

RSV AŞILAMA

DR SONGÜL ÖZYURT

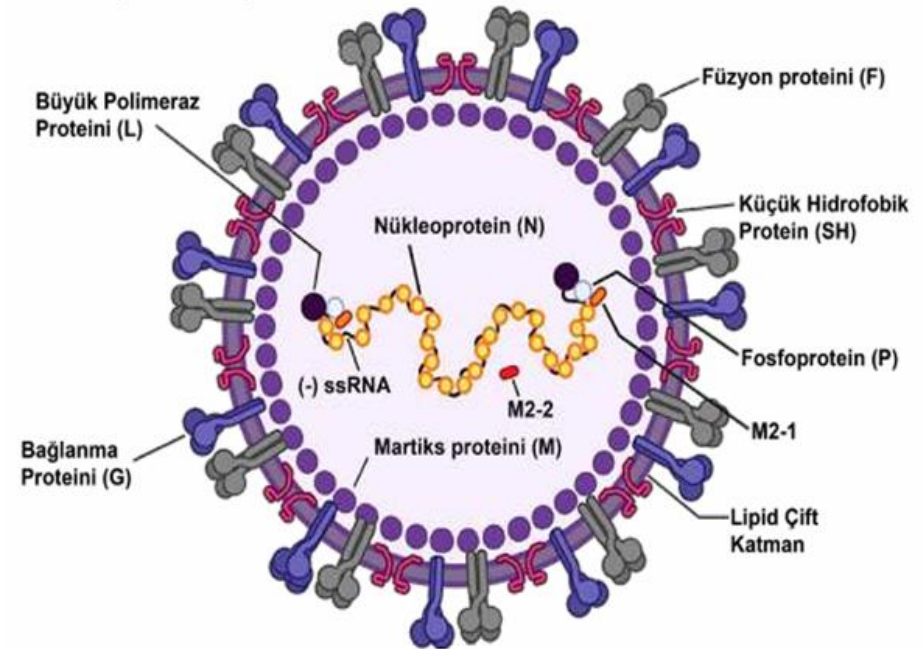
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS
HASTALIKLARI

SUNUM PLANI

- RSV VİRUSU YAPISI
- PATOGENEZ
- KLİNİK
- RİSK GRUPLARI
- AŞILAR

RSV

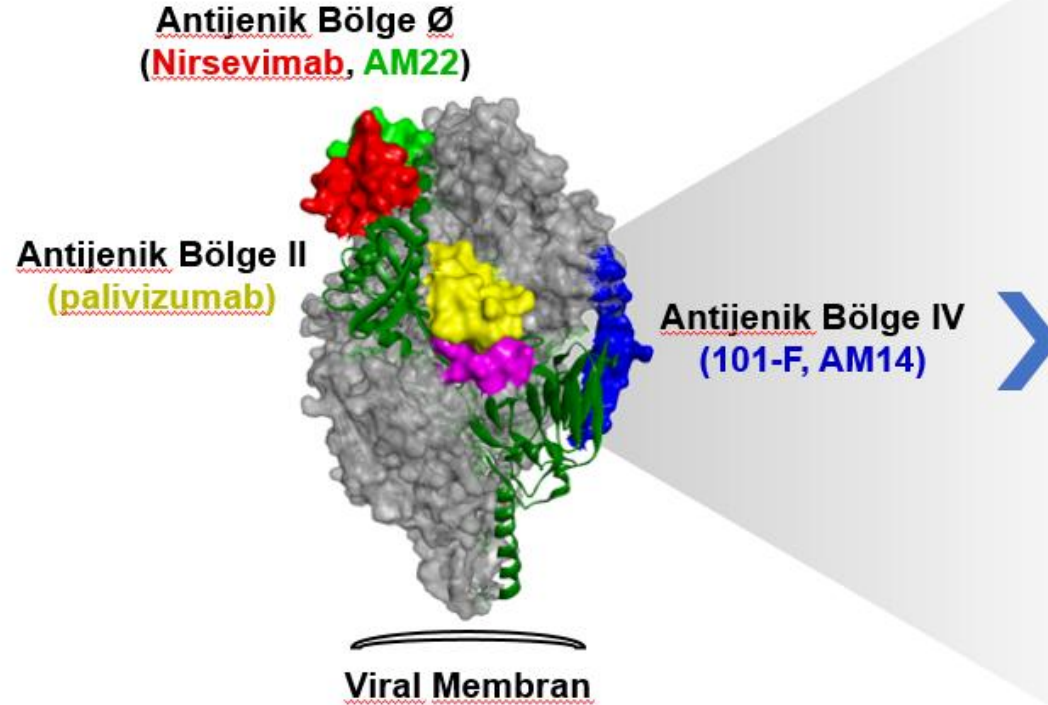
- Pneumoviridae ailesi
 - Orthopneumovirus
- Tek sarmallı, negatif iplikli, zarflı bir RNA virüsü
- F proteini - viral füzyon ve sinsityum oluşumu
- G proteini- bağlanmadan sorumlu (nötralizan ac için hedef ama çok değişken)
- A/B subtipleri (A baskın suş), birlikte bulunabilir
- Her sezon baskın tip değişmekte
- İlk kez 1955 de 'şempanze nezlesi etkeni'
- 1957 de bebeklerde saptanmış



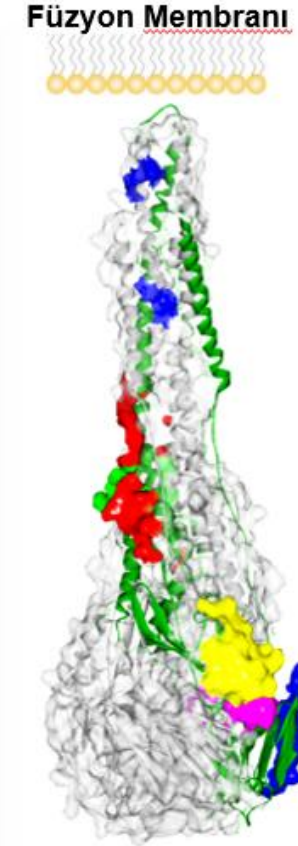
**SADECE Prefüzyon F,
RSV enfeksiyonu
oluşturacak şekilde
konak hücreye
bağlanabilir**

Prefüzyon formuna
özü antikorlar, virüs
enfeksiyonunu
engellemede en
etkilidir.

Prefüzyon F Düzeltici



Postfüzyon F Düzeltici



NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü.

Referans: 1. McLellan JS, et al. Science. 2013 Nov 1;342(6158):592-8.

