

Σκεπτικό της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για την προστασία των βρεφών έναντι της νόσου από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV)

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι το συνηθέστερο αίτιο οξείας λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού και το κύριο αίτιο θανάτου σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού και μέσου οικονομικού δείκτη. Η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού από RSV είναι μεγαλύτερη τους πρώτους 2-3 μήνες ζωής του βρέφους, παρά την αναμενόμενη παθητική μεταφορά αντισωμάτων, τα οποία έχουν αναπτυχθεί στις μητέρες από τη φυσική έκθεση στον ιό στην παιδική και ενήλικη ζωή τους. Σύμφωνα με στοιχεία από 6 ευρωπαϊκές χώρες φαίνεται ότι, το ετήσιο ποσοστό νοσηλείας που σχετίζεται με τον ιό υπερβαίνει το 4% για νεογνά και βρέφη έως 2 μηνών, ενώ κυμαίνεται μεταξύ 0,1% έως 1% για παιδιά ηλικίας 1 έως 2 ετών. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι, οι ετήσιες νοσηλείες που οφείλονται στον RSV, υπολογίζονται σε 58.000- 80.000 σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες από τη χώρα μας, η επίπτωση του RSV σε νοσηλευόμενα για αναπνευστική λοίμωξη παιδιά κάτω των 2 ετών υπολογίστηκε μεταξύ 27-38%, ενώ μεταξύ νοσηλευομένων για βρογχολίτιδα βρεφών κάτω του έτους, η θετικότητα για RSV βρέθηκε 61%. Επίσης διαπιστώθηκε ότι, η βρογχολίτιδα από RSV αποτελεί το συχνότερο αίτιο εισαγωγής μικρών βρεφών στο νοσοκομείο κατά τους μήνες της ετήσιας εποχιακής έξαρσης. Τέλος, σε μία πρόσφατη καταγραφή κατά τη διετία 2021-2023, μετά την άρση των περιοριστικών μέτρων για την πανδημία COVID-19, το ποσοστό θετικότητας για RSV στο σύνολο των νοσηλευομένων παιδιών 0-16 ετών βρέθηκε 28‰, σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με το αντίστοιχο 17‰ την διετία 2018-2020, πριν την πανδημία, με το μεγαλύτερο ποσοστό να καταγράφεται στις ηλικίες < 1 μηνός.

Ο RSV παρουσιάζει εποχικότητα, με τα επιδημικά κύματα να σημειώνονται κυρίως τον χειμώνα στα εύκρατα κλίματα, μολονότι κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 παρατηρήθηκε μετατόπιση τους την άνοιξη και το καλοκαίρι.

Μέχρι τώρα, για την πρόληψη του RSV υπήρχε από το 1999 διαθέσιμο το μονοκλωνικό αντίσωμα palivizumab (Synagis), με σύσταση για μηνιαία χορήγηση του κατά την περίοδο κυκλοφορίας του ιού στα πρόωρα και σε συγκεκριμένες ομάδες βρεφών αυξημένου κινδύνου. Πρόσφατα, εγκρίθηκαν δύο νέα προϊόντα εμβολιασμού για την πρόληψη της RSV νόσου σε όλα βρέφη μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, το RSV εμβόλιο για την έγκυο (RSVpreF, Abrysvo) και το μονοκλωνικό αντίσωμα μακράς δράσης nirsevimab (Beyfortus) για τα βρέφη, σε μία δόση.

Εμβολιασμός εγκύων για την πρόληψη του RSV στα βρέφη

Το μόνο εμβόλιο έναντι του RSV που έχει λάβει έγκριση μέχρι σήμερα για χορήγηση στην κύηση, είναι το ανασυνδυασμένο εμβόλιο Abrysvo. Το Abrysvo είναι διδύναμο εμβόλιο και περιλαμβάνει δυο ανασυνδυασμένα πρωτεϊνικά αντιγόνα έναντι των υποτύπων A και B του ιού, στην προ σύντηξης μορφή (preF), ενώ δεν περιέχει ανοσοενισχυτικό. Έχει λάβει αδειοδότηση το 2023 από τον FDA των ΗΠΑ για τον εμβολιασμό των εγκύων μεταξύ 32^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας κύησης και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων μεταξύ 24^{ης} και 36^{ης}

εβδομάδας κύησης, με σκοπό την πρόληψη της νόσου του κατώτερου αναπνευστικού και της σοβαρής νόσου από τον RSV στα βρέφη μέχρι την ηλικία των 6 μηνών.

