

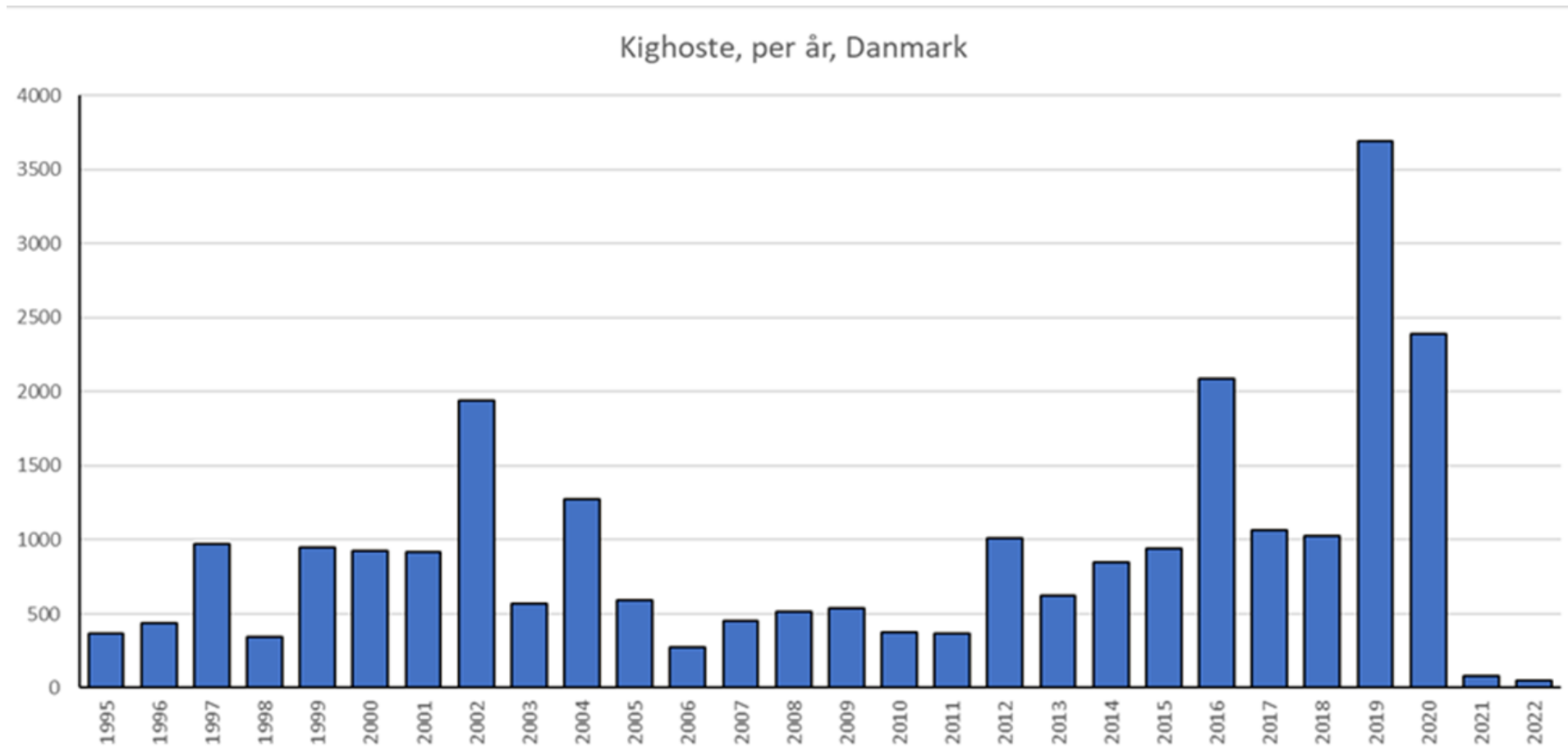


Kighostevaccination af gravide – og et kig i krystalkuglen

Peter Henrik Andersen, afdelingslæge, afsnitsleder

