

Mikrodeletsioonide tuvastamine loote kromosoomhaiguste mitteinvasiivse uuringuga

Kaarel Krjutškov^{1,2}, Karmen Vaiküll², Neeme Tõnisson^{2,3,4}

Eesti Arst 2025;
104(9):472–476

Saabunud toimetusse:
17.03.2025
Avaldamiseks vastu võetud:
17.06.2025
Avaldatud internetis:
24.09.2025

¹ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut,
² Celvia CC AS, Tartu,
³ Tartu Ülikooli genoomika instituut,
⁴ Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik

Kirjavahetajaautor:
Kaarel Krjutškov
kaarel.krjutshkov@celvia.ee

Võtmesõnad:
loote kromosoomhaiguste sõeluuring, NIPT, mikrodeletsioon, rakuvaba DNA

Raseda naise vereproovi põhjal on võimalik tuvastada oodatava lapse kromosoomhaiguste riske kõrge tundlikkuse ja spetsiifilisusega. Mitteinvasiivne loote kromosoomhaiguste sõeluuring ehk NIPT (*Non-Invasive Prenatal Test*) analüüsib lapseotel naise vereproovis olevat platsenta (loote) päritolu ja naise enda rakuvaba DNA segu. NIPTiga saab avastada loote trisoomia ja monosoomia riski, kromosoomi segmentaalse koopiaarvu muutuse riski ning mikrodeletsiooni ja duplikatsiooni riski. Artikli keskmes on kliiniliselt olulised mikrodeletsioonid ning nende varane sõeluurimine raseduse esimeses trimestris. Kirjeldatud on kolme juhtu, kus NIPTiga tuvastati kolm mikrodeletsiooni suurusega 1–3 miljonit DNA aluspaari (Mb) ajavahemikul jaanuarist 2023 kuni juunini 2024.

Rakuvaba DNA (*cell-free DNA*, cfDNA) on segu ema ja oodatava lapse, täpsemalt platsenta tsütotrofoblasti lagunenud rakkudest. NIPTi saab sõeluuringuna teostada raseduse kestuse korral alates 10⁺ nädalast kuni raseduse lõpuni. Optimaalne NIPTi aeg on raseduse kestuse korral 10–15 nädalat, pärast seda jääb vajaduse korral aega diagnostiliseks lootevee uuringuks. DNA-põhise NIPTi tundlikkus ja spetsiifilisus on kõrgemad kui kaudsetele markeritele (kuklavolt, ema vanus ning rasedusega seotud plasma proteiini A ehk PAPP-A ja koorioni gonadotropiini beetaalaühik ehk β -hCG) tugineval kombineeritud loote kromosoomhaiguste sõeluuringul ehk OSCAR-testil. Trisoomia 21 tuvastamise määr NIPTiga on üle 99%, kuid kombineeritud sõeluuringus 80–90%. Valepositiivsete osakaal kõigist testitutest on NIPTi korral väiksem kui 0,1% ning kombineeritud sõeluuringu puhul 5–15%. Erinevus on ka positiivses ennustusväärtuses, kus protsendid on NIPTi kasuks võrreldes kombineeritud sõeluuringuga vastavalt 5–10% ja 60–96% (1–4). Eestis on kasutusel kaheastmeline rasedate esimese trimestri sõeluuring: esmalt hinnatakse loote kromosoomhaiguste riski OSCAR-testiga ning seejärel suunatakse 10–15% kõrgeenenud riskiga patsientidest täiendavale uuringule NIPTiga.

NIPT arendati esmalt trisoomia 13, 18 ja 21 tuvastamiseks. Põhjusel, et NIPTi

laboratoorne töövoog eeldab enamikul platvormidel loote terve genoomi ehk kogu kromosoomistiku algandmestiku olemasolu, võimaldab NIPT tuvastada ka teisi kõrvalekaldeid kui ainult kolme trisoomiat. Kromosomaalsed kõrvalekalded võivad olla nii trisoomiad ja monosoomiad teistes autosoomsetes kromosoomides kui ka 13., 18. ja 21. kromosoomi trisoomia, sugukromosoomide koopiaarvu kõrvalekalded, kromosoomi segmentaarsed koopiaarvu muutused ning mikrodeletsioonid ja duplikatsioonid (4–6).