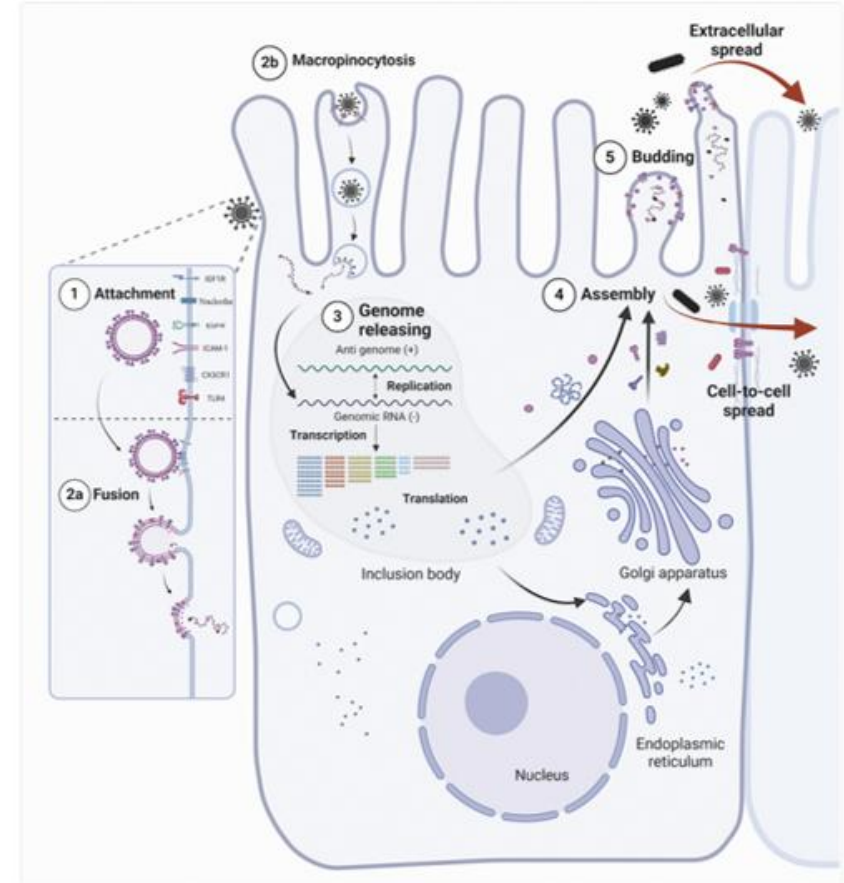
BULAŞ

- Hava yoluyla
- Enfekte kişilerin ağız, burun ve göz sekresyonlarıyla yakın temasla
- Virüsle kirlenmiş yüzeyler ile temas yoluyla gerçekleşir
- Kuluçka süresi 3-8 gün, alt solunum yollarını enfekte ederek pnömoniye neden olabilir

	Mobilya 7 saat		Kumaş 2 saat
	Cilt 30 dakika		Eldiven 5 saat
Yayılmasını kolaylaştırır, salgınlara sebep olur			

PATOGENEZ

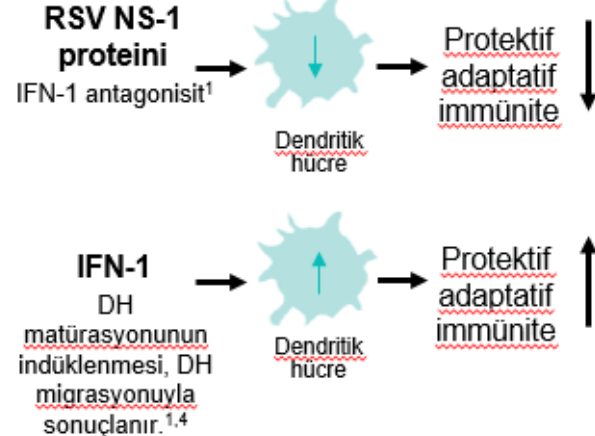
- Büyük hava yollarındaki silyalı hücreleri enfekte eder, alt solunum sistemine doğru hareket eder
- Enfeksiyonun ana hedef hücreleri bronşiyal epiteldeki silli hücreler ve alveoldeki tip 1 pnömositlerdir
- Amaç viral replikasyonun daha etkili olduğu bronşiolle ulaşmaktır



RSV, Konakçının Doğuştan ve Adaptif Bağışıklık Yanıtlarını Değiştirme Kapasitesine Sahiptir, Bu da Reenfeksiyona Yol Açabilir

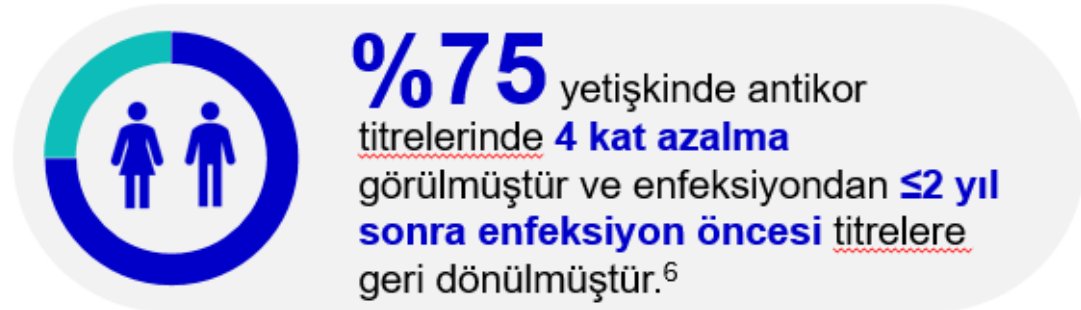
RSV enfeksiyon mekanizmaları, doğuştan ve adaptif immünite defektlerini indükleyebilir^{1,2}

Akciğer drenajını sağlayan lenf nodlarına **dendritik hücre (DH) migrasyonu**, **antiviral T hücre yanıtının** başlatılmasında önemli bir adımdır.³



RSV'ye karşı zayıf immünite, antikorların, B hücrelerin ve T hücrelerin miktarı, kalitesi ve süresindeki bozulmadan kaynaklanmaktadır.⁵

RSV enfeksiyonu, RSV'ye özgü yardımcı T hücre yanıtlarının bozulmasına neden olabilir ve DH CD4⁺ T hücresi aktivasyonu yeteneğini azaltabilir.⁶

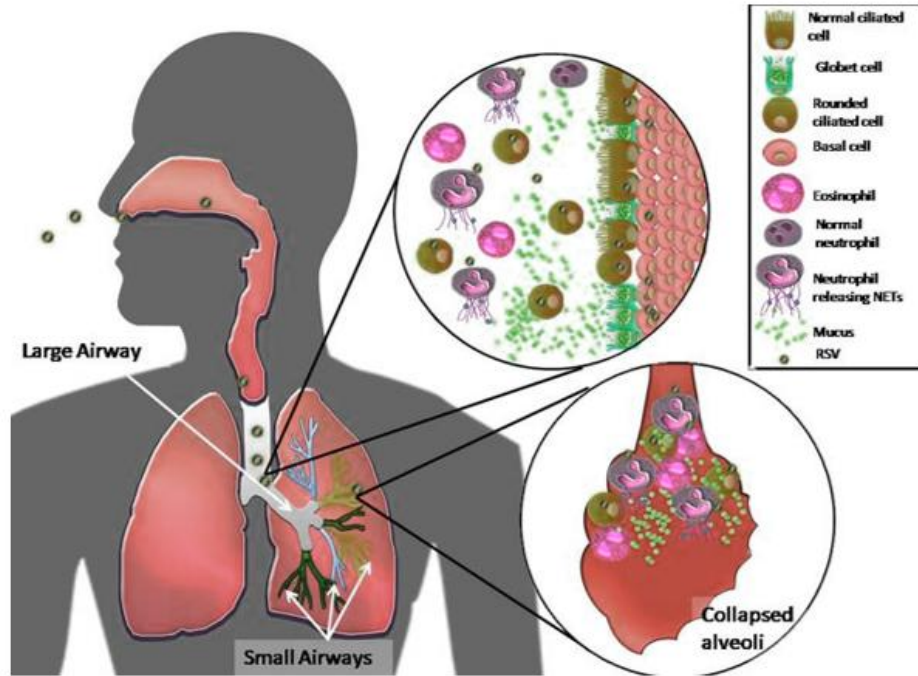


Mukoza IgA titreleri ile sağlanan koruma, serum nötralizan antikorlara kıyasla daha güçlüdür^{7,8} ve IgA⁺ hafıza B hücreleri, RSV enfeksiyonu ile indüklenmemiştir.⁸

IFN-1: İnterferon tip 1; IgA: İmmünglobülin A; NS-1: Yapısal olmayan protein 1; RSV: Respiratuvar sinsityal virüs.