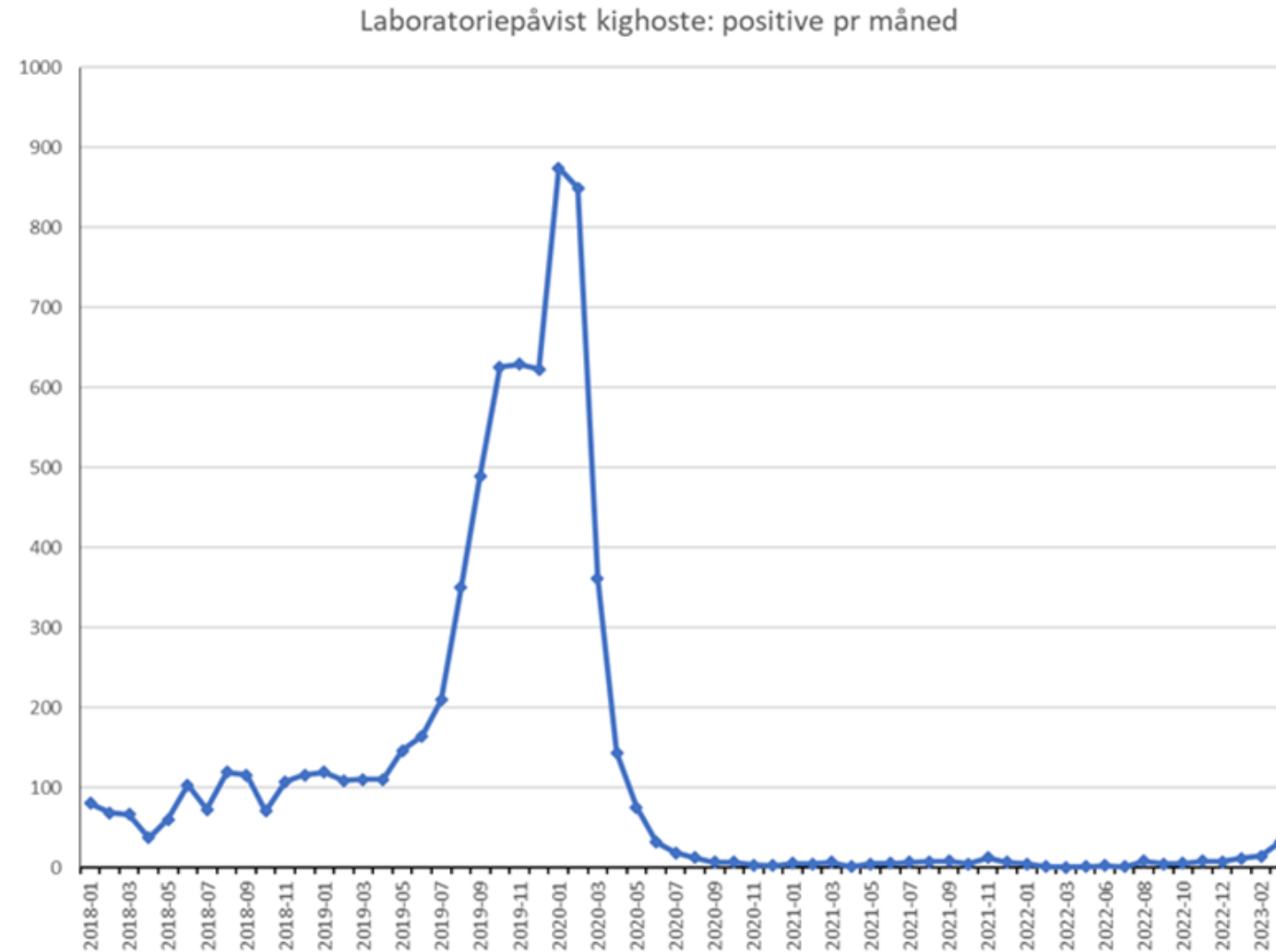
Kighostevaccination af gravide (midlertidigt program)

- Indført den 1. november 2019 under det daværende udbrud af kighoste:



Kighosteudbruddet i 2019-2020

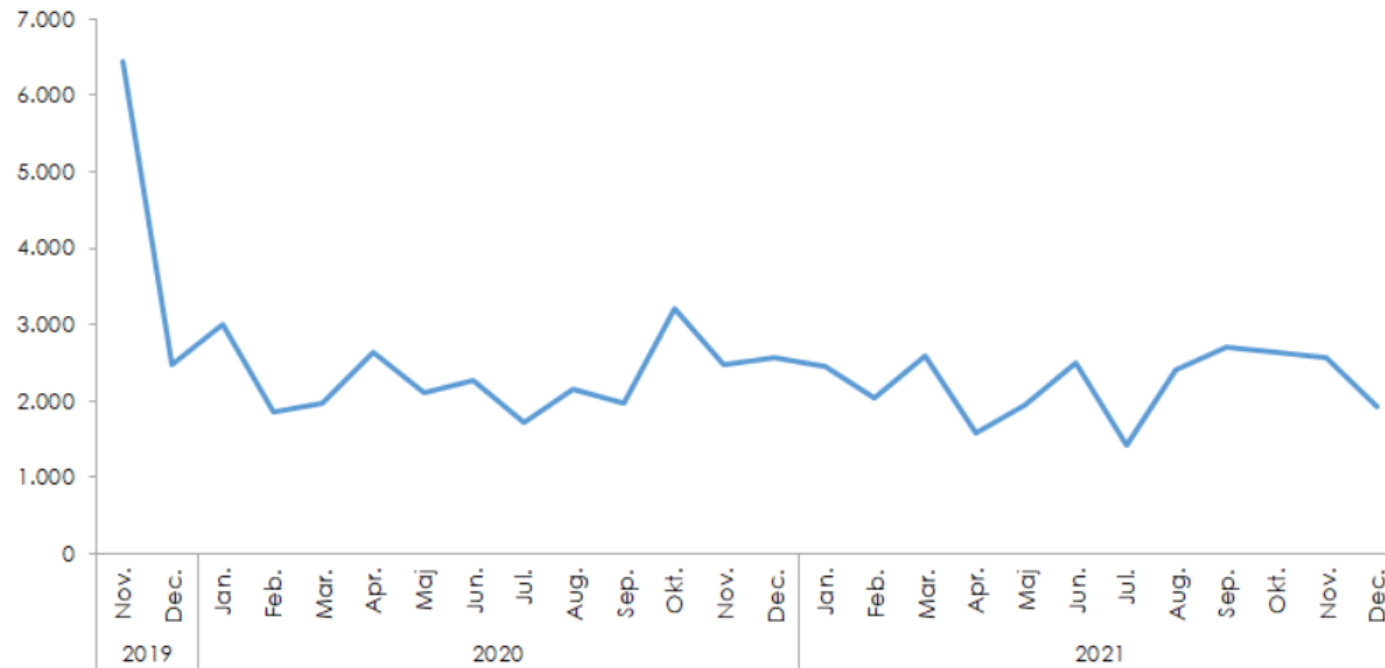
- Udbruddet døde ud kort efter nedlukningen medio marts 2020



Kighostevaccination af gravide

- Vaccinationstilslutningen var højest i starten og faldt derefter noget til ca. 50%

Figur 4. Antal kighostevacciner givet til gravide pr. måned, 1. november 2019 - 23. december 2021



- Først anbefaling i 3. trimester, fra uge 29 og frem til én uge før forventet fødsel, normalt i uge 32
- Senere ændret til mellem fulde 24 og fulde 32 uger, normalt i uge 25, men evt. helt fra uge 16

Kighostevaccination af gravide

- Tilbuddet forlænget flere gange (selvom forekomsten blandt spædbørn var lav)
- Udløb 31. marts 2023
- SST har lavet notat med indstilling om permanentgørelse (på sidste møde i Vacc.Rådet)
- Vil skulle beslattes politisk og på finansloven for 2024
- Så tidligst nyt tilbud pr. 1. januar 2024
- Vaccineudbud skal også gennemføres (diTeki Booster fra AJ Vaccines anvendt i det midlertidige program grundet tilgængelighed og markedsføring i DK)