Patogeensete mikrodeletsioonide ja duplikatsioonide (PMD) suurus on genoomi ja kromosoomi võrdluses mikroskoopiline. Viimane on põhjuseks, miks PMDde tuvastamise määr ja positiivsed ennustusväärtused (PPV) erinevad uuringuti 11–77% (6–8). Enamik tervet loote genoomi analüüsivaid NIPTe, Illumina VeriSeq litsentsil põhinevaid teste, suudavad avastada DNA koopiaarvu muutusi kromosoomides, mis on suuremad kui 5–7 Mb (7). Selline piirang jätab tuvastamise alast välja väiksemad PMDd, näiteks DiGeorge'i, Praderi-Willi/Angelmani, 1p36 PMDd.

Hiljuti avaldatud Taani üleriigilises poole miljoni patsiendiga uuringus (7) tuvastati PMDde keskmiseks suuruseks 1,4 Mb ja valdav osa (79%) muutustest olid väiksemad kui 5 Mb. Keskmiselt 2,7 Mb suurusel PMDd diagnoositi raseduse katkemise või

katkestamise järel. Sellele järgnesid sünnieelsed PMD diagnoosid (keskmine 1,7 Mb) ja kõige väiksemad, ca 1 Mb, olid sünni järel diagnoositud PMDd (7). Teises uuringus näidati, et 41 NIPTiga tuvastatud PMDd kinnitati 34 korral lootevee ja diagnostilise uuringuga (PPV = 83%), kuid samas oli NIPTi tundlikkus < 2 Mb piirkondades puudulik (9). Sama kinnitab Tiani jt töö, kus 64% (159/249) PMDde diagnostilise uuringu juhtudest suudeti küll tuvastada NIPTiga, kuid madalaim tundlikkus esines < 3 Mb piirkondades (10). Viidatud tööd nimetavad NIPTi usaldusväärseks tuvastamise piiriks ca 5 Mb.

PMDde väiksus muudab nende tuvastamise tehniliselt keeruliseks. NIPTi tundlikkus sõltub otseselt uuritava piirkonna suuruselt ja loote fraktsioonist (*fetal fraction*, FF) (11). Madala FFi korral ei ole PMD signaal eristatav ning põhjustab valenegatiivsed tulemused. Loote fraktsiooni piirangut saab vähendada cfDNA rikastusega (12), kus platsentaarset päritolu cfDNA osakaal suureneb keskmiselt 2–3 korda, mis läbi saavutatakse näiteks 22q11 mikroleletsiooni tundlikkus üle 95% ja spetsiifilisus üle 99% (13). Sarnast cfDNA rikastust kasutab Tartu meditsiinilabori Celvia CC ASi ning Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla koostöös arendatud NIPT (19) ja selle edasiarendus NIPTIFY Focus Plus. NIPTIFY on registreeritud meditsiiniseade ning on kasutuses kõigis Eesti suuremates haiglates teise astme sõeluuringuna. Selles testis kasutatav laboritehnoloogia võimaldab rikastada loote päritolu cfDNA-d 3,6 korda ning tuvastada PMDsid alatest 0,5 Mb. NIPTIFY peamine kasutus on trisoomia 13, 18 ja 21 riski tuvastamine, monosoomia X ja 22q11.2 mikroleletsiooni riski tuvastamine. Ülejäänud leiud kliiniliselt olulistest kromosoomi piirkondades hinnatakse NIPTil põhineval sõeluuringul juhuleiuks.

