

Προστασία των βρεφών έναντι της νόσου από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (Respiratory Syncytial Virus, RSV) με την χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος nirsevimab. Σκεπτικό της πολιτικής ανοσοποίησης.

Μέχρι πρόσφατα, το μόνο διαθέσιμο μονοκλωνικό αντίσωμα για την προστασία των βρεφών έναντι του ιού RSV ήταν το palivizumab^{1,2}. Πρόκειται για εξανθρωποιημένο, ανασυνδυασμένο, μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG₁) αποτελεσματικό έναντι των υποτύπων A και B του ιού. Δρά στην επίτοπο της αντιγονικής θέσης II στην προ και μετά τη σύντηξη μορφή της γλυκοπρωτεΐνης F, αναστέλλοντας την αντιγραφή του ιού. Το palivizumab έχει χρόνο ημίσειας ζωής 18-21 ημέρες και για το λόγο αυτό χορηγείται μία φορά το μήνα κατά τη διάρκεια των 5 μηνών της ετήσιας εποχιακής έξαρσης της RSV λοίμωξης. Το μονοκλωνικό αυτό αντίσωμα έχει ένδειξη χορήγησης σε βρέφη που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές επιπλοκές μετά από RSV λοίμωξη, όπως είναι τα πρόωρα, όσα παιδιά πάσχουν από βρογχοπνευμονική δυσπλασία ή σοβαρή συγγενή καρδιοπάθεια. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση του palivizumab έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της νοσηρότητας, των ημερών συριγμού καθώς και των νοσηλειών λόγω της RSV λοίμωξης σε βρέφη αυξημένου κινδύνου¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι το θεραπευτικό σχήμα των πολλαπλών δόσεων (5) καθιστά δυσχερή τη συμμόρφωση.

Σήμερα, είναι διαθέσιμο ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα για την πρόληψη της λοίμωξης από τον RSV το **nirsevimab**³. Το αντίσωμα αυτό δρα στον επίτοπο της αντιγονικής θέσης \emptyset της προ της σύντηξης μορφής της γλυκοπρωτεΐνης F. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του nirsevimab (T_{1/2}) ανέρχεται σε 63-73 ημέρες και είναι τριπλάσιος αυτού του palivizumab (18-21 ημέρες) ενώ έχει και πολύ υψηλότερη εξουδερωτική ικανότητα έναντι του RSV. Ο μακρός χρόνος ημίσειας ζωής του nirsevimab επιτρέπει την χορήγηση μιας μόνο δόσης, κατά την έναρξη της ετήσιας εποχιακής έξαρσης, για την προστασία των βρεφών από τον RSV. Η χρήση του nirsevimab έχει εγκριθεί από τον οργανισμό FDA στις ΗΠΑ από το 2023 καθώς και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων από το 2022 για χορήγηση σε όλα τα βρέφη ως προφύλαξη έναντι της RSV λοίμωξης και των επιπλοκών της. Η χρήση του nirsevimab έχει ενσωματωθεί στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών των Η.Π.Α., της Γαλλίας, της Ισπανίας, του Ηνωμένου Βασιλείου και άλλων χωρών.

Αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών

Τα τελευταία χρόνια διεξήχθησαν μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή βρεφών από διάφορες χώρες που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν nirsevimab ή εικονικό εμβόλιο. Σε κλινική μελέτη φάσης 2b συμμετείχαν n=1453 υγιή πρόωρα με ηλικία κυήσεως 29-35 εβδομάδες και χρονολογική ηλικία κάτω του έτους και έλαβαν nirsevimab ή εικονικό εμβόλιο ως ανωτέρω⁴. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση nirsevimab είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 70% (95% ΔΑ: 52,3 έως 81,2) της συχνότητας των ιατρικών επισκέψεων για συμπτωματική RSV λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού καθώς και μείωση κατά 78,4% (95% ΔΑ: 51,9-90,3) της ανάγκης για νοσηλεία.

