

Respiratuvar Sinsityal Virüs

Dr. Dilşah Başkol Elik

21.09.2024



V. TÜRKİYE EKMUD ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA AKADEMİSİ

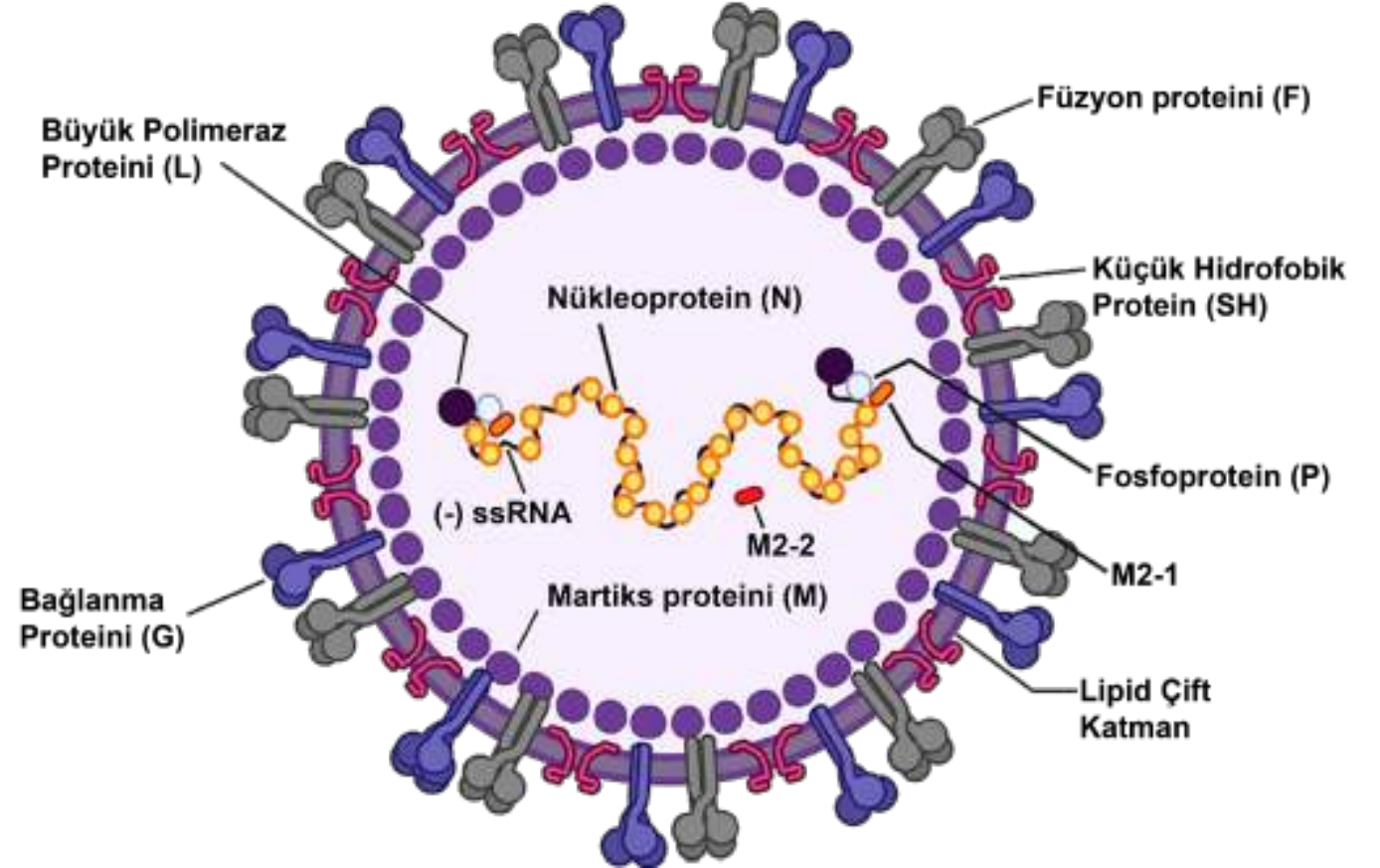
20-22 Eylül 2024

Gaziantep Üniversitesi Atatürk Kültür Merkezi
GAZİANTEP

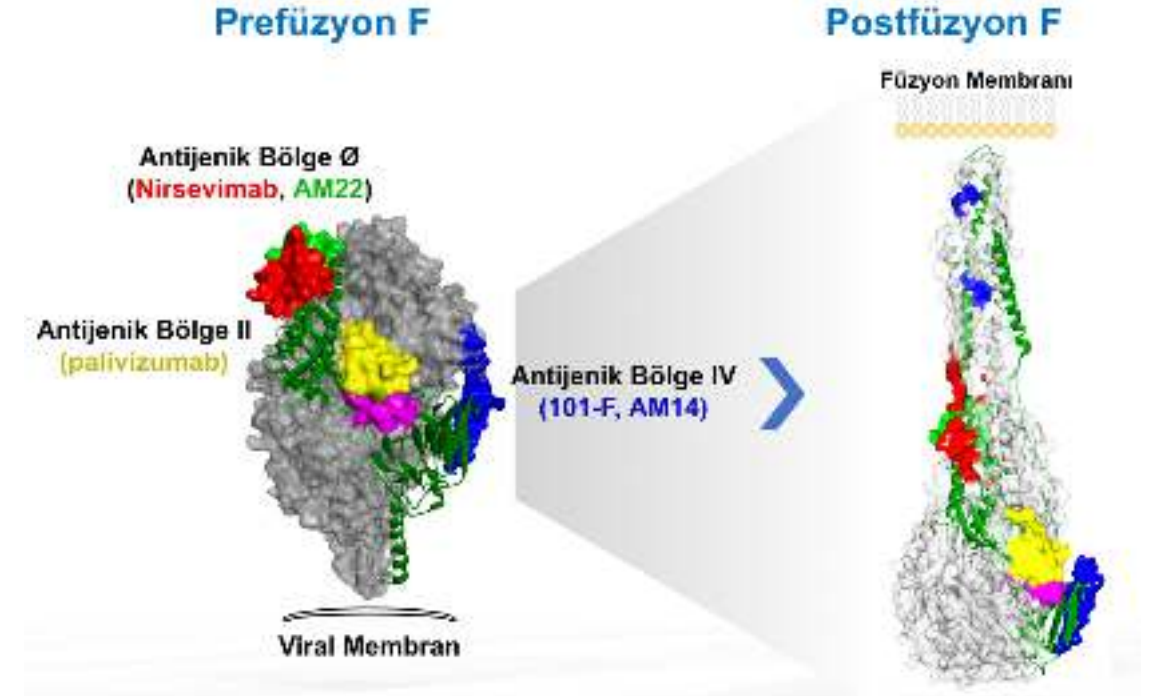


Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

- Pneumoviridae ailesi
 - Orthopneumovirus
- Tek sarmallı, negatif iplikli, zarflı bir RNA virüsü
- F proteini - viral füzyon ve sinsityum oluşumu
- G proteini- bağlanma
- A/B subtipleri
 - Farklı genotipler – her sezon baskın tip değişmekte