Taani uuringus järeldati, et esimese trimestri kombineeritud sõeluuring võimaldab lisaks kolmele trisoomiale leida ka teisi kromosomaalseid muutusi, kuid ainult 23% PMDdest. Raseduse edasine jälgimine ja teise trimestri sõeluuring tõstab PMDde avastamise määra 50–57% tasemele (7). Ameerika meditsiinigenetika ja genoomika kolleeegium (*American College of Medical Genetics and Genomics*, ACMG) soovib NIPTi kasutada esimese astme sõeluuringuna kombineeritud sõel-

uuringu asemel. Nimetatud juhise järgi soovitatakse sõeluurida NIPTiga lisaks kolmele trisoomiale ja sugukromosoomide anomaaliale veel enam levinud 22q11.2 mikroleletsiooni, mille suurus on 0,7–3 Mb (14). Seega peetakse väikeste PMDde sünnieelset ja varast tuvastamist NIPTiga oluliseks (15). PMD riski tuvastamine varases sõeluuringus on osa NIPTi edasiarendusest ja juurutamisest Eestis. Lühikese ajaraami ja harvade esinemiste tõttu ei ole võimalik teha järeldusi PMDde skriiningu tundlikkuse ja spetsiifilisuse kohta.

NIPTiga tuvastatud mikroleletsioonid Eestis

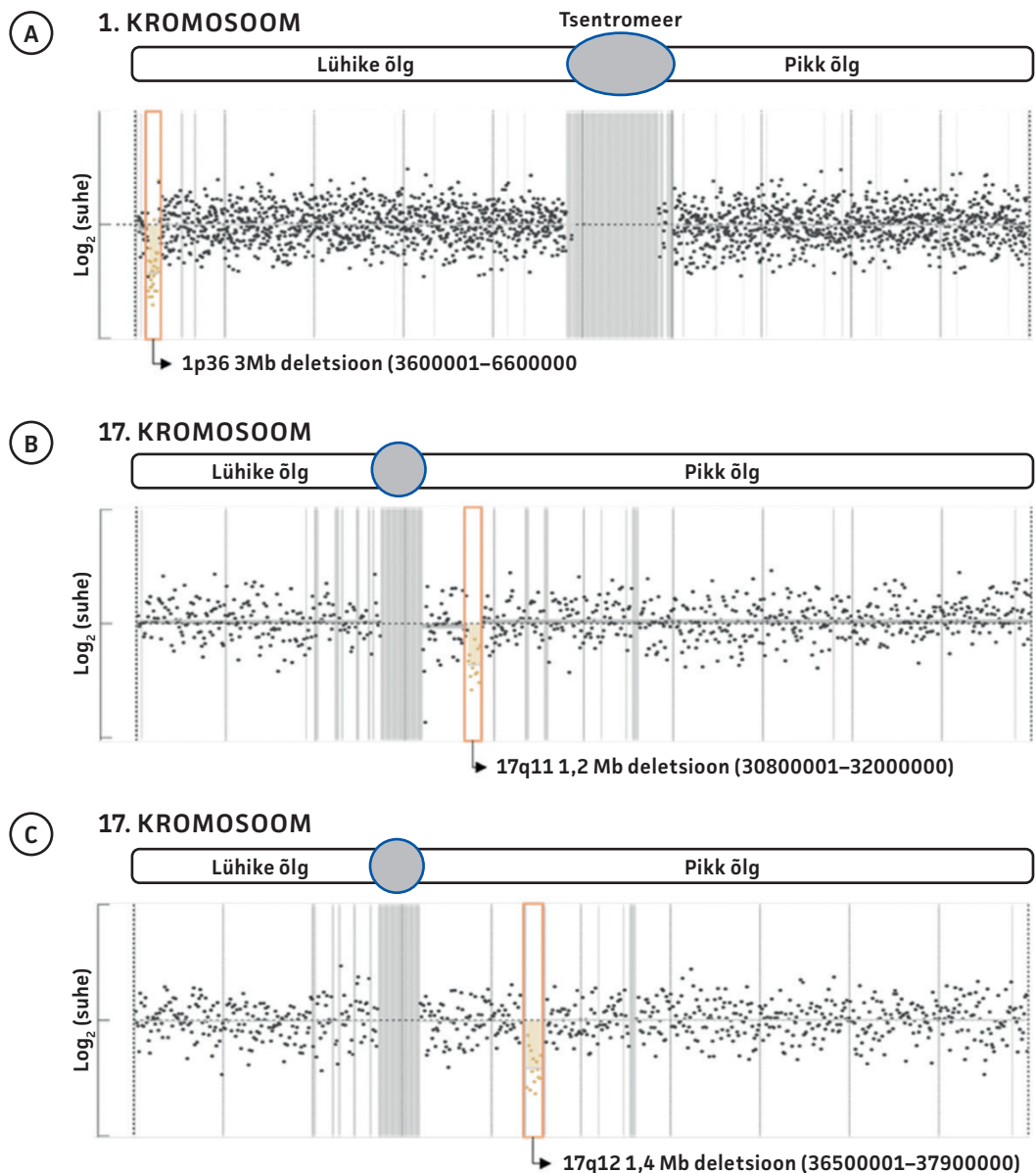
NIPTIFY rikastab cfDNA segus loote päritolu DNAd ja tõstab selle vereproovis olevalt ehk loomulikult 5–10% tasemelt analüüsi ajaks laboris 20–30%-ni. Kõrgem loote päritolu cfDNA tase, võrreldes loomuliku osakaaluga veres, suurendab NIPTi platvormi tundlikkust ja võimaldab tuvastada PMDde riski piirkondades, mille suurus on enam kui 0,5 Mb.