Σε άλλη μελέτη φάσης 3 (MELODY), συμμετείχαν n=1490 υγιή όψιμα πρόωρα και βρέφη με ηλικία κυήσεως ≥ 35 εβδομάδων που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν nirsevimab ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 2:1⁵. Η αποτελεσματικότητα του nirsevimab έναντι RSV λοίμωξης που απαιτεί ιατρική εξέταση υπολογίσθηκε σε 74,5% (95% ΔΑ: 49,6 – 87,1). Με την ολοκλήρωση της μελέτης MELODY βρέθηκε ότι η προστασία από εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω RSV λοίμωξης ανέρχεται σε 76,8% (95% ΔΑ: 49,4–89,4). Σε τρίτη μελέτη φάσης 2/3 (MEDLEY study) συμμετείχαν n=925 πρόωρα βρέφη με ή χωρίς βρογχοπνευμονική δυσπλασία και βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια που τυχαιοποιήθηκαν 2:1 και έλαβαν

nirsevimab ή palivizumab⁶. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το προφίλ ασφάλειας του nirsevimab είναι συγκρίσιμο με αυτό του palivizumab. Σε όλες τις ως άνω μελέτες δεν βρέθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από την χορήγηση του nirsevimab.

Η συγκεντρωτική ανάλυση (pooled analysis) των ως άνω μελετών έδειξε ότι το nirsevimab προστατεύει υγιή τελειόμνηνα ή πρόωρα βρέφη από την ανάγκη ιατρικής εξέτασης για RSV λοίμωξη, την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή τη σοβαρή RSV λοίμωξη⁷.

Επομένως, το nirsevimab έχει τη δυνατότητα να μειώσει τη σοβαρή νοσηρότητα που προκαλεί ο RSV καθώς και τις συνέπειες της λοίμωξης αυτής στις οικογένειες και το σύστημα υγείας. Τα ευρήματα της ανάλυσης αυτής συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Προστασία του nirsevimab έναντι των συνεπειών της RSV λοίμωξης.
Συνολικά αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών⁷.

Έκβαση (στις 150 ημέρες μετά την χορήγηση)	Αποτελεσματικότητα (95% ΔΑ) (σχετική μείωση κινδύνου)
RSV λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού που απαιτεί ιατρική εξέταση	79.5% (65.9–87.7)
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για RSV λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	77.3% (50.3–89.7)
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για πολύ σοβαρή RSV λοίμωξη (ΜΕΘ)	86.0% (62.5–94.8)
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για λοίμωξη αναπνευστικού οποιασδήποτε αιτιολογίας	43.8% (18.8–61.1)
Λοίμωξη αναπνευστικού οποιασδήποτε αιτιολογίας που να απαιτεί ιατρική εξέταση	35.4% (21.5–46.9)
Επισκέψεις εξωτερικών ασθενών για οποιαδήποτε λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	41.9% (25.7–54.6)
Συνταγογράφηση αντιβιοτικών	23.6% (3.8–39.3)

Σε πιο πρόσφατη, ανοικτή μελέτη, φάσης 3b τα βρέφη που συμμετείχαν τυχαιοποιήθηκαν 1:1 και έλαβαν μια εφάπαξ ενδομυϊκή δόση nirsevimab ή καμιά θεραπεία υπό συνθήκες ανάλογες με αυτές της καθημερινής κλινικής πράξης (μελέτη Harmonie)⁸. Η μελέτη έλαβε χώρα στο Ην. Βασίλειο, τη Γερμανία και τη Γαλλία και συμπεριελήφθησαν υγιή βρέφη που δεν είχαν ένδειξη να λάβουν palivizumab. Η προστασία από το nirsevimab έναντι εισαγωγής στο νοσοκομείο για RSV λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού υπολογίσθηκε σε 83% ενώ η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε 2,1%. Η συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο για κάθε είδους σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού μειώθηκε κατά 54%.