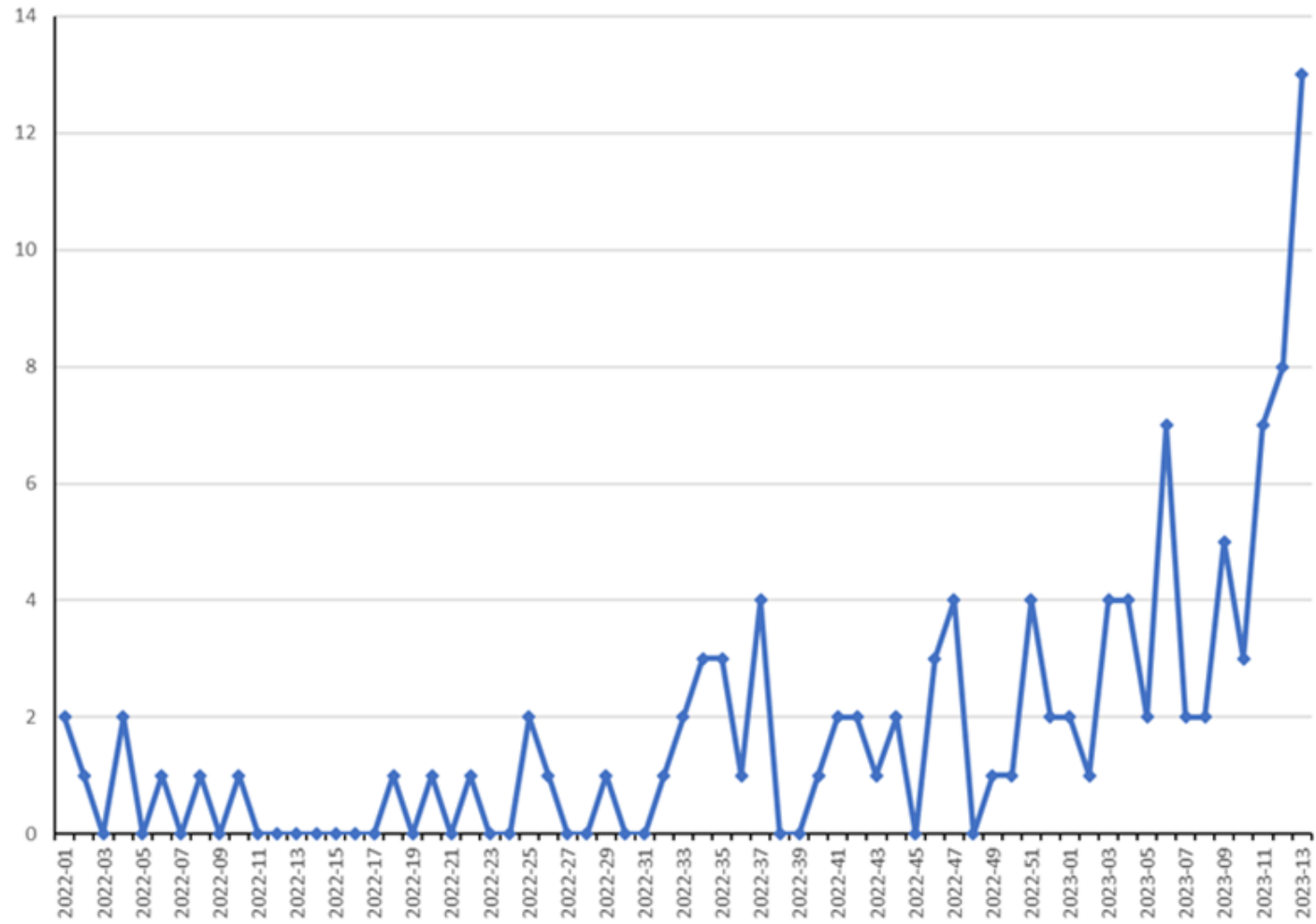
Kighostevaccination af gravide

- Som vist meget få tilfælde af kighoste under programmet efter covid-restriktioner
- Derfor også meget få tilfælde blandt børn under 2 år, og især blandt den primære målgruppe under 3 måneder (20 tilfælde fra 8. november 2019 til 31. december 2022)
- Effekten derfor svær at vise sikkert
- Første estimat på ca. 71% og signifikant (Baseret på data frem til 31. december 2020)
- Revideret estimat på ca. 30% og ikke-signifikant (reklassificering af 3 tilfælde fra uvaccineret (11) til vaccineret (9) (baseret på data frem til 31. december 2022)
- Men selve vaccinationsindsatsen kan også bidrage til at reducere forekomsten

Kighostevaccination af gravide

- Aktuelt stigende forekomst, men stadig under ”basisniveau”:

Laboratoriepåvist kighoste: positive pr uge



Et kig i krystalkuglen (med fokus på børnevacciner)

- Skoldkopper
- RS virus
- (Klamydia) SSI – okulær administration
- (Gruppe B streptokokker)
- (Gruppe A streptokokker) – mangler korrelat for beskyttelse

Skoldkopper - vaccination

- Flere registrerede vacciner (Varilrix, Varivax)
- Også zoster vacciner (Zostavax, Shingrix)
- Der findes også flere MFR-V vacciner (ProQuad, Priorix Tetra), ikke markedsført i DK
- Skoldkoppevacciner er levende svækkede vacciner ligesom MFR
- Meget effektive og formentlig også langtvirkende
- Varivax: To doser > 12 mdr. med 1 md. interval (9-11 mdr. to doser med mindst 3 mdr.)
- Finland vaccinerer siden 2017 i gratis program
- Sverige har lavet sundhedsøkonomisk analyse og taget principbeslutning om at vaccinere
- Norge er ved at lave en sundhedsøkonomisk analyse baseret på den svenske model

Skoldkopper - vaccination

- USA har vaccineret siden 1996
- Ikke tegn til øget forekomst af herpes zoster
- Næsten en hel børneårgang smittes hvert år
- Overvægt i forårsmåneder
- Sundhedsstyrelsens vaccinationsudvalg har tidligere fundet, at sygdommen ikke opfyldte "alvorlighetskriteret".
- DK PhD fra 2017
- Sjældne alvorlige komplikationer som slagtilfælde hos små børn
- Ikke behandlet i vaccinationsudvalget/rådet endnu
- Stigende tilvalgsvaccine med egenbetaling

Antal givne skoldkoppevacciner har været stigende (DDV)