Referanslar: 1. Munir S, et al. *PLoS Pathog*. 2011;7(4):e1001336. Published online April 21, 2011. 2. Openshaw PJM, et al. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:501-532. 3. Legge KL, et al. *Immunity*. 2003;18(2):265-277. 4. Ali S, et al. *Front Immunol*. 2019;10:778. 5. Ascough S, et al. *Front Immunol*. 2018;9:323. 6. Walsh EE, et al. In: Bennett JE, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc; 2015:1948-1960. Accessed August 18, 2022. 7. Falsey AR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):975-977. 8. Habibi MS, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):1040-1049.

PATOGENEZ



- Hava yolu epitel hücrelerinin dökülme
- Silia kaybı
- Sinsityum oluşumu
- Mukus salgısında artış
- Solunum yolunda epitelyal nekroz ve Submukozal ödem
- Bronşiyal lümen oklüzyonu
- Solunum yolu bütünlüğünde değişiklik

RSV

- Mevsimsel salgınlara yol açar
- Kuzey yarımkürede Ekim-Kasım aylarından Nisan-Mayıs aylarına kadar (Ocak-Şubat Pik)
- Güney yarımkürede ise Mayıs'tan Eylül'e (Mayıs-Temmuz Pik)
- Yetişkinlerde tıbbi müdahale gerektiren akut SY hastalıklarının yaklaşık %12'siyle ilişkili
- Solunum virüsleri arasında hastaneye yatışa neden olan en yaygın üçüncü virüs
- ABD'de her yıl RSV nedeniyle yaklaşık 177 bin hastaneye yatış ve yaklaşık 14 bin ölüm olduğu tahmin edilmekte
- Hastaneye yatan olguların %10- 31'inde yoğun bakım, %3-17'si mekanik ventilasyon ihtiyacı

Brosh-Nissimov T et al. Adult Respiratory Syncytial Virus Infection: Defining Incidence, Risk Factors for Hospitalization, and Poor Outcomes, a Regional Cohort Study, 2016-2022. Pathogens. 2024 Aug 31;13(9):750. doi: 10.3390/pathogens13090750

KLİNİK

- Enfekte olduktan 3–8 gün sonra hafif ateş, halsizlik, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, öksürük, dispne ve hırıltı vb semptomlar
- 1-2 hafta içinde çoğunlukla kendiliğinden iyileşir
- RSV-ASYE, özellikle 65 yaş üstü yetişkinlerde hastaneye yatışın en sık üçüncü viral nedenidir
- RSV enf. dan sonra burun salgılarında 14 güne kadar virüs tespit edilebilir
- Balgamdaki RSV viral RNA seviyeleri, burun titrelerinden daha yüksektir ve viral replikasyonun yetişkinlerde alt hava yollarında devam ettiğini gösterir

Tanı

- Bağışıklık sistemi normal olan yetişkinler için Rutin tanı testi önerilmez
- İnfluenza veya COVID-19 birlikte? Yapılabilir
- Bağışıklığı baskılanmış yetişkinler; Özellikle KİT ve akciğer nakli alıcılarında, ateş veya solunum semptomları varsa RSV testi yapılabilir
- Gereksiz ab kullanımını ve hastaneye yatırılan hastalarda enfeksiyon kontrol önlemlerini etkileyebilir
- 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

Onwuchekwa C, et al. Underascertainment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults Due to Diagnostic Testing Limitations: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2023 Jul 14;228(2):173-184. doi: 10.1093/infdis/jiad012

Tedavi

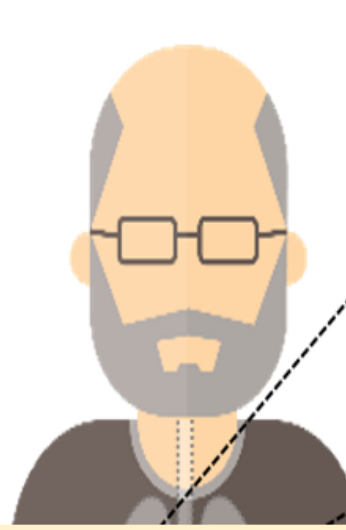
- **Destek**

- Bronkodilatatör
- Oksijen
- Hidrasyon

- **İmmünsüpresif hastalarda bireyselleştirilmiş tedavi**

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

Prognoz



Alt solunum yolu
enfeksiyonu
(ör, pnömoni)



Bazı
komorbiditelerde
alevlenme



Kardiyovasküler
komplasyonlar



Hastaneye yatış



Ölüm

- **T hücre üretiminde azalma**

- Önceden var olan hafıza T hücrelerinde sinyalizasyon kapasitesinin bozulması, T hücre yanıtında azalma