Käesolevas artiklis on keskendutud ajavahemikul jaanuarist 2023 kuni juunini 2024 tuvastatud kliiniliselt olulistele mikroleletsioonidele. Kõnealusel perioodil tuvastati NIPTIFYga kokku 27 DNA koopiaarvu muutust suuruses 0,7–57 Mb. Järgneva diagnostilise uuringu tulemusel kinnitati seitse leidu, üks rasedus peetus ja üheksa juhu kohta andmed puuduvad. Diagnostilise uuringuga kinnitatud ning peetunud raseduse põhjal on piiratud valimi grupis PPV 44%.

Allolevalt on kirjeldatud kolme juhtu, kus 1–3 Mb suurusel PMDde kõrged riskid avastati raseduse esimeses trimestris NIPTIFYga ja kinnitati lootevee uuringuga. Kõik kolm kirjeldatud leidudega patsienti andsid kirjaliku nõusoleku nende juhtude avaldamiseks.

1p36 del

35aastane patsient suunati OSCAR-testil leitud trisoomia 21 kõrgeks riski põhjal NIPTi uuringusse. Patsiendi kehamassiindeks (KMI) oli 25,4 ja raseduse suurus 13⁺¹ nädalat. NIPTIFYga tuvastati 3 Mb deletsioon 1. kromosoomi pika õla piirkonnas (vt joonis 1A). Leiu z-skoor oli –13,3 (piirmäär –5), tüdrukloode, loote fraktsioon 35%. NIPTi leid kinnitati lootevee analüüsi ja submikroskoopilise kromosoomanalüüsiga. Rasedus katkestati.



Joonis 1. Patogeensete mikroleletsioonide tuvastamine loote kromosoomhaiguste mitteinvasiivse sõeluuringuga (NIPT). Kolm mikroleletsiooni – 1p36 (A), 17q11 (B) ja 17q12 (C) – tuvastati terve genoomi NIPTiga ning visualiseeriti WisecondorX-i vabavaraga. Joonisel on esitatud kromosoomi pikk ja lühike õlg koos tsentromeeriga ning mustad andmepunktid kujutavad euploidse kromosoomi koondatud signaale. Deletsioon (oranž) hälbib euploidsest keskjoonest allapoole ning on näidatud iga haigusjuhu korral sellele omases regioonis koos genoomi koordinaatidega. Kõigis analüüsides on kasutatud genoomi versiooni GRCh38.