Rækkenavn	Hovedstaden	Midtjylland	Nordjylland	NULL	Sjælland	Syddanmark	Hovedtotal
1996	2			2			4
1997	2			1			3
1998	1	1		1			3
1999	3					1	4
2000	4			2			6
2001	5	2		1			8
2002	5	3		3		2	13
2003	11		3		1	3	18
2004	10	1		1	3	4	19
2005	17	15	2	2	2	5	43
2006	24	11	2	1	8	15	61
2007	46	14		7	6	15	88
2008	55	24	5	13	5	14	116
2009	60	25	1	7	5	21	119
2010	57	22	3	13	15	29	139
2011	95	23	3	13	12	20	166
2012	78	22	7	26	16	39	188
2013	86	19	6	13	8	48	180
2014	89	46	12	29	13	30	219
2015	219	32	26	63	32	46	418
2016	403	120	38	94	88	103	846
2017	664	202	56	114	90	152	1278
2018	842	269	58	116	116	180	1581
2019	1420	445	110	151	195	287	2608
2020	1401	631	227	90	156	457	2962
2021	3393	1300	387	107	466	728	6381

Aktuelt øget forekomst af skoldkopper (EPI-NYT 19-20/23)

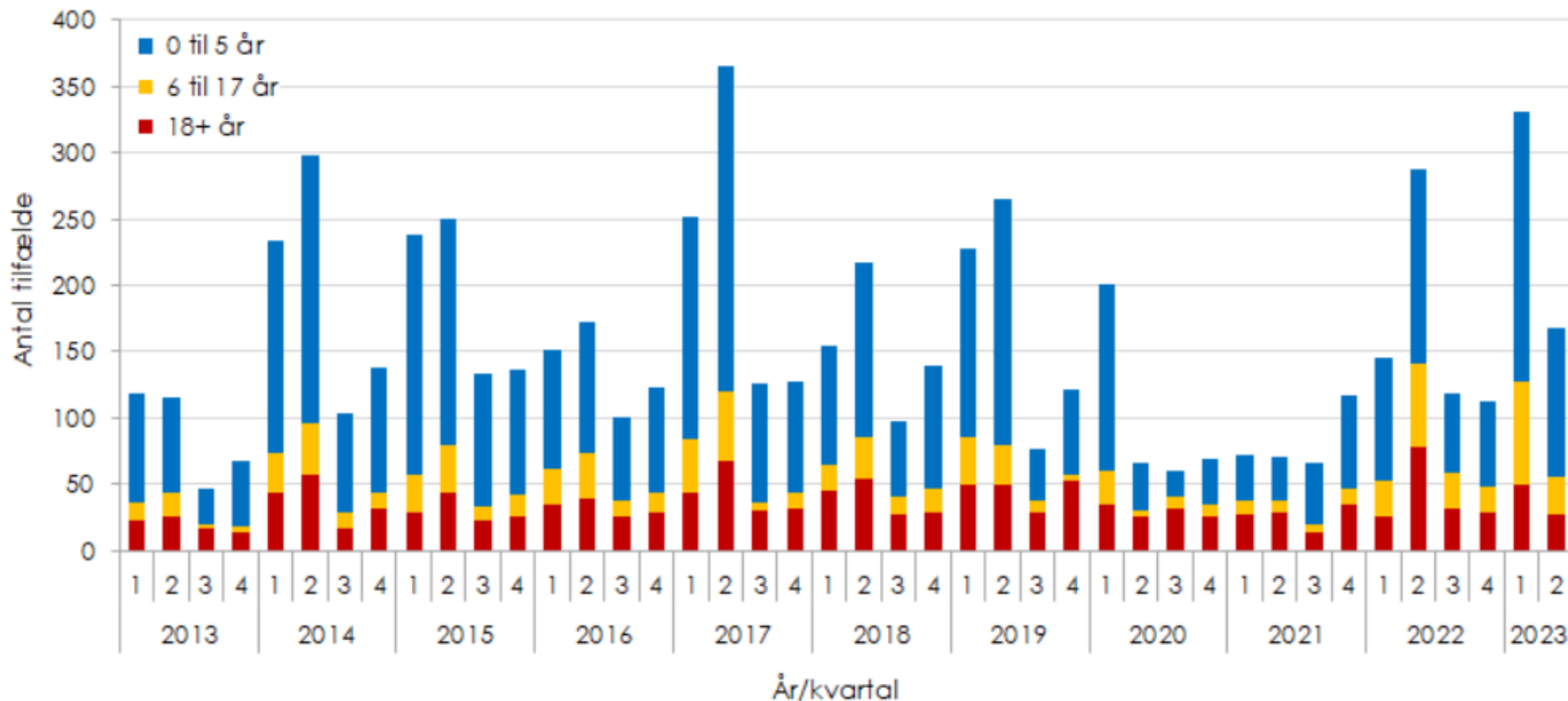
- Der ses aktuelt tegn på en stigning i antal tilfælde af skoldkopper i Danmark
- Skoldkopper er ikke en anmeldelsespligtig sygdom, og forekomsten overvåges derfor ikke systematisk
- SSI har i de seneste måneder haft en stigning i antal henvendelser om ikke-immune gravide, der har været udsat for skoldkopper
- Herudover har SSI modtaget en henvendelse fra børnelæger om en øget forekomst af hospitalskontakter af børn med skoldkopper og komplikationer hertil.