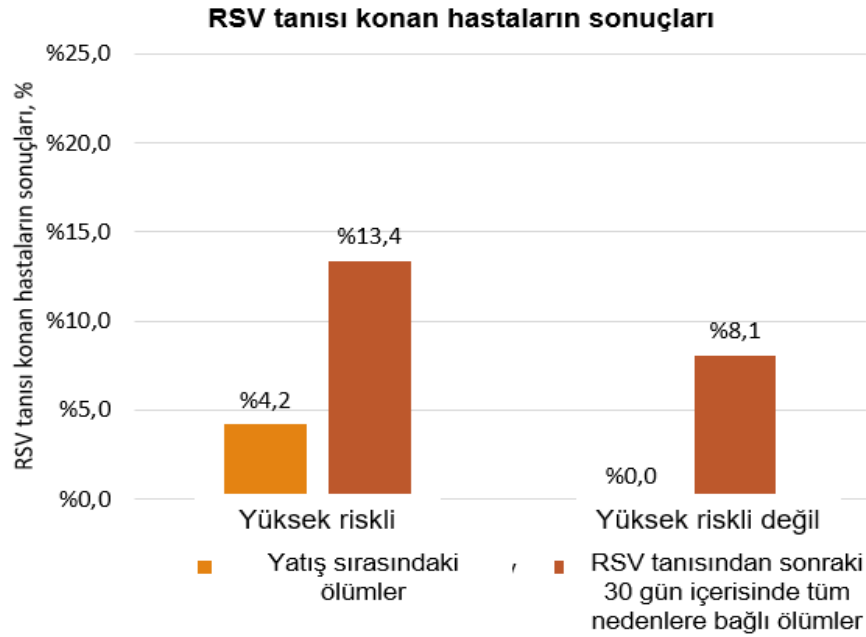
- **B hücre üretiminde azalma**

- **Dendritik hücrelerde bozulma**

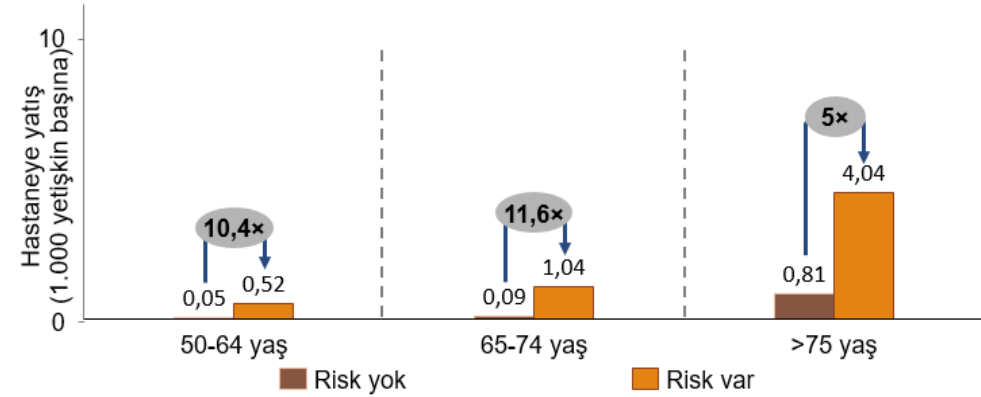
- RSV klinik olarak sıklıkla hastanede yatış süresinin uzamasıyla sonuçlanır ve yaşlılarda **%12 ila %18** arasında mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir

YAŞLILARDA DURUM?

Hastaneye yatırılan yüksek riskli hastaların %4,2'si hastanede yatış sırasında ve %13,4'ü tanı sonrası 30 gün içerisinde ölmüştür.¹



RSV'ye bağlı hastaneye yatış oranları, komorbiditesi olan yaşlılarda 11,6 kat daha yüksek olabilir (1997-2009)²



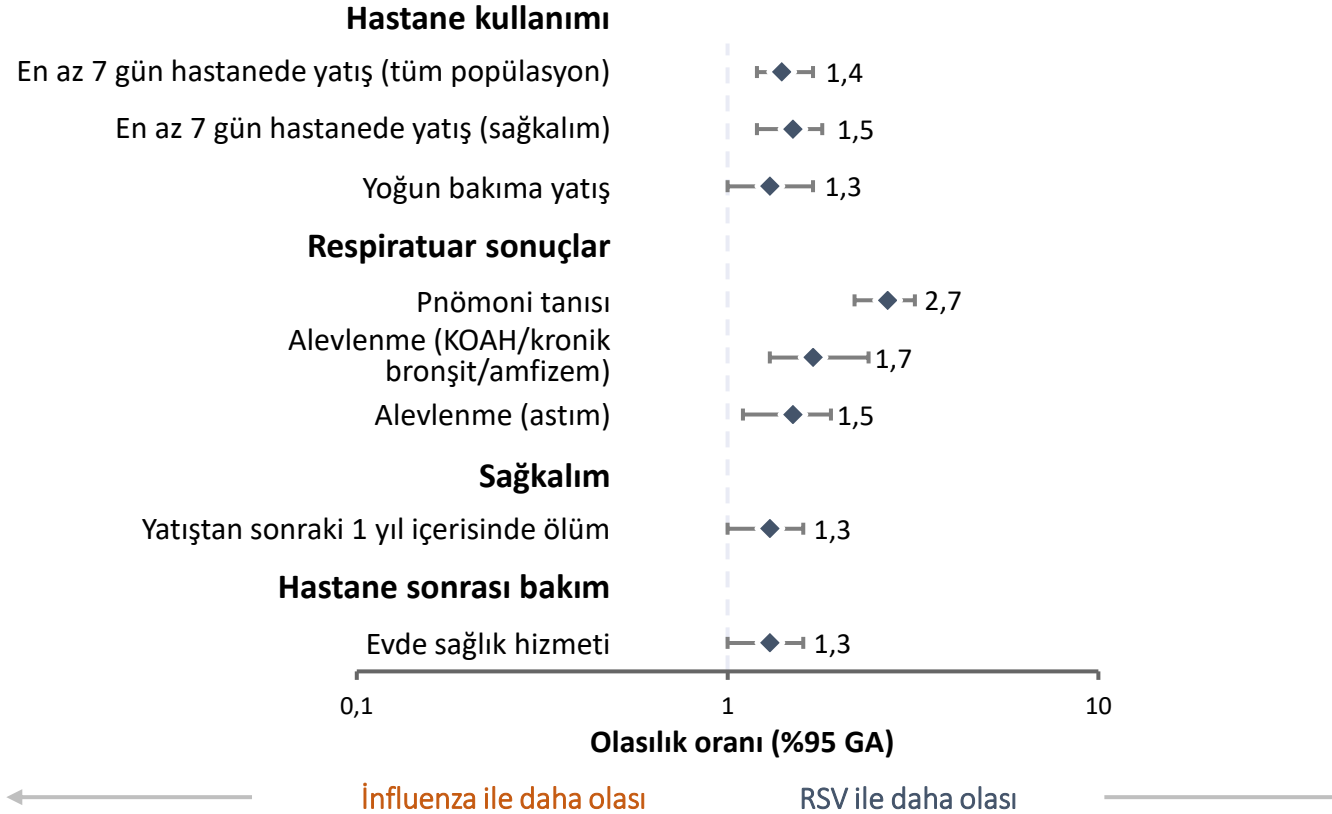
Risk tanımına hem komorbiditeler hem de immünosupresif durumlar dahil edilmiştir:

- KOAH
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Renal hastalıklar
- Diyabet
- İmmünosupresyon
- Karaciğer hastalıkları
- İnme
- Santral sinir sistemi hastalıkları

1. Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, et al. A real-world analysis of patient characteristics and predictors of hospitalization among US Medicare beneficiaries with respiratory syncytial virus infection. *Adv Ther.* 2020;37(3):1203-1217. doi:10.1007/s12325-020-01230-3.
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(1):271. doi:10.1186/s12889-017-4177-z.

RSV'li yaşlı erişkinlerdeki komplikasyon oranları ve şiddetli sonuçlar, influenza geçiren yaşlı erişkinlerdekine benzer veya daha kötüdür

RSV'ye (N=645) karşı influenzaya (N=1878) nedeniyle hastaneye yatan 60 yaş ve üzeri yaşlı erişkinlerde sonuçlar^{2*}



RSV VS INFLUENZA

2017 – 2019 arasındaki iki salgın mevsiminde influenza (N=153) ve RSV (N=99) nedeniyle hastaneye yatırılan hastaları (≥ 65 yaş, temel risk faktörleri) içeren prospektif bir ABD kohort çalışmasına dayanmaktadır ¹

Temel Risk Faktörleri olan hastalar için kaynak kullanımı ^{1*}	RSV	Influenza
Ortalama hastanede kalış süresi, gün ⁺	5.4 (3.1)	4.7 (3.0)
Yoğun bakım girişi, %	8.1	5.2
Ek oksijen ihtiyacı, %	79.8	59.5
Taburculuk sonrası bakım, antibiyotik kullanımı, %**	17.1	9.5
Tekrar hastaneye yatış, %**	13.4	11.9

Temel Risk Faktörlerini taşıyan kişiler için diğer sağlık hizmeti kaynak kullanımı arasında reçeteler, teşhisler, acil servis bakımı ve ayakta tedavi hizmetleri yer almaktadır.¹

RSV sıklıkla influenza ile karşılaştırılır: Her ikisi de viral, bulaşıcı, mevsimsel ve potansiyel olarak ölümcül hastalıklardır

Ancak, klinik prognoz ve sağlık yükü açısından RSV, influenza ile karşılaştırıldığında daha ciddi sonuçlara yol açabilir.