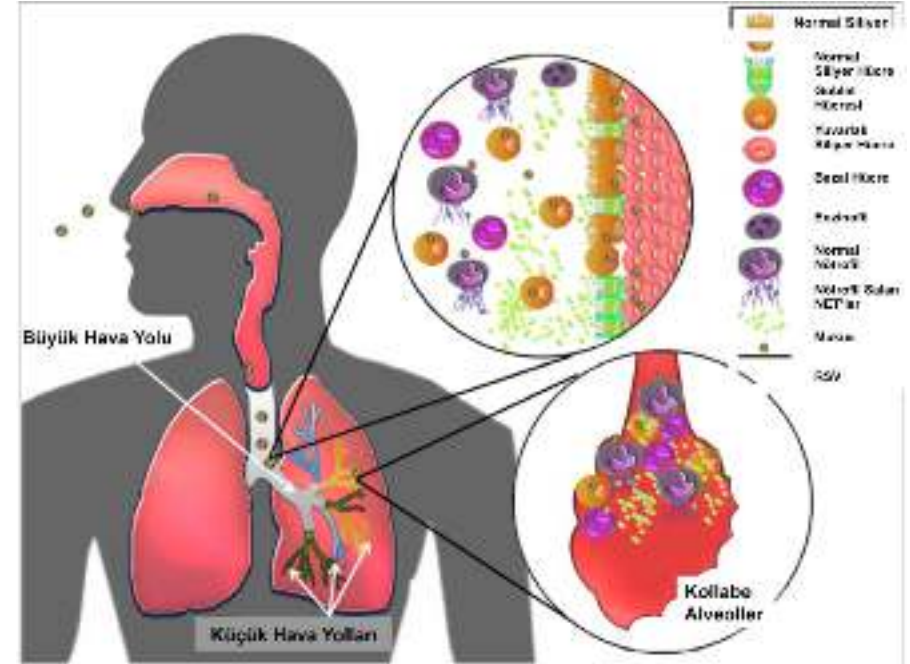


- Kararsız form- Prefüzyon F
- Kararlı form- Postfüzyon F
- Sadece Prefüzyon F, RSV enfeksiyonu oluşturacak şekilde konak hücreye bağlanabilir.
- Prefüzyon formuna özgü antikorlar, virüs enfeksiyonunu engellemede en etkilidir.

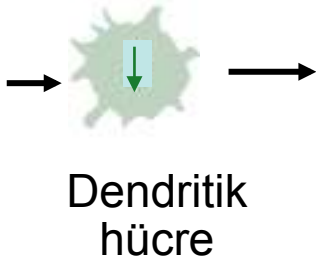


RSV- Patogenez

- Solunum yolu epitel hücrelerini enfekte eder.
 - Bronş epitelindeki apikal silialı epitel hücreler
 - Alveollerdeki tip 1 pnömositler
- RSV, spesifik apikal hava yolu epitel hücrelerinin dökülmesine, silia kaybına, sinsityum oluşumuna ve aşırı mukus salgılanmasına neden olur.
 - Solunum yolunda epitelyal nekroz
 - Submukozal ödem
 - Bronşiyal lümen oklüzyonu
 - Solunum yolu bütünlüğünde değişiklik
- İnkübasyon 2-8 gün