Η εμπειρία από την εφαρμογή της χρήσης του nirsevimab για την πρόληψη της RSV λοίμωξης

Μελέτες που έγιναν σε κάποιες χώρες μετά την εφαρμογή της καθολικής χορήγησης του nirsevimab στα βρέφη έδειξαν ότι παρέχει υψηλή προστασία έναντι της RSV λοίμωξης και των επιπλοκών της.

Η χορήγηση του nirsevimab στα βρέφη για την πρόληψη της RSV λοίμωξης ενσωματώθηκε στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών στην περιοχή Galicia της Ισπανίας αρκετά πρώιμα. Δόθηκε έτσι η ευκαιρία να διεξαχθεί μια προοπτική πληθυσμιακή μελέτη (μελέτη Nirse-Gal που εξέτασε την αποτελεσματικότητα του παράγοντα αυτού στην πρόληψη της εισαγωγής βρεφών στο νοσοκομείο λόγω της RSV λοίμωξης⁹. Εφαρμόστηκε καθολικός εμβολιασμός των βρεφών που γεννήθηκαν κατά την περίοδο της ετήσιας εποχιακής έξαρσης 2023-2024 ή είχαν ηλικία < 6 μηνών κατά την έναρξη αυτής. Στη μελέτη έλαβαν μέρος επίσης βρέφη ηλικίας 6-24 μηνών με παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για σοβαρή RSV λοίμωξη. Η προστασία έναντι νοσηλείας για RSV λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού υπολογίσθηκε σε 82% (95% ΔΑ: 65,6–90,2). Η αποτελεσματικότητα του nirsevimab έναντι σοβαρής λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού που απαιτεί χορήγηση οξυγόνου υπολογίσθηκε σε 86,9% (69,1–94,2), η προστασία έναντι νοσηλείας για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν 69,2% (55,9–78,0) και η προστασία για νοσηλεία από κάθε αίτιο 66,2% (56,0–73,7). Κατά τη διάρκεια και αυτής της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η Γαλλία είναι μια από τις χώρες που επίσης συνέστησαν τον καθολικό εμβολιασμό των βρεφών με το nirsevimab αρκετά πρώιμα και συγκεκριμένα από το Σεπτέμβριο του 2023. Δόθηκε έτσι η δυνατότητα να διεξαχθεί μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που επιβεβαίωσε την υψηλή προστασία έναντι εισαγωγής στο νοσοκομείο για RSV βρογχιολίτιδα υπολογίζοντας αυτή σε 83% (95% ΔΑ: 73,4-89,2)¹⁰. Η προστασία έναντι εισαγωγής σε ΜΕΘ βρέθηκε στο 69,6% (95% ΔΑ, 42,9 - 83,8) και έναντι χρήσης αναπνευστικής υποστήριξης (επεμβατικής ή μη επεμβατικής) στο 67,2% (95% ΔΑ, 38,6-82,5).

Σε άλλη πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων με τη συμμετοχή 20 Μονάδων Εντατικής Θεραπείας στη Γαλλία επιβεβαιώθηκε η υψηλή προστασία του nirsevimab έναντι εισαγωγής των βρεφών σε ΜΕΘ λόγω της RSV λοίμωξης¹¹. Σε πρώιμη μελέτη που διεξήχθη στις Η.Π.Α. η αποτελεσματικότητα του nirsevimab έναντι εισαγωγής βρεφών στο νοσοκομείο λόγω RSV λοίμωξης κατά τις πρώτες 45 ημέρες της ετήσιας εποχιακής έξαρσης 2023-2024 υπολογίσθηκε σε 90% (95% ΔΑ, 75–96)¹².