1. * Core Risk Factors included any one or a combination of the following: age ≥65 years, chronic heart disease, COPD, chronic renal disease, and asthma + Data from four subjects with censored length of hospital stay data not included in mean (SD) and median (range) results. ** Censored data included three patients with influenza and CRFs (>2, >3, and >6 days) and one patient with RSV and CRFs (<3 days). + (1) Hartnett J et. al. Risk factors and medical resource utilization in US adults hospitalized with influenza or respiratory syncytial virus in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study (2022)

Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥60 Years – IVY Network, 20 U.S. States, February 2022–May 2023

Diya Surie, Katharine A Yuengling, Jennifer DeCuir, Yuwei Zhu, Maniusha Garlani, Adit A Ginde

H Keipp Talbot, Jonathan D Casey, Nichol

D Clark Files, David N Hager, Harith Ali,

Nicholas J Johnson, Jay S Steingrub, Itha

Catherine L Hough, William S Bender, A

Christopher Mallow, Jennie H Kwon, Ma

Cristie Columbus, Ivana A Vaughn, May

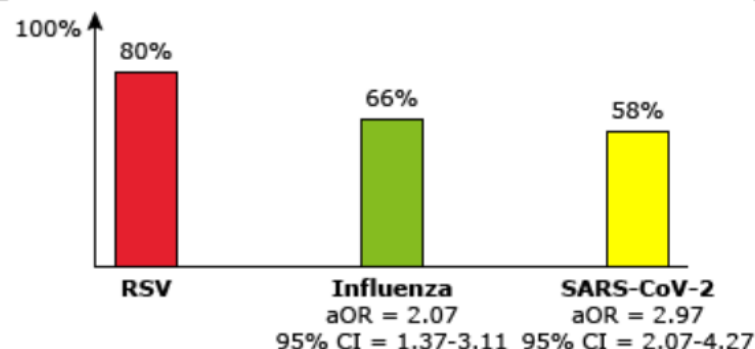
Carlos G Grijalva, Adrienne Baughman,

Indrani Mukherjee, Nathaniel M Lewis, S

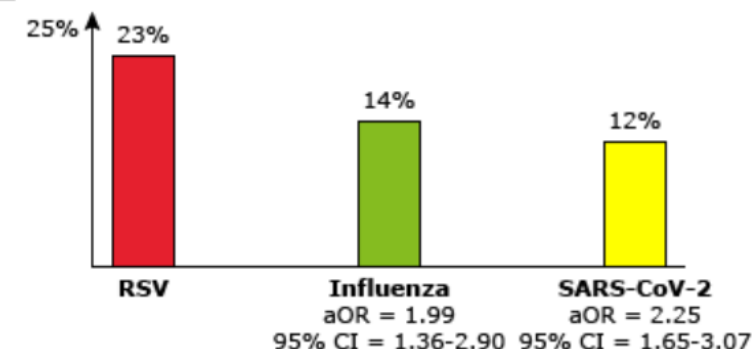
Wesley H Self; IVY Network

PMID: 37796753 PMCID: PMC1056432

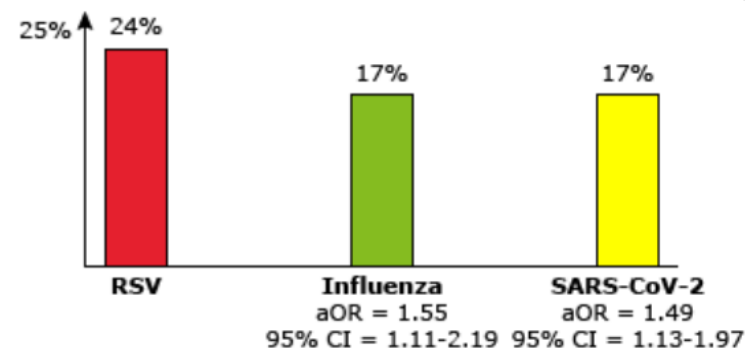
A Outcome 1: Standard flow oxygen therapy



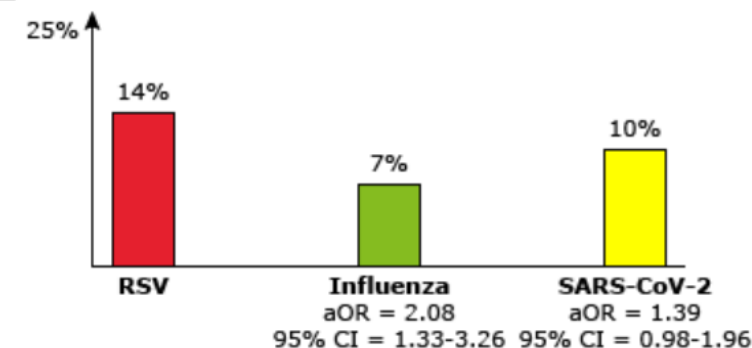
B Outcome 2: High-flow nasal cannula or NIV



C Outcome 3: Intensive care unit admission



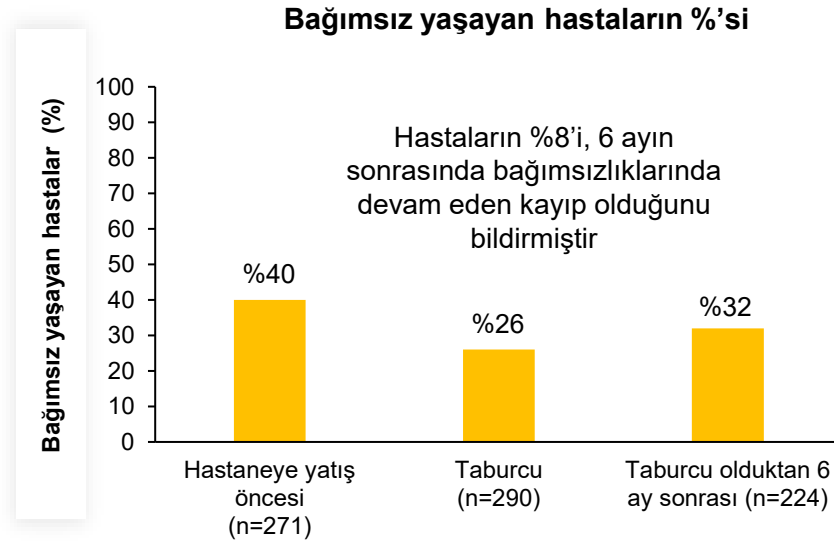
D Outcome 4: Invasive mechanical ventilation or death



RSV enfeksiyonunun uzun süreli etkisi

➤ Yaşlı erişkinlerin fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerinde RSV'nin belirgin nitelikte ve uzun süreli etkisi olabilir

Doğrulanmış RSV nedeniyle hastaneye yatırılmış olan 60 yaş ve üzeri erişkinlerde fonksiyonel statü değerlendirilmiştir, New York State, ABD, 2017–2020¹
(medyan yaş, 74)



RSV ile hastaneye yatırılan yaşlı erişkinlerde akut fonksiyonel düşüş olmuş, yaklaşık üçte birinde ise taburculuk sonrası 6. ayda düşüş devam etmiştir