Øget forekomst af skoldkopper

- Man antager, at antallet af skoldkoppetilfælde i Danmark hvert år er det samme som en fødselsårgang, idet virus er meget smitsomt, og stort set alle børn får skoldkopper
- Dette svarer til ca. 60.000 skoldkoppetilfælde om året i Danmark
- Hos voksne, der stammer fra tropiske eller subtropiske klimazoner, kan andelen af immune dog være betydeligt lavere
- Inden for Europa er der også forskel i andelen af voksne, der er immune, idet voksne fra Syd- og Østeuropa oftere er ikke-immune end voksne fra Nord- og Vesteuropa.

Indlæggelser med skoldkopper (LPR)

Figur 1. Personer indlagt på danske hospitaler, hvor skoldkopper indgår som diagnose, fra 1. januar 2013 frem til 8. maj 2023, fordelt på aldersgrupper



Komplikationer til skoldkopper fra centralnervesystemet (MiBa)



Tabel 1. Antal personer under 18 år, der i årene 2013 - maj 2023 har fået påvist skoldkoppevirus i cerebrospinalvæsken (CSV)

Prøveår	Børn under 18 år		
	Antal PCR-positive	Antal testede	Positive (%)
2013	8	335	2,39
2014	<5	416	<1
2015	6	441	1,36
2016	8	434	1,84
2017	7	565	1,24
2018	7	587	1,19
2019	<5	643	<1
2020	10	611	1,64
2021	10	716	1,40
2022	19	786	2,42
2023*	10	201	4,98

*Da de øvrige år er opgjort som hele år og 2023 kun frem til maj, kan der forventes flere tilfælde i løbet af 2023, mens positivprocenten forventes at blive lavere.

Aktuelt øget opmærksomhed på komplikationer

- Det samlede billede tyder på en forhøjet forekomst af skoldkopper i 2022 og især i 2023, efter to år med formodet lavere smitte i 2020 og 2021, som det også er set for flere andre infektionssygdomme
- SSI forventer derfor en fortsat høj forekomst af skoldkopper i den kommende tid
- Forekomsten af komplikationer til skoldkopper vil følge antallet af skoldkopper i befolkningen
- Læger og især børnelæger og obstetrikere opfordres til at være opmærksomme på komplikationer til skoldkopper, og på at der med den aktuelle høje forekomst af skoldkopper kan være flere sårbare grupper såsom ikke-immune gravide, der kan have været udsat for smitte med skoldkopper, og som derfor skal tilbydes post exposure profylakse.

Status

- Endnu ingen anbefalinger om vaccination fra SST
- SSI følger de svenske og norske erfaringer med matematiske modeller og cost-benefit analyser
- Vaccination kan gives som PEP op til 3 dage efter smitteudsættelse
- VZIG til gravide og nyfødte (på gyn/obs og pædiatriske afdelinger)
- **Spørg jeres gravide om skoldkopper, mål evt. antistoffer, tilbyd vaccination efter fødsel**
- Mulighed for at vaccinere børn ved ønske fra forældre, egen betaling