RSV NS-1
proteini
IFN-1
antagonisit



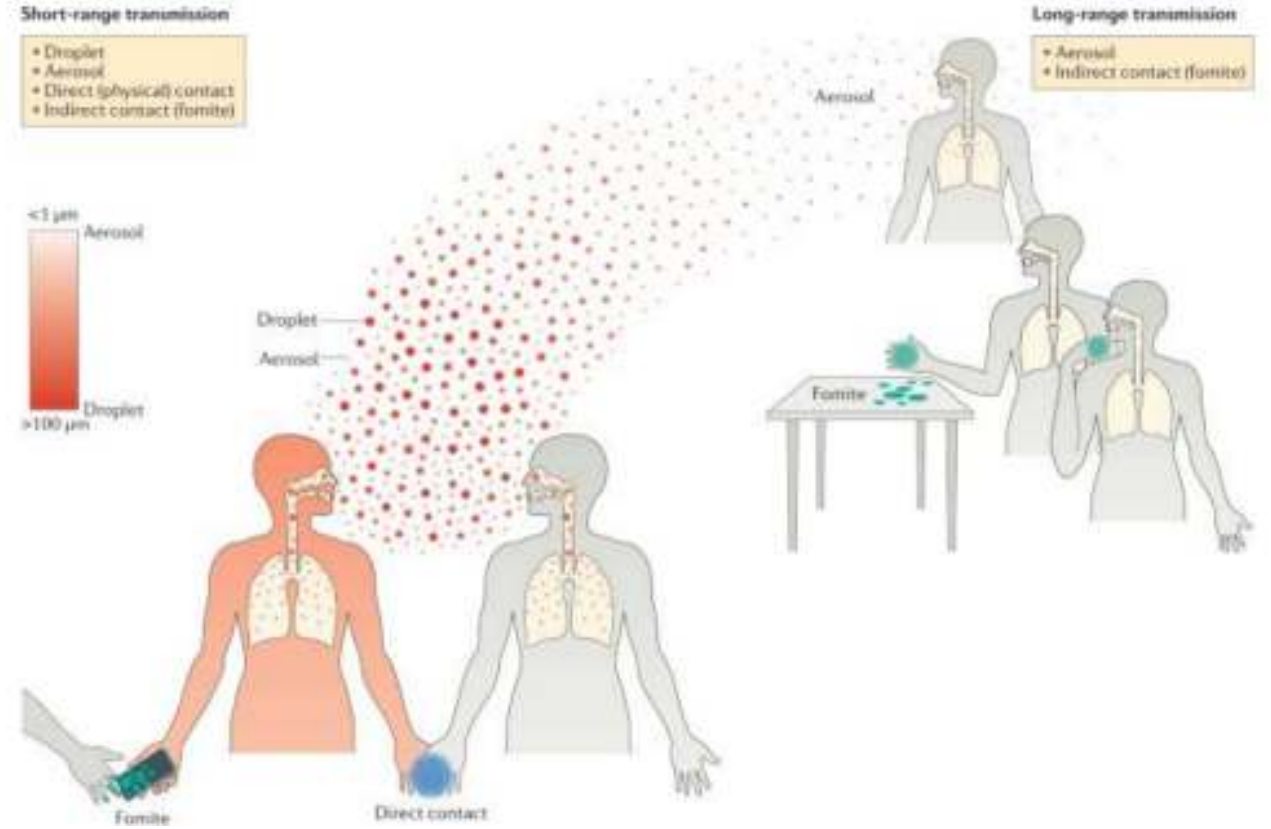
Protektif
adaptatif
immünite

RSV'ye özgül yardımcı T hücre
yanıtlarının bozulması → DH CD4⁺ T
hücreleri aktivasyonu yeteneğinde
azalma

- * Doğal ve kazanılmış immün yanıtta bozulma → reenfeksiyonlar
- * Mukozal immün yanıt (IgA)

RSV- Bulaş

- Enfekte kişiyle direkt temas
 - Cilt- 30 dk
- Virüsle kontamine yüzeylere temas
 - Mobilya- 7 saat
 - Kumaş- 2 saat
 - Eldiven- 5 saat
- Damlacık
- Aerosol
- Bulaştırıcılık 3-8 gün



Epidemiyoloji

- Mevsimsel salgınlarla ilerler
 - Kuzey yarımkürede Ekim-Kasım aylarından Nisan-Mayıs aylarına kadar (en yoğun dönem Ocak-Şubat)
 - Güney yarımkürede ise Mayıs'tan Eylül'e (en yoğun dönem Mayıs-Temmuz)
- Yetişkinlerde tıbbi müdahale gerektiren akut solunum yolu hastalıklarının yaklaşık %12'siyle ilişkili
- Solunum virüsleri arasında hastaneye yatışa neden olan en yaygın üçüncü virüs
- ABD'de her yıl RSV nedeniyle 60.000-160.000 hastaneye yatış ve 6.000 -10.000 ölüm olduğu tahmin edilmekte
- RSV ile ilişkili hastaneye yatışın yıllık insidansı
 - Tüm yetişkinlerde 44,2-58,9/100.000
 - 65 yaş üzeri yetişkinlerde 136,9 -255,6/100.000
- Hastaneye yatan olguların %10- 31'inde yoğun bakım, %3-17'si mekanik ventilasyon ihtiyacı

Risk Faktörleri

- < 6 ay , >60 yaş
- Preterm bebek
- Konjenital kalp hastalığı
- Down sendromu
- İmmünsüpresyon (KİT/SOT, SCID, malignite gibi)
- Kardiyopulmoner hastalıklar
- Bakım evlerinde yaşayan bireyler
- Sigara



+

•

○

Klinik

- Diğer solunum yolu patojenleriyle benzer, nonspesifik bulgular
- Asemptomatik
- **Burun tıkanıklığı, prodüktif öksürük, hırıltı influenzaya göre daha sık**
- Boğaz ağrısı, halsizlik, myalji, dispne
- Ateş ve ani başlangıç (influenzaya göre daha az sıklıkta)

Prognoz

- Yaşlılarda immün yaşlanmaya bağlı olarak doğuştan ve kazanılmış immün yanıtta azalma gözlenir. Bu da hücresel ve humoral bağışıklık açısından risk oluşturur.
 - T ve B hücre üretiminde azalma
 - Dentritik hücrelerde bozulma
- RSV klinik olarak sıklıkla hastanede yatış süresinin uzamasıyla sonuçlanır ve yaşlılarda %12-18 mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir.
- Astım, KOAH gibi komorbiditelerin alevlenmesi → akut solunum yetmezliği, KKY, artmış MI riski
- Mortalite %4-10
- KİT alıcılarında yaklaşık %50'sinde pnömoni → mortalite %80 ↑

Yaşla ilişkili bazı risk faktörleri



Kırılganlık, fizyolojik rezerv eksikliği
Solunum kaslarının ve diyafram
gücünün azalması



Komorbiditeler
Koruyucu mukus, akciğer kompliyansı
ve elastin düzeylerinde azalma