RSV-ARI nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar

- Hastaların %24.5'e varan oranında evde bakım gerekli olmuştur^{*,2}
- Hastaların %26.6'ya varan oranında taburcu olduktan sonraki 3. ayda yeniden hastaneye yatış yapılması gerekmiştir^{*,2}
- Hastaneye yatışı takiben 1 yıl içerisinde yaklaşık %33'lük mortalite oranı söz konusudur^{†,3}

RSV aşağıdakiler üzerinde advers etkilerle ilişkilidir:‡,4

- Üretkenlik
- Sosyal veya boş zamanı geçirmeye yönelik aktiviteler
- ilişkiler
- Duygusal, fiziksel veya bilişsel işlevler
- Uyku

Önleme



➤ Enfeksiyon kontrol önlemleri

Hastane ortamında maske ve temas önlemleri
El hijyeni

➤ Bağışıklama

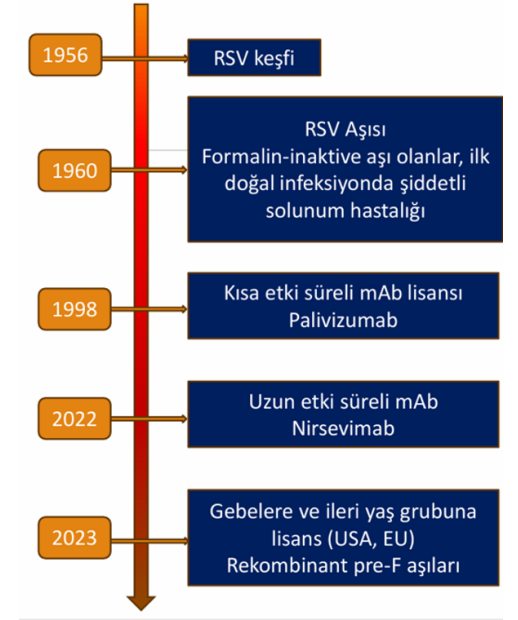
Glikoprotein alt birim aşıları

Adjuvanlı monovalan RSV aşısı- (RSVPreF3; Arexvy /GSK)

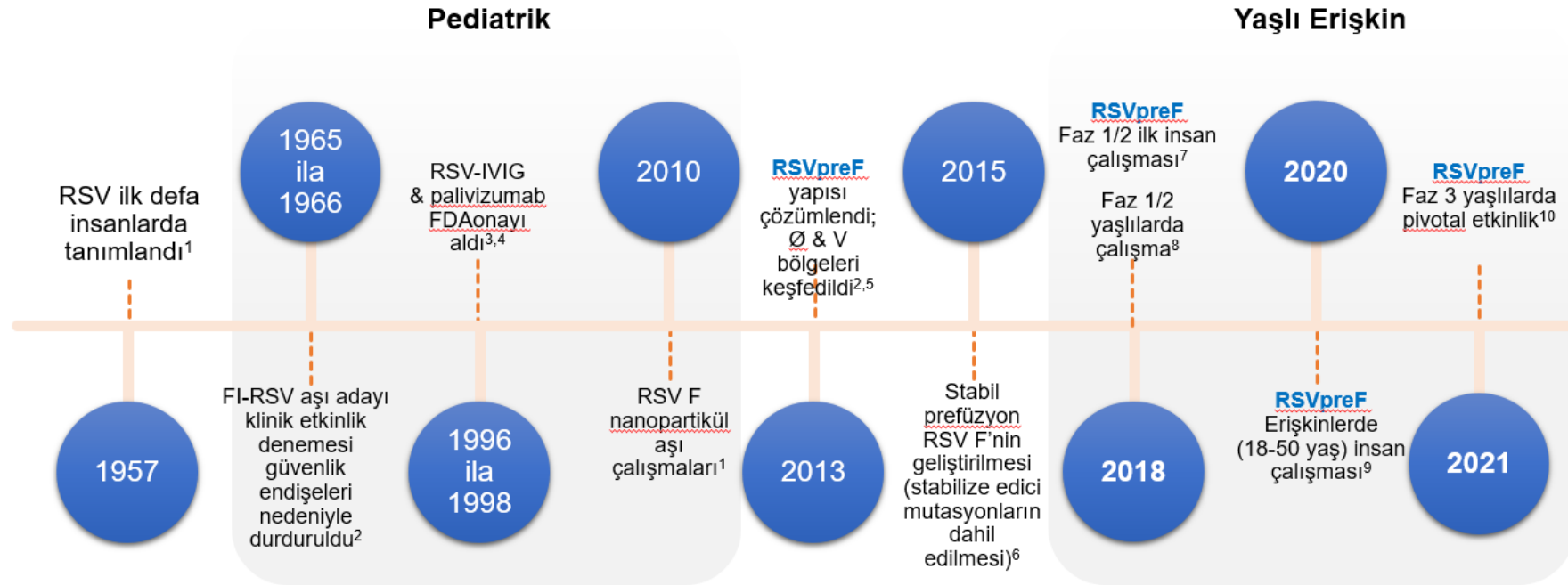
Bivalan PreF aşısı- (RSVPreF; Abrysvo /Pfizer)

mRNA aşısı • MRESVIA (RSVPreF; Moderna)

Monoklonol antikorlar (palivizumab, nirsevimab)



Mevcut RSV Aşısı Geliştirme Çalışmaları, Yeni Aşı Yaklaşımlarına Dayanmaktadır



FDA: Gıda ve İlaç Dairesi; **FI-RSV:** Formalin-inaktif RSV aşısı; **IVIG:** İntravenöz immünglobulin; **preF:** Prefüzyon F proteini; **RSV:** Respiratuvar sinsiyal virüs.
Referanslar: 1. Mazur NI, et al. Lancet Infect Dis. 2018;18(10):e295-e311. 2. Ruckwardt TJ, et al. Immunity. 2019;51(3):429-442. 3. Search Orphan Drug Designation and Approvals. FDA. Accessed July 28, 2022. 4. Roberts J. Presented at: FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee; May 17, 2017. Accessed July 28, 2022. 5. McLellan JS. Science. 2013;340(6136):1113-1117. 6. Krarup A, et al. Nat Commun. 2015;6:8143. 7. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03529773. Updated March 3, 2022. Accessed December 18, 2022. 8. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03572062. Updated August 26, 2021. Accessed December 18, 2022. 9. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04785612. Updated September 2, 2021. Accessed December 18, 2022. 10. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05035212. Updated December 13, 2021. Accessed December 18, 2022.

