επιπλοκές

Οι γιατροί που διενεργούν τον εμβολιασμό των ατόμων που ανήκουν στις παραπάνω ομάδες θα πρέπει να σταθμίζουν, σε συνεννόηση με τα άτομα αυτά, τα αναμενόμενα οφέλη του εμβολιασμού για RSV σε σχέση και με τις δυνητικές σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανάλογα και με το συγκεκριμένο ιστορικό νοσημάτων του κάθε ατόμου και τη σοβαρότητα των εκδηλώσεων που εμφανίζει.

*Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών
Σεπτέμβρης 2024*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28;352(17):1749-59. doi: 10.1056/NEJMoa043951. PMID: 15858184.
2. Chuaychoo B, Ngamwongwan S, Kaewnaphan B, Athipanyasilp N, Horthongkham N, Kantakamalakul W, Muangman N. Clinical manifestations and outcomes of respiratory syncytial virus infection in adult hospitalized patients. *J Clin Virol.* 2019 Aug;117:103-108. doi: 10.1016/j.jcv.2019.07.001. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31280089; PMCID: PMC7106545.
3. Sharp A, Minaji M, Panagiotopoulos N, Reeves R, Charlett A, Pebody R. Estimating the burden of adult hospital admissions due to RSV and other respiratory pathogens in England. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022 Jan;16(1):125-131. doi: 10.1111/irv.12910. Epub 2021 Oct 17. PMID: 34658161; PMCID: PMC8692807.
4. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, Austin E, Yousey-Hindes K, Openo KP, Ryan P, Brown C, Lynfield R, Davis SS, Barney G, Tesini B, Sutton M, Talbot HK, Zahid H, Kim L, Havers FP; Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Surveillance Network (RSV-NET). Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med.* 2024 Jun 1;184(6):602-611. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0212. PMID: 38619857; PMCID: PMC11019447.
5. Nørgaard SK, Nielsen J, Nordholm AC, Richter L, Chalupka A, Sierra NB, Braeye T, Athanasiadou M, Lytras T, Denissov G, Luomala O, Fouillet A, Pontais I, An der Heiden M, Zacher B, Weigel A, Foppa I, Gkolfinopoulou K, Panagoulas I, Paldy A, Malnasi T, Domegan L, Kelly E, Rotem N, Rakhlin O, de'Donato FK, Di Blasi C, Hoffmann P, Velez T, England K, Calleja N, van Asten L, Jongenotter F, Rodrigues AP, Silva S, Klepac P, Gomez-Barroso D, Gomez IL, Galanis I, Farah A, Weitkunat R, Fehst K, Andrews N, Clare T, Bradley DT, O'Doherty MG, William N, Hamilton M, Sjøborg B, Krause TG, Bundle N, Vestergaard LS. Excess mortality in Europe coincides with peaks of COVID-19, influenza and respiratory syncytial virus (RSV), November 2023 to February 2024.

- Euro Surveill. 2024 Apr;29(15):2400178. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.15.2400178. PMID: 38606570; PMCID: PMC11010589.
6. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David MP, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; ARESVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
 7. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Ilangovan K, Rämets M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, Cardona J, DeHaan E, Castillo Villa G, Ingilizova M, Eiras D, Mikati T, Shah RN, Schneider K, Cooper D, Koury K, Lino MM, Anderson AS, Jansen KU, Swanson KA, Gurtman A, Gruber WC, Schmoele-Thoma B; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018468.
 8. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, Bart S, Ervin J, Bastian AR, Menten J, De Paepe E, Vandenberghe S, Chan EKH, Sadoff J, Douoguih M, Callendret B, Comeaux CA, Heijnen E; CYPRESS Investigators. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):609-620. doi: 10.1056/NEJMoa2207566. PMID: 36791161.
 9. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, Monroy J, Duncan CJA, Ujji M, Rämets M, Pérez-Breva L, Falsey AR, Walsh EE, Dhar R, Wilson L, Du J, Ghaswalla P, Kapoor A, Lan L, Mehta S, Mithani R, Panozzo CA, Simorellis AK, Kuter BJ, Schödel F, Huang W, Reuter C, Slobod K, Stoszek SK, Shaw CA, Miller JM, Das R, Chen GL; ConquerRSV Study Group. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079. PMID: 38091530.
 10. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018474.
 11. Moghadas SM, Shoukat A, Bawden CE, Langley JM, Singer BH, Fitzpatrick MC, Galvani AP. Cost-effectiveness of Prefusion F Protein-based Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus Disease for Older Adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2024 May 15;78(5):1328-1335. doi: 10.1093/cid/ciad658. PMID: 38035791; PMCID: PMC11093660.
 12. Moghadas SM, Shoukat A, Bawden CE, Langley JM, Singer BH, Fitzpatrick MC, Galvani AP. Cost-Effectiveness of Prefusion F Protein-Based Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus Disease for Older Adults in the United States. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Aug 16:2023.08.14.23294076. doi: 10.1101/2023.08.14.23294076. Update in: *Clin*

- Infect Dis. 2024 May 15;78(5):1328-1335. doi: 10.1093/cid/ciad658. PMID: 37645896; PMCID: PMC10462221.
13. Herring WL, Zhang Y, Shinde V, Stoddard J, Talbird SE, Rosen B. Clinical and economic outcomes associated with respiratory syncytial virus vaccination in older adults in the United States. *Vaccine*. 2022 Jan 24;40(3):483-493. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.002. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34933763.
 14. Shoukat A, Bawden CE, Röst G, LeBlanc JJ, Galvani AP, Langley JM, Moghadas SM. Impact and cost-effectiveness analyses of vaccination for prevention of respiratory syncytial virus disease among older adults in Ontario: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*. 2024 Mar 7;42(7):1768-1776. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.041. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38368226.
 15. Postma MJ, Cheng CY, Buyukkaramikli NC, Hernandez Pastor L, Vandersmissen I, Van Effelterre T, Openshaw P, Simoens S. Predicted Public Health and Economic Impact of Respiratory Syncytial Virus Vaccination with Variable Duration of Protection for Adults ≥ 60 Years in Belgium. *Vaccines (Basel)*. 2023 May 16;11(5):990. doi: 10.3390/vaccines11050990. PMID: 37243094; PMCID: PMC10223592.
 16. Zeevat F, Luttjeboer J, Paulissen JHJ, van der Schans J, Beutels P, Boersma C, Postma MJ; RESCEU Investigators. Exploratory Analysis of the Economically Justifiable Price of a Hypothetical RSV Vaccine for Older Adults in the Netherlands and the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(Suppl 1):S102-S109. doi: 10.1093/infdis/jiab118. PMID: 34522947; PMCID: PMC9374509.
 17. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=53&SelectedCountryIdByDisease=-1>
 18. <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>
 19. Hause AM, Moro PL, Baggs J, Zhang B, Marquez P, Melgar M, Britton A, Stroud E, Myers TR, Rakickas J, Blanc PG, Welsh K, Broder KR, Su JR, Shay DK. Early Safety Findings Among Persons Aged ≥ 60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine - United States, May 3, 2023-April 14, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024 May 30;73(21):489-494.