Κλινικές μελέτες: Το εμβόλιο Abrvyno έλαβε άδεια κυκλοφορίας με βάση τα ευρήματα της ενδιάμεσης ανάλυσης μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, με εικονικό φάρμακο, μελέτης φάσης 3, που διεξήχθη σε 18 χώρες. Στη μελέτη αξιολογήθηκε η πρόληψη της νόσου, καθώς και της σοβαρής νόσου του κατώτερου αναπνευστικού από RSV, σε βρέφη μητέρων που εμβολιάστηκαν μεταξύ 24 και 36 εβδομάδων κύησης, από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Το εμβόλιο χορηγήθηκε σε 3.695 έγκυες με ανεπίπλεκτες, μονήρεις κυήσεις, ενώ 3.697 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στην τελική ανάλυση, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι της σοβαρής νόσου του κατώτερου αναπνευστικού από RSV ήταν 82,4% (ΔΕ 95%CI: 57.5, 93.9) στις 90 ημέρες και 70,0% (ΔΕ 95%: 50.6, 82.5) στις 180 ημέρες. Η αποτελεσματικότητα έναντι της νόσου του κατώτερου αναπνευστικού από RSV βρέθηκε 57,6% (ΔΕ 95%: 31.1, 74.6) στις 90 ημέρες και 49,2% (ΔΕ 95%: 31.4, 62.8%) στις 180 ημέρες. Σε μία post hoc ανάλυση της αποτελεσματικότητας ανά εβδομάδα κύησης, αυτή φάνηκε να είναι μεγαλύτερη όταν το εμβόλιο χορηγείτο από την 28^η εβδομάδα και ανήλθε σε 80% στην πρόληψη της σοβαρής νόσου του κατώτερου αναπνευστικού από RSV για διάστημα 180 ημερών. Τέλος, σύμφωνα με ορισμένα δεδομένα, τα επίπεδα παθητικής μεταφοράς αντισωμάτων στο νεογνό βρέθηκαν υψηλά, ακόμη και όταν ο τοκετός πραγματοποιήθηκε εντός δύο εβδομάδων από τον εμβολιασμό.

Το εμβόλιο ήταν καλά ανεκτό και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ο πόνος στο σημείο της ένεσης (41%), η κεφαλαλγία (31%) και οι μυαλγίες (27%). Η πλειονότητα των τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και είχαν διάρκεια 2-3 ημέρες. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων εκβάσεων για τη έγκυο ή το νεογνό. Στις κλινικές μελέτες όπου ο εμβολιασμός πραγματοποιήθηκε μεταξύ 24 και 36 εβδομάδων κύησης, παρατηρήθηκε μια αριθμητική ανισορροπία μεταξύ των πρόωρων τοκετών σε εμβολιασμένες έναντι μη εμβολιασμένων εγκύων, χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Η πλειονότητα των πρόωρων τοκετών σημειώθηκε σε εγκύους που προέρχονταν από χώρες μέσου οικονομικού δείκτη και είχαν λάβει το εμβόλιο σε διάστημα τουλάχιστον 30 ημερών από τον τοκετό, γεγονός που απομακρύνει από την αιτιολογική συσχέτιση του συμβάντος με τον εμβολιασμό. Στις χώρες υψηλού οικονομικού δείκτη, η συχνότητα των πρόωρων τοκετών ήταν όμοια σε εμβολιασμένες και ανεμβολίαστες εγκύους. Προκειμένου να μειωθεί ο υποθετικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού, το FDA των ΗΠΑ συνέστησε τον εμβολιασμό των εγκύων μεταξύ 32^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας κύησης. Τέλος, παρότι μη συχνές κατά την εγκυμοσύνη, υπερτασικές διαταραχές, περιλαμβανομένης της προεκλαμψίας, καταγράφηκαν στο 1,8% των εγκύων που εμβολιάστηκαν έναντι 1,4% στην ομάδα μαρτύρων.

Δεδομένα σε πραγματικές συνθήκες:

Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική συγκριτική ανάλυση μεταξύ 286 RSV(+) βρεφών έναντι 219 RSV(-) μαρτύρων, που έλαβε χώρα σε 12 νοσοκομεία και 5 επαρχίες της Αργεντινής, κατά την εκεί περίοδο κυκλοφορίας του ιού (Απρίλιος- Σεπτέμβριος 2024), η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού των εγκύων μεταξύ 32^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας βρέθηκε να είναι: 72,7% (ΔΕ 95%:

60.0, 81.4) στην πρόληψη της νοσηλείας λόγω νόσου του κατώτερου αναπνευστικού για βρέφη 0-3 μηνών, 68% (95% ΔΕ: 56.2, 76.6) για βρέφη 0-6 μηνών, αντίστοιχα και 73,9% (95% ΔΕ: 53.2, 85.4) για την πρόληψη της νοσηλείας λόγω σοβαρής νόσου του κατώτερου αναπνευστικού σε βρέφη 0-6 μηνών. Σημειώθηκαν 3 θάνατοι λόγω σοβαρής νόσου, όλοι σε βρέφη μητέρων που δεν είχαν εμβολιαστεί κατά την κύηση.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, από τα συστήματα ενεργητικής (V-safe) και παθητικής επιτήρησης (VAERS, VSD) των ΗΠΑ, δεν έχουν προκύψει μέχρι στιγμής σήματα κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες πλην των συνήθων που περιγράφηκαν στην κλινική μελέτη, ενώ η συγκριτική μελέτη από την παθητική επιτήρηση συνολικά του συστήματος Vaccine Safety Datalink (VSD) μέσω επαγγελματικών υγείας βρίσκεται σε εξέλιξη. Πάντως, σε μια επιμέρους μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 2 νοσοκομεία της Ν. Υόρκης, τα οποία συμμετέχουν στο σύστημα παθητικής επιτήρησης ασφάλειας VSD, έγινε σύγκριση των εκβάσεων κύησης σε 1026 εμβολιασμένες έναντι 1947 ανεμβολίαστων εγκύων κατά την πρώτη περίοδο διαθεσιμότητας του εμβολίου και δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, καθώς και θνησιγένειας, χαμηλού βάρους γέννησης, νοσηλείας σε ΜΕΝΝ, ικτέρου, υπογλυκαιμίας και σήψης στα νεογνά.

Συστάσεις εμβολιασμού σε άλλες χώρες

Το εμβόλιο RSVpreF (Abrysvo) έχει εγκριθεί μέχρι σήμερα σε περισσότερες από 50 χώρες/περιοχές παγκοσμίως, ενώ έχει περιληφθεί ως σύσταση με αποζημίωση στα εμβολιαστικά προγράμματα σε ΗΠΑ, Οντάριο Καναδά, Αργεντινή, Κόστα Ρίκα, Ντουμπάι, Αυστραλία, Ουρουγουάη, Ην. Βασίλειο, Βέλγιο, Λουξεμβούργο, Γαλλία, Αυστρία, Ελβετία και διαμερίσματα της Ιταλίας. Σε ορισμένες, η σύσταση εμβολιασμού ισχύει για όλη τη διάρκεια του έτους και σε ηλικία κύησης μεταξύ 24-36 είτε 28-36 εβδομάδων, ενώ στις περισσότερες είναι εποχική, μεταξύ 28-36 εβδομάδων.

Συναξιολογώντας τα παραπάνω δεδομένα σχετικά με τις δυνατότητες πρόληψης της νόσου του κατώτερου αναπνευστικού από RSV στα βρέφη μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών συστήνει τα εξής, αφού προηγηθεί ενημέρωση από τον προσωπικό γιατρό:

1. Εμβολιασμός των εγκύων με το εμβόλιο RSVpreF (Abrysvo)
 - Το εμβόλιο Abrysvo συστήνεται σε έγκυες, ηλικίας ≥ 18 ετών, μεταξύ 32-36⁺⁶ εβδομάδων κύησης με αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού μεταξύ Οκτωβρίου και Μαρτίου
 - Χορηγείται ενδομυϊκά 1 δόση και μπορεί να συγχωρηγηθεί με την anti-D ανοσοσφαιρίνη, το εμβόλιο της γρίπης, το Tdap και το εμβόλιο του κοροναϊού
 - Προηγηθέν ιστορικό λοίμωξης από RSV στην έγκυο δεν αποτελεί αντένδειξη εμβολιασμού
 - Σε οξεία εμπύρετη νόσο της εγκύου, ο εμβολιασμός αναβάλλεται μέχρι την ανάρρωση της

- Το εμβόλιο αντενδείκνυται σε άτομα με σοβαρή αλλεργία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του καθώς και σε περίπτωση σοβαρής αλλεργίας σε προηγούμενη δόση.

Ο εμβολιασμός της εγκύου έχει το πλεονέκτημα ότι προστατεύει το βρέφος αμέσως μετά τη γέννηση, καθώς και τη μητέρα, η οποία μπορεί να αποτελέσει πηγή μόλυνσης. Επιπλέον, προκαλεί πολυκλωνική ανοσολογική απάντηση με συνέπεια να μειώνεται η πιθανότητα αποτυχίας σε πιθανή μετάλλαξη του ιού. Ο εμβολιασμός με 1 δόση δεν αναμένεται να είναι προστατευτικός για το βρέφος που θα γεννηθεί σε επόμενη κύηση, γι' αυτό πιθανόν να χρειάζεται επανεμβολιασμός. Σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού, παθήσεων του πλακούντα, ανοσοκαταστολής ή θεραπείας της εγκύου με ECMO, η προστασία του βρέφους μπορεί να είναι ανεπαρκής.