EM-TUR-RVA-0003(v2.0)

RSV Aşıları

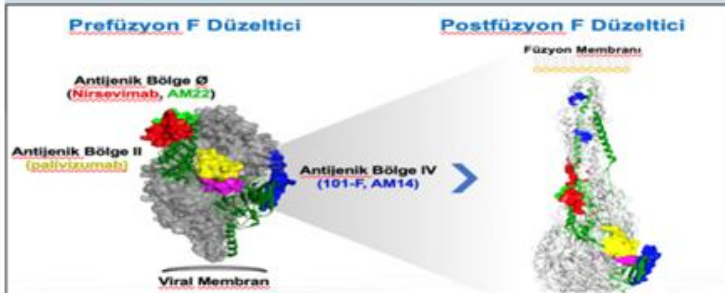
Aşı / mAb Hedef Bölgesi

F glikoproteini

- Nötralize edici antikorlar için bir hedef bölge
- Yüksek oranda korunmuştur, ancak virion yüzeyinde iki formda bulunur
 - Ön-füzyon (**pre-F**) --- metastabil yapı
 - Post-füzyon (**post-F**) --- kararlı yapı

Pre-F ve post-F konformasyonlarında nötralizasyon için

6 antijenik bölge tanımlanmıştır



Mayıs 2023'te

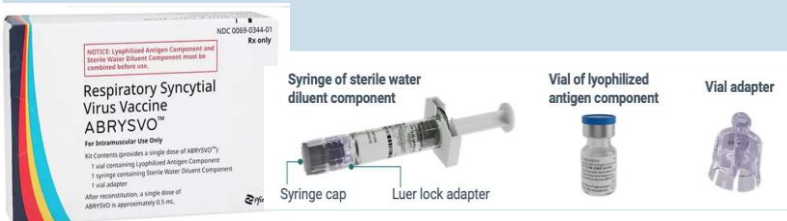
FDA onayı --- RSV ile ilişkili alt solunum yolu hastalıklarının önlenmesi için, ≥ 60 yaş erişkinlerde ilk aşıların onay



RSV artık aşı ile önlenabilir hastalık !!!!!

Abrysvo (Pfizer)

- 60 yaş ve üzeri için
- Mayıs 2023 onay aldı
- RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu hastalıklarını önlemek amaçlandı



Arexvy (GSK)

- 60 yaş ve üzeri için
- FDA tarafından Mayıs 2023'te onaylanmış ve EMA tarafından Haziran 2023'te kullanımına izin verilmiştir
- RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu hastalıklarının önlenmesi amacıyla geliştirilmiştir



Abrysvo,

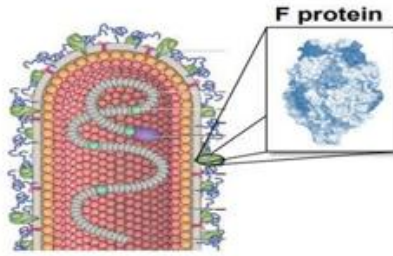
gebeliğin 32 ila 36. haftaları arasında uygulanmak üzere, doğumdan sonraki ilk altı ay boyunca bebekleri RSV kaynaklı alt solunum yolu hastalıklarından korumak için Ağustos 2023 tarihinde FDA tarafından onay aldı

Arexvy
Adjuvanlı Monovalan
RSV Aşısı

ORIGINAL ARTICLE

Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

A. Papi, M.G. Ison, J.M. Langley, D.-G. Lee, I. Leroux-Roels, F. Martinon-Torres, T.F. Schwarz, R.N. van Zyl-Smit, L. Campora, N. Dezutter, N. de Schrevel, L. Fissette, M.-P. David, M. Van der Wielen, L. Kostanyan, and V. Hulstrøm, for the AReSVi-006 Study Group*



- Randomize (1:1), cift kör, plasebo-kontrollu faz 3 çalışma
- RSV sezonundan önce
 - RSVPreF3 OA aşısı olan 12.467
 - Plasebo alan 12.499 hasta
- ≥ 60 yaş kişilerde aşı etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş

RSV A ve B alt tiplerinde aşı etkinliği benzer

Unmet Need

- OAs at increased risk of morbidity and mortality from RSV infection
- No vaccines or treatments available for vulnerable population

Efficacy

- High and consistent efficacy across spectrum of RSV symptomatic disease regardless of subtype
- | Outcome | Efficacy (%) |
|--|--------------|
| RSV-LRTD (≥ 60 YOA) | 82.6% |
| ARI (≥ 60 YOA) | 71.7% |
| Severe RSV-LRTD (≥ 60 YOA) | 94.1% |
| RSV-LRTD (70-79 YOA) | 93.8% |
| RSV-LRTD (≥ 1 comorbidity of interest) | 94.6% |

1. RSV sezonu

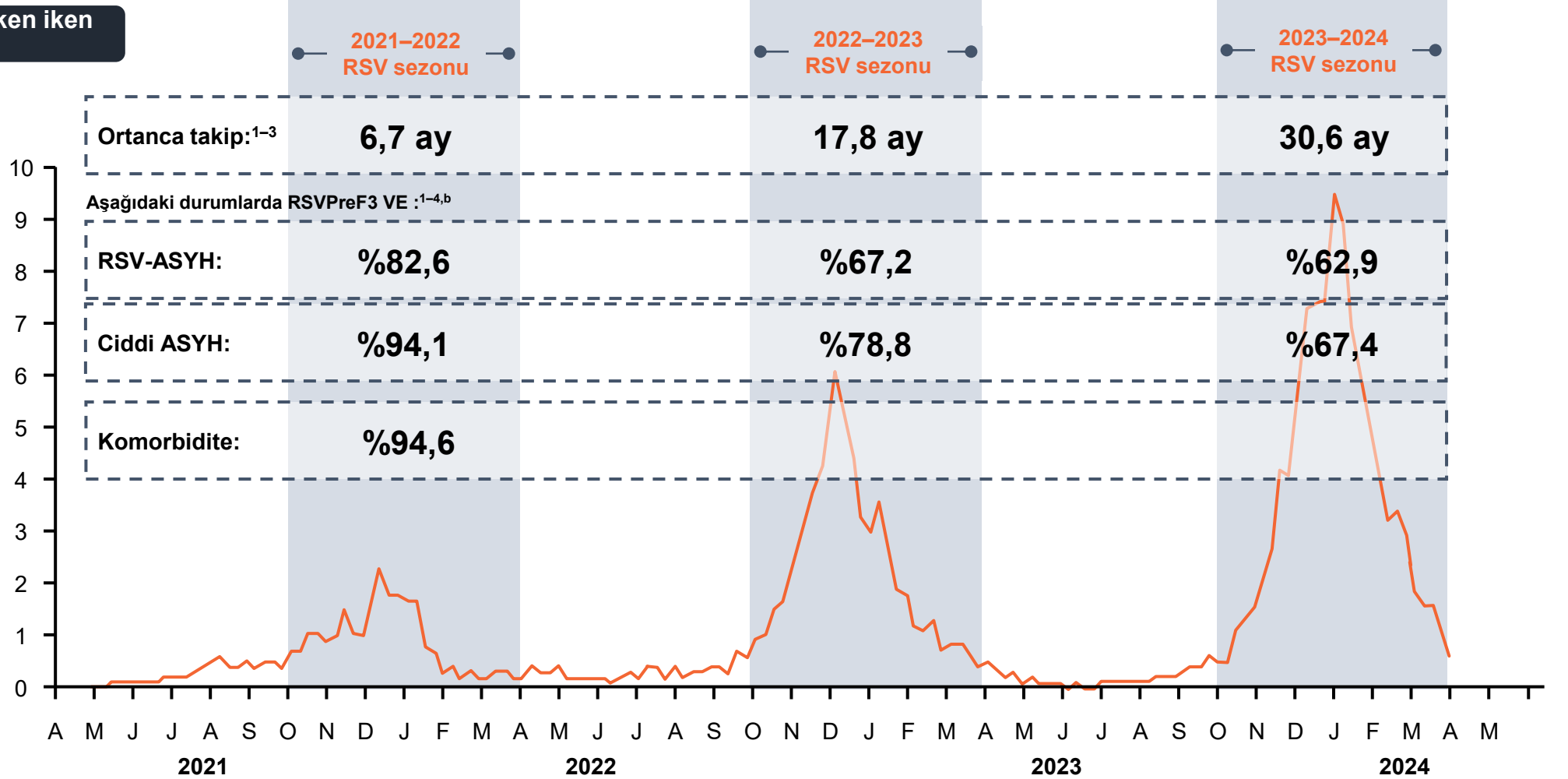
Adjuvanlı Monovalan RSV Aşısı (1. Sezonda)