Σε πρόσφατη μελέτη που προέρχεται από τη Χιλή εκτιμήθηκε η σχέση κόστους προς όφελος του εμβολιασμού των βρεφών με nirsevimab. Διαπιστώθηκε, ότι με τον εμβολιασμό των βρεφών <6 μηνών, όλων των νεογεννήτων και των ομάδων αυξημένου κινδύνου (6-24 μηνών) κατά την εποχή της ετήσιας επιδημικής έξαρσης υπάρχει μείωση του κόστους με την χρήση του ως άνω μονοκλωνικού αντισώματος. Στη μελέτη αυτή ελήφθησαν υπόψιν μόνο τα άμεσα κόστη που σχετίζονται με τη φροντίδα του ασθενούς, όπως οι επισκέψεις εξωτερικών ασθενών, οι νοσηλείες και νοσηλείες σε ΜΕΘ.

Πρόληψη της RSV λοίμωξης με χορήγηση του nirsevimab στα βρέφη

Η ΕΕΕ μετά από συνεκτίμηση της σχετικής επιστημονικής τεκμηρίωσης, των επιδημιολογικών δεδομένων της χώρας καθώς και των εμβολιαστικών προγραμμάτων άλλων χωρών συστήνει **τη χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος μακράς δράσης έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (Nirsevimab) κατά την περίοδο αυξημένης κυκλοφορίας του RSV στη χώρα μας, όπως περιγράφεται παρακάτω** ^{13,14} :

— Συστήνεται η παθητική ανοσοποίηση νεογέννητων, βρεφών και παιδιών ηλικίας έως 2 ετών με τη χορήγηση Nirsevimab **κατά την περίοδο αυξημένης κυκλοφορίας του RSV στη χώρα μας** (από την αρχή Νοεμβρίου κάθε έτους έως το τέλος Μαρτίου του επόμενου), όπως περιγράφεται παρακάτω:

1. α. Τα **νεογέννητα που γεννήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου αυξημένης κυκλοφορίας του RSV** (από 1^{ης} Νοεμβρίου έως 31 Μαρτίου) των οποίων **η μητέρα δεν είχε εμβολιαστεί** έναντι του RSV κατά την εγκυμοσύνη συστήνεται να λαμβάνουν Nirsevimab πριν την έξοδο από το Μαιευτήριο. Εάν αυτό δεν γίνει κατορθωτό, συστήνεται η ανοσοποίηση με Nirsevimab να γίνει το ταχύτερο δυνατό και κατά προτίμηση εντός των πρώτων 7 ημερών της ζωής. Σε κάθε περίπτωση, το μονοκλωνικό αντίσωμα δεν μπορεί να χορηγηθεί πέραν της περιόδου RSV (δηλ. απώτατο δυνητικό όριο χορήγησης: τέλη Μαρτίου). Χορηγείται ενδομυϊκά μία δόση σε δοσολογία 50 mg εάν ΒΣ<5 kg ή 100 mg εάν ΒΣ≥5 kg.

β. Τα **πρόωρα με διάρκεια κύησης κάτω των 35 εβδομάδων που γεννήθηκαν εκτός της περιόδου RSV** (από 1^{ης} Απριλίου έως 31 Οκτωβρίου) συστήνεται να λαμβάνουν Nirsevimab στην αρχή της περιόδου RSV (Νοέμβριο). Χορηγείται ενδομυϊκά μία δόση του μονοκλωνικού αντισώματος σε δοσολογία 50 mg εάν ΒΣ<5 kg ή 100 mg εάν ΒΣ≥5 kg.

2. Τα **βρέφη με τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από RSV** συστήνεται να λαμβάνουν Nirsevimab **ανεξάρτητα από το μήνα γέννησης** στην αρχή της πρώτης και της δευτέρας περιόδου RSV της ζωής τους (Νοέμβριο). Το Nirsevimab χορηγείται ενδομυϊκά σε δοσολογία 50mg εάν ΒΣ<5kg ή 100mg εάν ΒΣ≥5 kg. Στα παιδιά ηλικίας 12 έως <24 μηνών κατά τη δεύτερη περίοδο αυξημένης κυκλοφορίας RSV χορηγείται δεύτερη δόση του μονοκλωνικού αντισώματος σε δοσολογία 200 mg, χορηγούμενη σε δύο ενδομυϊκές ενέσεις των 100 mg σε διαφορετικά ανατομικά σημεία.