Tanı

- Bağışıklık sistemi normal olan yetişkinler — Rutin tanı testi önerilmez. İnfluenza veya COVID-19 gibi tedavi gerektiren diğer patojenlerin varlığını dışlamak için test faydalı olabilir. Ayrıca, RSV'nin tanımlanması gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebilir ve hastaneye yatırılan hastalarda enfeksiyon kontrol önlemlerini etkileyebilir. + ●
- Bağışıklığı baskılanmış yetişkinler — Özellikle KİT ve akciğer nakli alıcılarında, ateş veya solunum semptomları varsa RSV testi yapılabilir. ○
- **Enzim immünoassay (EIA) ile hızlı antijen testi** – 15-30 dk, < 20 yaş hastalarda daha duyarlı.
- **RT-PCR** - Altın standart (%85-100 duyarlılık).
- **DFA** (doğrudan floresan antikor) - düşük duyarlılık %20-74
- **Kültür** - Uzun tanı süresi

Tanı

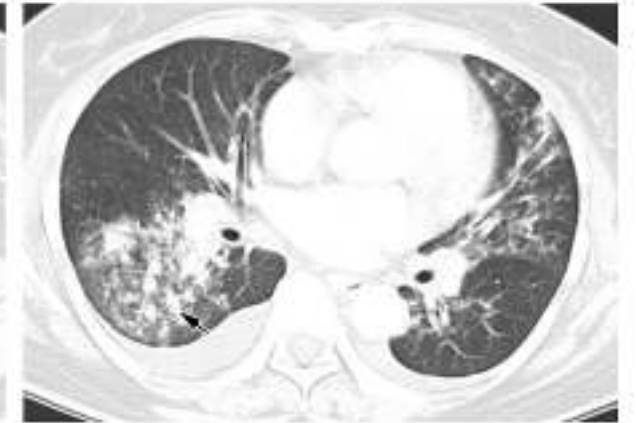
- Anemi, trombositopeni, trombositoz, lökopeni veya lökositoz
- Lenfositlerde şekil değişiklikleri
 - Büyüme
 - Artmış, köpük şeklinde sitoplazma.
 - Nükleer yoğunlaşma
 - Multilobulasyon



a.



Figure 8. Pneumonia due to RSV in a 58-year-old woman with acute myeloid leukemia who presented with fever, (a) Initial chest radiograph shows multiple irregular nodular peribronchial air spaces or GGO (arrows) in both lungs and a small amount of bilateral pleural effusion. (b, c) Axial chest CT images obtained on the same day at the lower trachea level (b) and the interlobar area level (c) show multiple irregular areas of nodular tree-in-bud opacity and patchy consolidations (arrows) along the bronchovascular bundles and mild bronchial wall thickening.



Tedavi



Destek tedavi

- Bronkodilatatör
- Oksijen
- Hidrasyon



İmmünsüpresif hastalarda bireyselleştirilmiş tedavi

- İnhaler ribavirin: pahalı, toksik etkiler nedeniyle sınırlı kullanım
- Oral ribavirin ?
- IVIG
- RSV Ig : üretimden kaldırıldı.
- Palivizumab?

Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus–Related Infection: A Systematic Review and Meta–Analysis

Review | Published: 25 July 2022

Volume 39, pages 4037–4051, (2022) [Cite this article](#)

- Gözlemsel (10) ve randomize kontrollü (1) çalışmalar
- 788 RSV enfeksiyonu olan hasta
- ASYE %14,3
- 445 hasta ribavirin ile tedavi
 - Aerosolize n=195 (%43,8)
- Destekleyici tedaviye kıyasla aerosol/oral ribavirin ile tedavi edilen tüm hastalarda mortalitede hiçbir fark yok [risk oranı (RR): 0,63; %95 güven aralığı (GA): 0,28-1,42].
 - Alt grup analizinde, mortalite hematolojik hastalığı olan grupta önemli ölçüde daha düşük (RR: 0,32; %95 GA: 0,14-0,71)
 - Akciğer nakli alıcılarında önemli ölçüde farklılık yok (RR: 0,89; %95 GA 0,31-2,56).
- Oral ribavirin (destekleyici bakıma kıyasla) artan viral klirensle ilişkilendirildi (RR: 2,60; %95 GA: 1,35-4,99).
- 17 yan etki bildirildi, ancak hiçbiri şiddetli değildi.