Mikroleletsiooni 1p36 del hinnanguline esinemissagedus on 1 : 5000 elussünni kohta. Tüdruloodete seas on esinemissagedus suurem. Haigusele on iseloomulikud sügav arengu mahajäämus, iseloomulikud näojooned, hüpotoonia, krabihood, kaasasündinud südamerikked, kardiomiopaatia, aju väärareng, kuulmise kadu ja nägemis-

probleemid. Lisaks võib olla kõrvalekaldeid luustikus, seedetraktis ja neerudes (16, 17).

17q11.2 del

(I tüüpi neurofibromatoos, NF-1)

34aastane patsient soovis ise teha NIPTi enne OSCAR-uuringut. Patsiendi KMI oli 22,6 ja raseduse suurus 10⁺³ nädalat.

NIPTIFYga tuvastati 1,2 Mb deletsioon 17. kromosoomi pika õla piirkonnas (vt joonis 1B). Leiu z-skoor oli -9,2 (piirmäär -5), poissloode, loote fraktsioon 22%. NIPTi leid kinnitati lootevee analüüsi ja submikroskoopilise kromosoomanalüüsiga. Rasedus katkestati.

Mikrodeletsiooni 17q11.2 del hinnangu-line esinemise sagedus on 1 : 2500–3000 inimese kohta, kuid mikrodeletsioonist põhjustatud NF-1 juhtumeid esineb väiksemal hulgal ja see on seotud tavaliselt raskema fenotüübiga. Haigusele on iseloomulikud pigmendilaigud ja healoomulised kasvaja (neurofibroomid) nahal, naha aluskoes või mujal kehas, mis võivad mõnel juhul põhjustada valu, sensoorseid ja motoorseid häireid. Harvadel juhtudel võivad tekkida pahaloormulised neurofibroomid. Patsientidel on kõrgenenud risk ka teiste pahaloormuliste kasvaja tekkeks. Lisaks võivad esineda kõrvalekalded luustikus ja kognitiivsed probleemid (18, 19).

17q12 del

27aastane patsient oli OSCAR-uuringu järel madala riskiga, kuid soovis ise teha NIPTi. Patsiendi KMI oli 21,7 ja raseduse suurus 13⁺⁵ nädalat. NIPTIFYga tuvastati 1,4 Mb deletsioon 17. kromosoomi pika õla piirkonnas (vt joonis 1C). Leiu z-skoor oli -12,1 (piirmäär -5), BinDel tarkvara tõenäosus 1, tüdrukloode, loote fraktsioon 37%. NIPTi leid kinnitati lootevee analüüsi ja submikroskoopilise kromosoomanalüüsiga. Rasedus katkestati.

Mikrodeletsiooni 17q12 del esinemise sageduseks hinnatakse 1 : 14 000 – 50 000 elussünni kohta. Iseloomulikud on järgnevate seisundite erinevad kombinatsioonid: neerude ja kuseteede struktuursed või funktsionaalsed kõrvalekalded, noorte küpsuseas algav V tüüpi diabeet (MODY 5, *maturity-onset diabetes of the young type 5*), neuroloogilised või neuropsühhiaatrilised häired, näiteks arengupeatetus, vaimne alaareng, autismispektri häired, skisofreenia, ärevus ja bipolaarne häire (20–22).

Erinevalt terve kromosoomi trisoomiast ei sõltu PMDde esinemissagedus ema vanusest (7, 23) ning neil on 1,2–1,7% kumulatiivne esinemise sagedus (10, 23). Enamik PMDsid on korduvad ehk tingitud ebasoodsast DNA järjestusest kromosoomides, mis viib PMDde tekkeni bioloogilistes protsessides, eelkõige mitoosis.