— **Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από RSV:**

- Βρογχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ)
- Σοβαρή ανοσοκαταστολή
- Κυστική ίνωση ή άλλα σύνδρομα με βαριά πνευμονοπάθεια
- Αιμοδυναμικά σημαντική συγγενής καρδιοπάθεια
- Τρισωμία 21
- Σοβαρή νευρολογική διαταραχή που επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία

— Τα **νεογέννητα και βρέφη ηλικίας <6 μηνών που η μητέρα τους είχε εμβολιαστεί για RSV κατά την κύηση** προστατεύονται από τα αντισώματα της μητέρας και ως εκ τούτου δεν συστήνεται η χορήγηση Nirsevimab στις ηλικίες αυτές. Σημειώνεται ότι ο εμβολιασμός για RSV κατά την εγκυμοσύνη (βλ. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων) είναι ασφαλής και αποτελεσματικός για την πρόληψη της λοίμωξης από RSV στη βρεφική ηλικία. Ωστόσο, στις παρακάτω περιπτώσεις ο εμβολιασμός της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη **δεν είναι επαρκής** για την προστασία των βρεφών (και συστήνεται –επιπλέον του εμβολιασμού της μητέρας στην κύηση– χορήγηση Nirsevimab στο βρέφος):

- Εάν έχουν μεσολαβήσει <14 ημέρες από τον εμβολιασμό της μητέρας μέχρι τον τοκετό,
- Σε ειδικές καταστάσεις υγείας της μητέρας (ανοσοκαταστολή ή λοίμωξη από HIV μητέρας, απώλεια μητρικών αντισωμάτων, π.χ. μετά από ECMO ή ολική αφαιμαζομετάγγιση, κλπ),

- Εάν υπάρχει εξαιρετικά υψηλός κίνδυνος του βρέφους για σοβαρή λοίμωξη από RSV σύμφωνα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού.

— Σημειώνεται επίσης ότι:

- Η χορήγηση του Nirsevimab αντενδείκνυται εάν υπάρχει ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης σε ένα από τα συστατικά του.
- Το Nirsevimab μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με τα εμβόλια ρουτίνας της βρεφικής ηλικίας.
- Η χορήγηση Nirsevimab στη βρεφική ηλικία δεν συστήνεται για την πρόληψη της νοσοκομειακής μετάδοσης της λοίμωξης από RSV.

Βιβλιογραφία

1. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013757.
2. Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Oct;37(10):1817-1827.
3. Ananworanich J, Heaton PM. Bringing Preventive RSV Monoclonal Antibodies to Infants in Low- and Middle-Income Countries: Challenges and Opportunities. *Vaccines* 2021;28;9(9):961.
4. Griffin MP, Yuan Y, Takas T et al. for the Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020;383(7):698
5. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al for the MELODY study group.. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022; 386:837-846
6. 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; 386:892-894
7. 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. Simoes EAF, Madhi SA, Muller JW et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7:180–189
8. Drysdale S.B, Cathie K, Flamein F et al for the HARMONIE study group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023;389:2425-35.
9. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI et al on behalf of the NIRSE-GAL study group. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis* 2024 *Lancet Infect Dis* 2024;24(8):817-828.
10. Assad Z, Romain AS, Aupiais C et al. Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *N Engl J Med* 2024;391:144-54.
11. Paireau J, Durand C, Raimbault S et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023–January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(6):e13311.
12. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(9);209–214
13. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MP et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72(34):920–925
14. Fleming-Dutra KF, Jones JM, Rop 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.

15. Beyfortus summary of product characteristics [beyfortus-epar-product-information_en.pdf](#)
16. Saure D, O’Ryan M, Torres HP et al. Cost-savings and health impact of strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus with nirsevimab in Chile based on the integrated analysis of 2019-2023 national databases: A retrospective study. *J Infect Public Health* 2025;18(4):102680.