Vacciner og antistoffer mod RS-virus



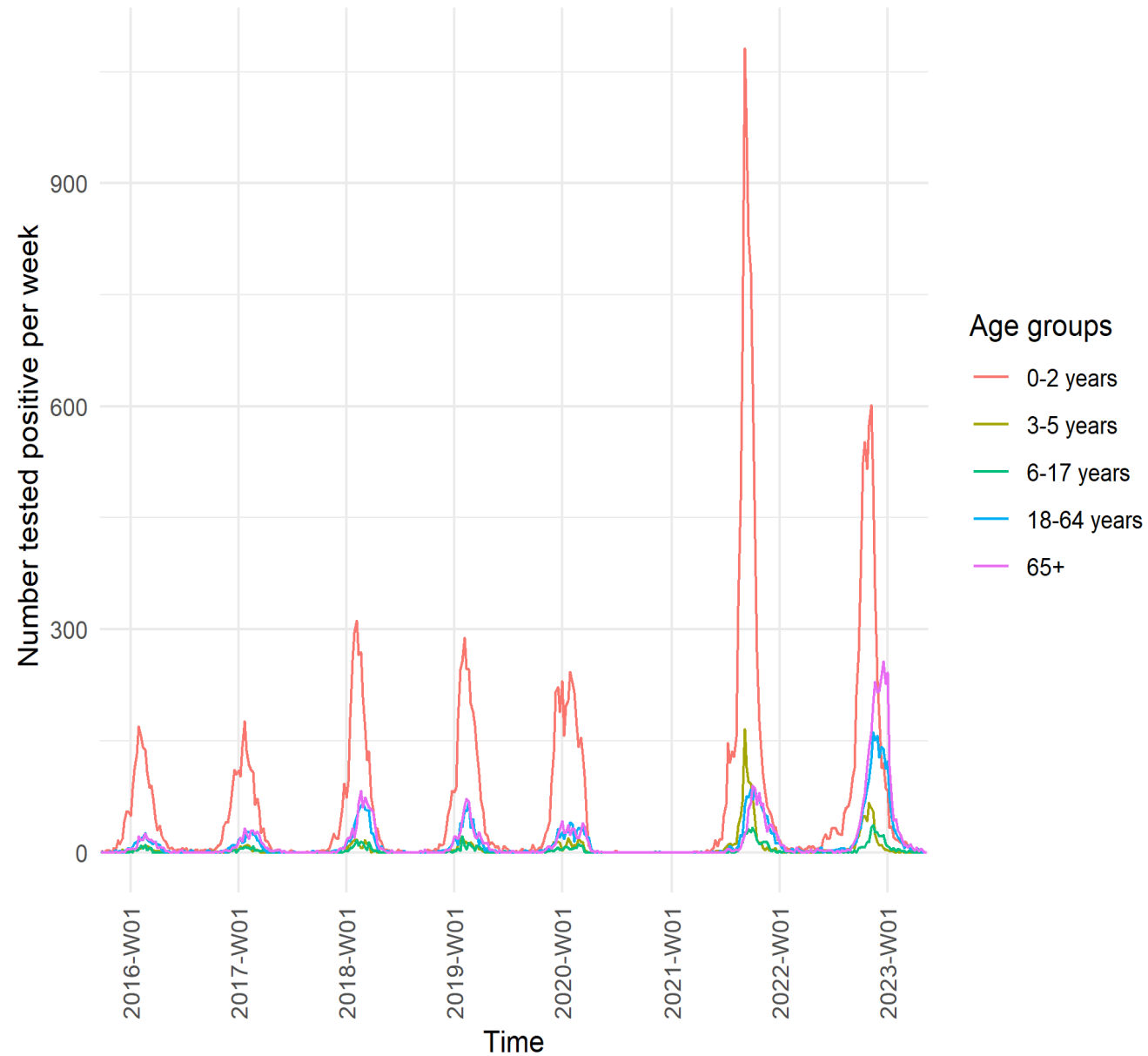
RS-virus

- Meget hyppig infektion i det første leveår
- Mange indlæggelser hver vinter
- Få alvorlige/dødelige infektioner blandt spædbørn i DK

- Forbedret overvågning de seneste år (Dashboard på SSI.DK)
- Også beskrevet sygdomsbyrde blandt ældre
- Her er der en påvist øget dødelighed

- Der er udviklet flere nye vacciner samt monoklonale antistoffer

RS virus påvist i Danmark 2016 - start 2023



RS-virus i forskellige aldersgrupper

- I Danmark topper incidensen for RS-virus indlæggelse ved 1-månedersalderen og falder gradvist med alderen:

Annual incidence rates of respiratory syncytial virus associated hospitalisations per 1,000 persons by age group, in Denmark, in the study period, 1 January 2010–26 June 2015

Age in months	Cases	Person-years	Incidence rate (cases per time-at-risk)	95% confidence intervals
<1	1,215	26,890	45.2	42.7–47.8
1	2,037	26,907	75.7	72.5–79.1
2	1,574	26,903	58.5	55.7–61.5
3	1,088	26,915	40.4	38.1–42.9
4	882	26,950	32.7	30.6–35.0
5	613	26,959	22.7	21.0–24.6
6-11	2,130	163,205	13.1	12.5–13.6
All 0-11	9,539	324,729	29.4	28.8–30.0
12-23	2,138	340,623	6.3	6.0–6.5
24-35	470	349,317	1.3	1.2–1.5
36-47	120	356,851	0.3	0.3–0.4
48-59	63	360,702	0.2	0.1–0.2

RS-virus blandt børn i DK

- I de tre sæsoner op til covid-19-pandemien (2017/18, 2018/19 og 2019/20) var der ca. 1.500 børn under 2 år pr. sæson, der var indlagt med positiv RS-virus test
- RS-virus indlæggelser blandt børn i Danmark har en median længde på knap to dage, mens ca. 10% er indlagt mere end seks dage
- Ca. 2/3 af de danske børn, der får behov for mekanisk ventilation, har underliggende sygdom eller er født for tidligt
- Dødsfald forårsaget af RS-virus blandt børn i Danmark er sjældne pga. gode behandlingsmuligheder i det danske sundhedsvæsen.
- Et dansk registerstudie identificerede fem dødsfald blandt børn i løbet af seks sæsoner svarende til en dødelighed på 0,04 % blandt børn med RS-virus indlæggelse