Kokkuvõte

Lapseootel naise vereproovi analüüs võimaldab NIPTiga tuvastada loote kromosoomhaiguste riske alates 10. rasedusnädalast. Lisaks levinumatele trisoomiatele võimaldab NIPT tuvastada ka teisi muutusi loote kromosoomistikus, sealhulgas mikrodeletsioone ja duplikatsioone. Artiklis kirjeldatud kolme mikrodeletsiooni (suurusega oli 1–3 Mb) varane, esimeses trimestris avastamine oli oluline, sest teaduskirjanduses peetakse terve genoomi NIPTi tehnoloogia korral tuvastamise piirmääraks 5 Mb. Leidude harv iseloom (harvikaigused) ja Eesti piiratud populatsioon ei luba lühikeses ajaaknas arvutada patogeensete mikrodeletsioonide ja duplikatsioonide (PMD) tuvastamise tundlikkust ega spetsiifilisust. Sellele vaatamata võimaldab PMD riski tuvastamine raseduse varases staadiumis õigeaegset patsiendi nõustamist, sünnieelset diagnostikat ja perekonna teadlikke otsuseid.

SUMMARY

Detection of microdeletions with NIPT testing

Kaarel Krjutškov^{1,2}, Karmen Vaiküll²,
Neeme Tõnisson^{2,3,4}

Analysis of a pregnant woman's blood sample allows NIPT (noninvasive prenatal testing) to detect the risk of foetal chromosomal disorders from the tenth week of pregnancy. In addition to the most common trisomies, NIPT also enables the detection of other changes in the foetal chromosome set, including microdeletions and duplications. In this article, we describe the early detection of three microdeletions in the first trimester, the size of which was 1–3 Mb. The findings are significant because, in the scientific literature, the detection limit for whole-genome NIPT technologies is considered to be 5 Mb. The rare nature of the findings (rare diseases) and the limited population of Estonia do not allow for calculating the sensitivity or specificity of detecting pathogenic microdeletions and duplications (PMD) in a short time window. Nevertheless, this article and other published works support the fact that the detection of PMD risk in early pregnancy allows for timely patient counselling, prenatal diagnostics, and informed family decisions.

¹ Institute of Clinical Medicine, University of Tartu,

² Celvia CC AS, Tartu,

³ Institute of Genomics, University of Tartu,

⁴ Genetics and Personalized Medicine Clinic, Tartu University Hospital

Correspondence to:

Kaarel Krjutškov
kaarel.krjutshkov@celvia.ee

Keywords:

foetal chromosomal disease screening, NIPT, microdeletion, cell-free DNA

KIRJANDUS/REFERENCES

- Pandya P, Levy B, Sistermans EA. Current controversies in prenatal diagnosis: noninvasive prenatal testing should replace other screening strategies for fetal trisomies 13, 18, 21. *Prenat Diagn* 2024;44:381–8.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589–97.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol* 2020;136:e48–e69.
- Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med* 2021;23:1137–42.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol* 2020;136:e48–e69.
- Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med* 2021;23:1137–42.
- Gadsbøll K, Vogel I, Kristensen SE, Pedersen LH, Hyett J, Petersen OB. Combined first-trimester screening and invasive diagnostics for atypical chromosomal aberrations: Danish nationwide data on prenatal profiles and detection compared with NIPT. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2024;4: 470–9.
- Faieta M, Falcone R, Duca S, et al. Test performance and clinical utility of expanded non-invasive prenatal test: Experience on 71,883 unselected routine cases from one single center. *Prenat Diagn* 2024;44:936–45.
- Ye X, Lin S, Song X, et al. Identification of copy number variants by NGS-based NIPT at low sequencing depth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:297–301.
- Tian W, Yuan Y, Yuan E, et al. Evaluation of the clinical utility of extended non-invasive prenatal testing in the detection of chromosomal aneuploidy and microdeletion/microduplication. *Eur J Med Res* 2023;28:304.
- Paluoja P, Teder H, Ardeshtirdavani A, et al. Systematic evaluation of NIPT aneuploidy detection software tools with clinically validated NIPT samples. *PLoS Comput Biol* 2021;17:e1009684.
- Kwon H-J, Yun S, Joo J, et al. Improving the accuracy of noninvasive prenatal testing through size-selection between fetal and maternal cfDNA. *Prenat Diagn* 2023;43:1581–92.
- Hammer C, Pierson S, Acevedo A, et al. High positive predictive value 22q11.2 microdeletion screening by prenatal cell-free DNA testing that incorporates fetal fraction amplification. *Prenat Diagn* 2024;44:925–35.
- Dungan JS, Klugman S, Darilek S, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25:100874.
- Ye X, Lin S, Song X, et al. Identification of copy number variants by NGS-based NIPT at low sequencing depth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:297–301.
- Song T, Zheng J, Li Y, et al. Prenatal diagnosis of pure 1p36 terminal deletion by chromosome microarray analysis – clinical report of 3 new cases and review of the literature. *Ginekol Pol* 2024;95:947–51.
- Jacquin C, Landais E, Poirsier C, et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023;191:445–58.
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834–43.
- Serra G, Antona V, Corsello G, Zara F, Piro E, Falsaperla R. NF1 microdeletion syndrome: case report of two new patients. *Ital J Pediatr* 2019;45:138.
- Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, et al. 17q12 Recurrent Deletion Syndrome. *GeneReviews* 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401562/>.
- Verscaj CP, Velez-Bartolomei F, Bodle E, et al. Characterization of the prenatal renal phenotype associated with 17q12, HNF1B, microdeletions. *Prenat Diagn* 2024;44:237–46.
- Chen CP, Wu FT, Pan YT, Wu PS, Wang W. Prenatal diagnosis and perinatal findings of 17q12 microdeletion encompassing HNF1B in a fetus with bilateral hyperechogenic kidneys on fetal ultrasound and mild renal abnormality after birth, and a review of the literature of prenatal diagnosis of 17q12 microdeletion. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2024;63:77–80.
- Wang C, Mei L, Wan Y, et al. Clinical value of positive CNVs results by NIPT without fetal ultrasonography-identified structural anomalies. *Mol Genet Genomic Med* 2024;12:e2352.

Kahevalentne rekombinantne RSV-vastane vaktsiin leevendab tõhusalt RSV-nakkuse kulgu eakatel

Respiratoor-süntsütiaalse (RSV) viiruse piisknakkusena leviv infektsioon kulgeb palaviku, nohu ja kõhaga. Vanemaealistel patsientidel võib haigus kulgeda raskemini, haarates ka alumised hingemisteed, võib kujuneda pneumoonia. Kuni viiendikul patsientidest võivad tekkida kardiovaskulaarsed tüsistused. Kasutuses olev kahevalentne rekombinantne RSV-vaktsiin (RSVpreF) on vaat-

lusuuringute andmeil osutunud tõhusaks RSV-nakkuse ärahoidmisel vanemaealistel, kuid sellealaseid juhuslikustatud uuringuid on tehtud vähe.

Taanis korraldatud pragmaatilisel juhuslikustatud uuringul selgitati RSV-vaktsiini tõhusust RSV-nakkuse raskete, hospitaliseerimist vajavate vormide ärahoidmisel üle 60aastastel isikutel 2024/2025. aasta talveperioodil. Vaktsineeriti 65 642 uuritut, 65 634 isikut moodustasid kontrollrühma. RSVga seotud hingamisteede infektsiooni eri vormide tõttu vajas hospitali-

seerimist 3 vaktsineeritud ja 18 kontrollrühma isikut (0,11 versus 0,66 juhtu 1000 isikaasta kohta). Vaktsiini tõhusus oli 83,3%. RSV-nakkusega seotud alumiste hingamisteede infektsiooni tõttu vajas hospitaliseerimist 1 vaktsineeritud isik ja 12 kontrollrühma uurimisalust, vaktsiini tõhusus oli 91,7%.

REFEREERITUD

Lassen MCH, Johansen ND, Christensen SH, et al. RSV prefusion F vaccine for prevention of hospitalization in older adults. *N Engl J Med* 2025, doi: 10.1056/NEJMoa2509810. Online ahead of print.

LÜHIDALT