Önleme

- Enfeksiyon kontrol önlemleri
 - Hastane ortamında maske ve temas önlemleri
 - El hijyeni
- Bağışıklama
 - Glikoprotein alt birim aşılıları
 - Adjuvanlı monovalan RSV aşısı- (RSVPreF3; Arexvy /GSK)
 - Bivalan PreF aşısı- (RSVPreF; Abrysvo /Pfizer)
 - mRNA aşısı
 - MRESVIA (RSVPreF; Moderna)
 - Monoklonol antikolar (palivizumab, nirsevimab)



Adjuvanlı monovalan RSV aşısı

- RSVPreF3 ; Arexvy (GSK)
- AS01E adjuvanı olan A subtipini baz alan monovalan rekombinan bir aşı
- 60 yaş ve üzeri kişilerde alt solunum yolu hastalıklarının önlenmesinde **%82** etkili
- 60 yaş ve üzeri astım, diyabet, KOAH, KKY, ileri karaciğer veya böbrek hastalığı veya herhangi bir kronik akciğer hastalığı olan kişilerde RSV'den kaynaklanan akciğer ve alt solunum yolu enfeksiyonunu önlemede **%94** etkili
- Endikasyonlar: 60 yaş ve üzeri bireyler ve RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonu için artmış risk altında olan 50-59 yaş arasındaki bireyler



Adjuvanlı monovalan RSV aşısı

- Tek doz, deltoid kasa im
- Yan etki: 2 olguda akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)
 - FLU-QIV ile eş zamanlı uygulanmış
 - Eş zamanlı uygulamada antijenik yanıtta bir miktar azalma saptanmış ancak klinik önemi bilinmiyor.
 - Bu açıdan pazarlama sonrası aktif sürveyans çalışması yürütülmesi önerisiyle FDA onayı

Bivalan PreF aşısı

- RSVPreF; Abrysvo (Pfizer)
- Virüsün yüzeyinde bulunan RSV alt grup A ve B'nin stabilize prefüzyon F proteinlerinin versiyonlarını içeren rekombinant bir aşı
- Doğumdan 6 aylık yaşa kadar olan bebeklerde RSV kaynaklı ASYE' nin önlenmesi amacıyla gebeliğin 32-36. haftalarında gebelerin aktif bağışıklanmasında
- 60 yaş ve üzeri kişilerde alt solunum yolu hastalıklarının önlenmesinde
- Tek doz, deltoid kasa im



Bivalan PreF aşısı

- Yan etki: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, halsizlik...
- 1 olgu aşından 7 gün sonra Guillan-Barre Sendromu
- Senkop
- İnfluenza aşısıyla eş zamanlı uygulandığında yan etkilerde belirgin fark yok.



Bivalan PreF (Abrysvo, Pfizer) RSV Aşısının Faz 3 çalışmaları

- **RENOIR** (RSV vaccine Efficacy study iNolder adults Immunized against RSV disease)
- **MATISSE** (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy)
- **MONET** (≥ 18 years at High Risk for RSV)



RENOIR - RSV Hastalığına Karşı Aşılansmış Yaşlı Erişkinlerde RSV Aşı Etkinliği Çalışması

- Faz 3
- ≥60 yaş
- 7 ülke, 240 merkez
- 36.127 katılımcı

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults

E.E. Walsh, G. Pérez Marc, A.M. Zareba, A.R. Falsey, Q. Jiang, M. Patton, F.P. Polack, C. Llapur, P.A. Doreski, K. Ilangovan, M. Rämset, Y. Fukushima, N. Hussen, L.J. Bont, J. Cardona, E. DeHaan, G. Castillo Villa, M. Ingilizova, D. Eiras, T. Mikati, R.N. Shah, K. Schneider, D. Cooper, K. Koury, M.-M. Lino, A.S. Anderson, K.U. Jansen, K.A. Swanson, A. Gurtman, W.C. Gruber, and B. Schmoele-Thoma, for the RENOIR Clinical Trial Group*

Tek Dozun Etkinliği

– ≥60 Yaş Erişkinlerde Pfizer RSV Aşısı



Etkinlik Deđerlendirme Dönemi	Aşı Etkinliği	
	RSV ile ilişkili LRTD ≥3 belirti/semptom	RSV ile ilişkili LRTD ≥2 belirti/semptom
Sezon 1*	88,9 (53,6–98,7)	65,1 (35,9-82)
Sezon 2**	77,8 (51,4–91,1)	55,7 (34,7-70,4)

2 sezonda RSV-LRTD≥3 belirti/semptom olan hastalardaki kümülatif etkinlik: %81,5 (633–916)

Her iki sezonda toplam 16,4 aylık hastalık takibinin etkinlik verileri.