Βιβλιογραφία

1. Hall CB, Simoes EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. In: Anderson LJ, Graham BS, eds. Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines. New York: Springer: 2013:39- 57.
2. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Estimates of hospitalization attributable to influenza and RSV in the US during 1997– 2009, by age and risk status. BMC Public Health 2017;17:271.
3. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399: 2047-64.
4. RSV Surveillance & Research. Available online: https://www.cdc.gov/rsv/php/surveillance/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/rsv/research/index.html (accessed December 2024).
5. Johannesen, C.K.; van Wijhe, M.; Tong, S.; Fernández, L.V.; Heikkinen, T.; van Boven, M.; Wang, X.; Bøås, H.; Li, Y.; Campbell, H.; et al. Age-Specific Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in 6 European Countries: A Time Series Analysis. *J. Infect. Dis.* **2022**, *226*, S29–S37.
6. Constantopoulos AG., Kafetzis DA., Syrogiannopoulos GA., et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:102– 107.
7. Tsolia MN., Kafetzis D., Danelatou K., et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18: 55–61.
8. Berikopoulou MB, Dessypris N., Kalogera E., et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in hospitalized children before, during, and after the COVID-19 lockdown restriction measures in Greece. *Epidemiology and Infection*, 152, e94, 1–6 <https://doi.org/10.1017/S0950268824000724>
9. Abrysvo Package Insert. <https://www.fda.gov/media/168889/download>

10. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
11. European Medicines Agency. First RSV vaccine to protect infants up to 6 months of age and older adults. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-and-older-adults>
12. Kampmann B., Madhi S.A., Munjal I., et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451-64. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480
13. Simões EAF., Pahud BA., Madhi SA., et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. *Obstet Gynecol* 2025; 145(2): 157-167. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005816
14. Madhi SA., Kampmann B., Simões EAF., et al. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol* 2025;145:147–56. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005817
15. Kampmann B, Radley D, Munjal I. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. Reply (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37703563/>). *N Engl J Med* 2023; 389 (11): 1053-1055. doi: 10.1056/NEJMc2307729. PMID: 37703563
16. Son M., Riley LE., Staniczenko AP., et al. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024;7(7):e2419268. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19268
17. Real-World Effectiveness of a Bivalent Prefusion F Vaccine (RSVpreF) During Pregnancy to Prevent Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Associated Lower Respiratory Tract Illness in Infants from Birth to Six Months of Age: 2024 RSV Season Results from a Multicenter Test-Negative Case-Control Study Conducted in Argentina.
18. Fleming -Dutra KE., Jones Jm., Roper LE., 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Oct 13;72(41):1115-1122. doi: 10.15585/mmwr.mm7241e1.
19. PREDLOG PROGRAMA. https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/06/Navodila-za-izvajanje-IP-2024_fin.pdf
20. REGIONE SICILIANA. <https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2024-06/D.A%20n.%20725.pdf>
21. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults. <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>

22. Respiratory syncytial virus (RSV).
<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv>
23. PG/2024/0160905.
<https://www.aiopcampania.it/public/normativa/767c96b842de4b6aac9fa55335bbd714.pdf>
24. Bolletino Ufficiale.
<https://www.aiopcampania.it/public/normativa/03f5c58663644bd98262ddec685e5d7.pdf>
25. Boletín Oficial de la República Argentina – Ministerio de Salud – Resolución 4218/2023.
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/300984/20231218>
26. ANMAT autorizó la vacuna para personas gestantes contra el virus sincicial respiratorio
27. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses
28. Haute Autorité de Santé - Vaccination maternelle contre le VRS : une nouvelle possibilité pour protéger le nouveau-né (has-sante.fr)
29. Acta publica CNAV RVRs-Meningo 2024.pdf
30. Respiratory syncytial virus
31. Bolletino Numero 66.
<https://www.portidiroma.it/sites/default/files/allegati/bur-2024-66-0.pdf>
32. Clinical Guidelines for Best Practice in Immunization.
<https://www.dha.gov.ae/uploads/102024/Clinical%20Guideline%20for%20Best%20Practice%20in%20Immunization20241028945.pdf>
33. Impfplan Österreich.
<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>
34. BAG-Bulletin.
<https://www.aiopcampania.it/public/normativa/767c96b842de4b6aac9fa55335bbd714.pdf>
35. Vacuna contra el virus sincicial se aplicará a embarazadas en Costa Rica a partir del 2025. <https://observador.cr/salud-aplicara-vacuna-contra-el-virus-sincicial-a-embarazadas-en-costa-rica-a-partir-del-2025/>