RS-virus hos personer over 65 år

- *Antallet af RS-virus-relaterede indlæggelser, antallet af RS-virus-relaterede indlæggelser pr. 100.000 personer samt antal dødsfald inden for 30 dage af positiv test for RS-virus, pr. sæson:*

Sæson	Antal RSV-relaterede indlæggelser	Antal indlæggelser pr. 100.000 personer	Antal dødsfald inden for 30 dage af positiv test
2015/16	173	16,1	19
2016/17	278	25,4	33
2017/18	573	51,3	70
2018/19	393	34,6	48
2019/20	368	31,8	42
2020/21	1	0,1	0
2021/22	670	56,1	83
2022/23	1904	156,9	268

Den mediane indlæggelsestid for ældre på eller over 65 med påvist RS-virus er ca. 5 dage

Vacciner mod RS-virus

- Udviklingen af vacciner mod RS-virus fokuserer på tre målgrupper: spædbørn, gravide og ældre.
- I hver gruppe sættes der ind med forskellige strategier og vaccintyper.
- RSVPreF3 fra GSK (Arexvy) til ældre har fået ”positive opinion” 26/4 2023 og får markedføringstilladelse på mandag den 5/6!
- De vacciner der herefter er nærmest en godkendelse er subunit vaccinen RSVPreF fra Pfizer, der forventes godkendt **til gravide i 2024** og til ældre i 2025
- Et vaccinationsprogram til gravide vil beskytte de gravide samt deres nyfødte børn, mens et program til ældre primært vil beskytte den aldersgruppe der vaccineres.
- Begge programmer vil øge immuniteten hos de vaccinerede og forventes at nedsætte smittespredningen i befolkningen

Monoklonale antistoffer

- Der udvikles også monoklonale antistoffer (mAbs) til brug som profylakse til nyfødte og spædbørn.
- I Danmark kan allerede nu benyttes **palivizumab** (Synagis) til særlige risikogrupper, fx udvalgte grupper af for tidligt fødte børn, børn med udvalgte lunge- eller hjertesygdomme eller svær immundefekt.
- Behandlingen gives som udgangspunkt kun i første leveår i form af månedlige injektioner gennem RS-virus sæsonen.
- Derudover er **nirsevimab**, et lignende produkt, blevet godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i november 2022, men er p.t. ikke markedsført i DK

































































Effekt (efficacy) af McA og af vaccination









- Nirsevimab har i kliniske studier blandt spædbørn vist en efficacy mod RS-virus i de nedre luftveje (*‘medically attended’*) på **70,1% til 74,5%**
- Vaccinen RSVPreF fra Pfizer har i gravide en estimeret **efficacy mod alvorlig RS-virus på 81,8% de første 90 dage af barnets liv**, og på **69,4% de første 6 måneder**.
- I ældre sås en efficacy på 66,7% for to eller flere RS-virus symptomer, og på 85,7% for 3 eller flere
- Vaccinen RSVPreF3 fra GSK (Arexvy) har en estimeret efficacy mod RS-virus infektion i de nedre luftveje på 82,6%, blandt personer på eller over 60 år.
Denne er nu godkendt af både FDA og EMA (markedsføringstilladelse fra 5/6)
- Den reelle beskyttelseseffekt i ”real-life” er ukendt men formentlig lavere

Status på tilgængelighed og anvendelse

- SST skal tage stilling til evt. anvendelse af både monoklonale antistoffer og af vacciner før evt. anvendelse i offentligt finansierede programmer
- I vil blive informeret via EPI-NYT, når dette er afklaret og når vaccinerne er tilgængelige til evt. privat tilkøb, i første omgang til ældre
- Der er i øvrigt en stor pipe-line af forskellige RS-virus vacciner på vej.....

RS-vaccine og Mab pipeline

	Paediatric	Maternal	Older adults
Phase 3	 Nirsevimab   Clesrovimab 	 RSVPreF   RSVPreF3 	 RSVPreF   RSVPreF3   Ad26.RSV.PreF   MVA-BN-RSV   mRNA-1345 
Phase 2	 Ad26.RSV.PreF   MV-012-968   VAD00001   ΔNS2Δ131311314L   BARS13   Narsyn 		 BARS13 
Phase 1	 rBCG-N-hRSV   SeV/RSV   6120/ΔNS1   6120/ΔNS2/1030s   6120/F1/G2/ΔNS1   RSV-MinL4.0   IT-RSV-ΔG   LIDΔM2-2 1030s   RSM01  mRNA-1345	 V306 VLP   DS-Cav1 	 IVX-121   DS-Cav1   DPX-RSV   VN-0200   RSV-MinL4.0 

 mAb
  Vector
  Live-attenuated vaccine
  Chimeric
  Nucleic acid
 Subunit
  Particle
  Route of administration



Tak for jeres tid