LRTD: Alt solunum yolu hastalığı; **RSV:** Respiratuvar sinsityal virüs.

* Her iki Yarımküre için tam bir RSV Sezonu (Ađu 2021-Eki 2022).

** Her iki Yarımküre için tam bir ikinci RSV Sezonu (Tem 2022-Kas 2023).

Referans: 1. Pfizer, Inc. Pfizer, Yaşlı Yetişkinlerde RSV için ABRYSV0®'nun İkinci Sezonun Etkinliğine İlişkin Olumlu Son Verileri Açıkladı. Press release. February 29, 2024. Accessed February 29, 2024. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-data-full-season-two>.

MRESVIA

- Prefüzyon konformasyonunda stabilize edilmiş RSV F glikoproteini kodlayan 50 mcg nükleozid modifiye mRNA içerir.
- A subtip
- Tek doz, 0.5 mL, im
- 60 yaş ve üzeri bireylerde RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu hastalıklarının önlenmesi amacıyla aktif bağışıklama için endikedir.
- Enjeksiyon bölgesinde ağrı, miyalji...

+

•

○

RSV Aşısı

Kimlere?

Ne zaman?

Older Adults Are at High Risk for Severe RSV Illness

Respiratory syncytial virus, or RSV, is a common virus that affects the lungs and breathing passages

- ✓ **RSV vaccine is recommended for:**
 - Everyone 75 and older
 - People 60-74 who are at increased risk of severe RSV
- ✓ **It can PROTECT against severe illness**
- ✓ **The best time to get vaccinated is in late summer and early fall**

RSV can be dangerous for adults aged 60 or older

Older adults are at risk if they:

- Are ages 75 and older
- Have chronic health conditions
- Have a weakened immune system
- Live in a nursing home

RSV can lead to serious conditions

- Pneumonia (infection of the lungs)
- Hospitalization
- More severe symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- More severe symptoms for people with congestive heart failure

It is always important to practice good hygiene and stay away from others when sick to help prevent the spread of respiratory viruses, like RSV.



**EACH
YEAR**

RSV

**causes
serious illness
in older adults**

**100,000–160,000
hospitalizations**



[cdc.gov/rsv](https://www.cdc.gov/rsv)

Monoklonal Antikorlar

- Pre-F proteinine karşı rekombinant teknolojiyle oluşturulan nötralizan antikorlar ile yenidoğanın pasif immünizasyonu

** Nirsevimab (Beyfortus)

** Palivizumab (Synagis)

Kimlere?

- İlk RSV mevsiminde doğan veya ilk RSV mevsimine giren 8 aylık ve daha küçük tüm bebekler için 1 doz
- Şiddetli RSV hastalığı için yüksek risk altında olan ve ikinci RSV mevsimine giren 8-19 aylık bebekler ve çocuklar için 1 doz
- Uygulama sonrası 5-6 ay kadar koruyuculuk



Özet

- RSV, çocukluk döneminde daha sık karşılaşılsa da 60 yaş ve üzeri yetişkinler ve immünsüpresif yetişkinler için de önemli bir sorundur.
- Şuan kanıtlı özgül bir tedavisi yoktur.
- Gliprotein ve mRNA temelli aşıları mevcuttur.
 - RSVPreF3 (Arexvy, GSK)
 - RSVPreF (Abrysvo, Pfizer)
 - mRNA (mResvia, Moderna)

Özet

- Klinik çalışmalarda, üç RSV aşısı da iki RSV sezonu boyunca katılımcılarımda RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığını önlemede etkili bulunmuştur.
- RSVPreF (Abrysvo, Pfizer) aşısı ileri yaş grubuna ek olarak gebeliğin 32-36. haftaları boyunca uygulanarak infantlarda RSV hastalığını önlemede onay almıştır.
- İmmünsüpresif erişkinlerde aşı etkinliği ile ilgili henüz veri yok.
- Ülkemizde henüz aşıya ulaşım mümkün değil.



CDC recommends an RSV vaccine for older adults if you are:

- ✔ Ages 75 and older
- ✔ Ages 60-74 and have certain chronic health conditions or live in a nursing home



bit.ly/mm7332e1

AUGUST 15, 2024

MMWR