- Semptomatik RSV enfeksiyonuna karşı aşı etkinliği **%83**
- Şiddetli RSV ile ilişkili alt solunum yolu hastalığında **%94**

RSVPreF3 OA aşısının 60 yaş ve üstü erişkinlerde üç tam sezon boyunca RSV-ASYH'na karşı koruyuculuğu kanıtlanmıştır

Sezon bir eş değişken iken
VE^a

ABD'de 65 yaş ve
üstü erişkinlerde
RSV nedenli
hastaneye yatış
oranları
(100 000 erişkinde)⁵



ORIGINAL ARTICLE

Abrysvo
Bivalan aşıEfficacy 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. Ilangoan, M. Rămet, 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*



7 Ülkeden 240 Merkez



Hedeflenen Hasta Sayısı



40,000'e varan katılımcı
≥60 yaş



Randomizasyon 1:1 RSVpreF
120 µg veya plasebo alacak
şekilde



Stratifikasyon yaş grubuna göre
• 60–69, 70–79 & ≥80 yaş

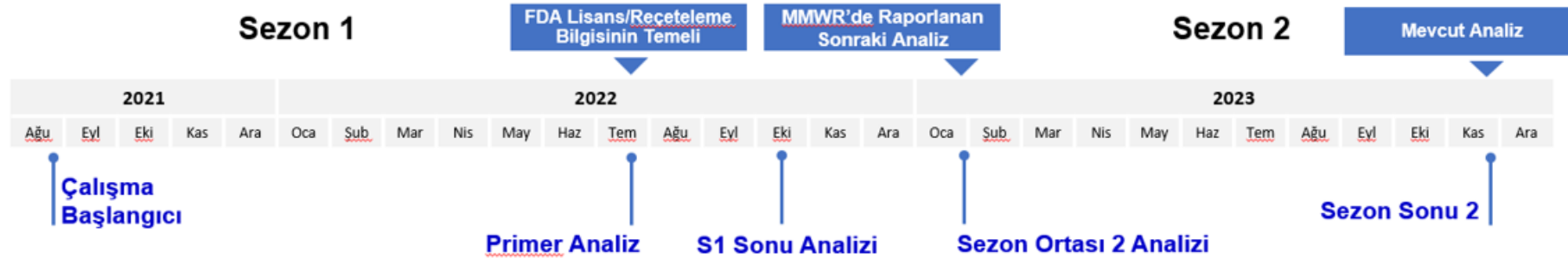
Önemli Dahil Etme/Hariç Tutma Kriterleri



Sağlıklı veya stabil kronik durumu olanlar



Ciddi kronik bozuklukları olan
bağışıklık sistemi zayıf kişiler
(ör. metastatik kanser, son
dönem böbrek yetmezliği)



RSV: Respiratuvar sinsityal virüs; RSVpreF: Respiratuvar sinsityal virüs prefüzyon F.

Referanslar: 1. Pfizer Inc. ABRYVO USP, labeling pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19589 (accessed 6/26/23). 2. Walsh EE, et al. N Engl J Med 2023;388:1465-77. 3. Melgar M et al. MMWR Weekly / July 21, 2023 / 72(29):793-801. 4. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023 | MMWR (cdc.gov).

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. Rămet, 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*

Safety

- RSVpreF was safe and well tolerated
- Overall safety profile is favorable

Efficacy

- The pivotal Phase 3 study provides robust evidence that RSVpreF was
 - Highly efficacious in reducing RSV-associated LRTI
 - Efficacious in reducing RSV-associated ARI

Benefit Risk

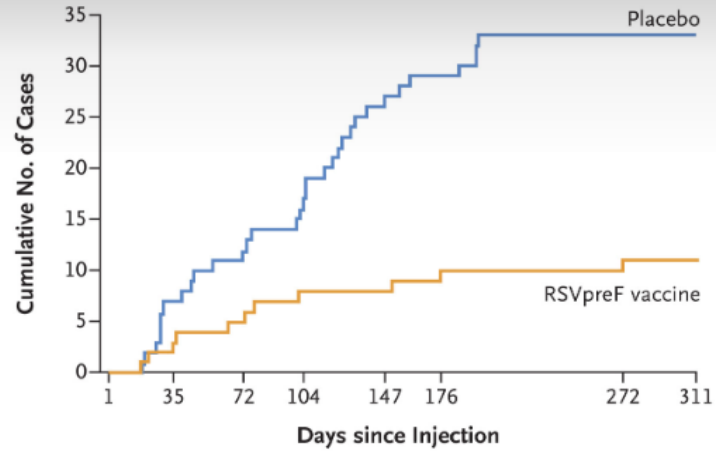
- The benefit-to-risk ratio is highly favorable and supports the proposed indication

Total vakalar ≥2 RSV-LRTI	Vaka ayrımı RSVpreF/Plasebo	Aşı etkinliği	%96,66 GA ¹
44	11/33	%66,7	(%28,8-%85,8)

Total vakalar ≥3 RSV-LRTI	Vaka ayrımı RSVpreF/Plasebo	Aşı etkinliği	%96,66 GA ¹
16	2/14	%85,7	(%32-%98,7)



A RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness with ≥ 2 Signs or Symptoms

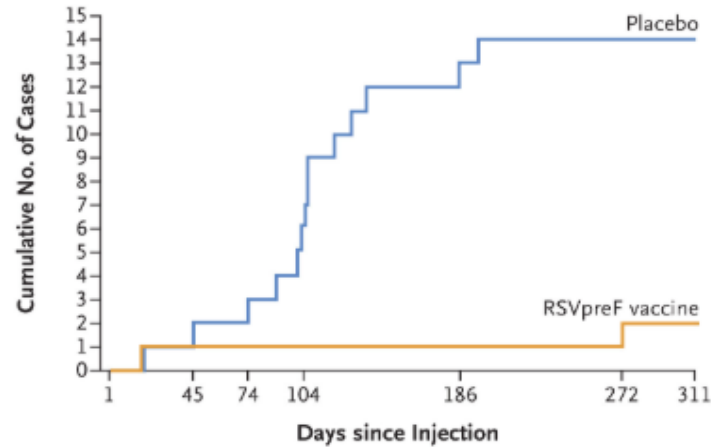


Vaccine Efficacy
(96.66% CI)
percent
66.7 (28.8–85.8)

**Cumulative No.
of Cases**

Placebo	0	7	12	17	27	29	33	33
RSVpreF vaccine	0	3	5	8	8	10	11	11

B RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness with ≥ 3 Signs or Symptoms



Vaccine Efficacy
(96.66% CI)
percent
85.7 (32.0–98.7)

**Cumulative No.
of Cases**

Placebo	0	2	3	7	13	14	14
RSVpreF vaccine	0	1	1	1	1	2	2

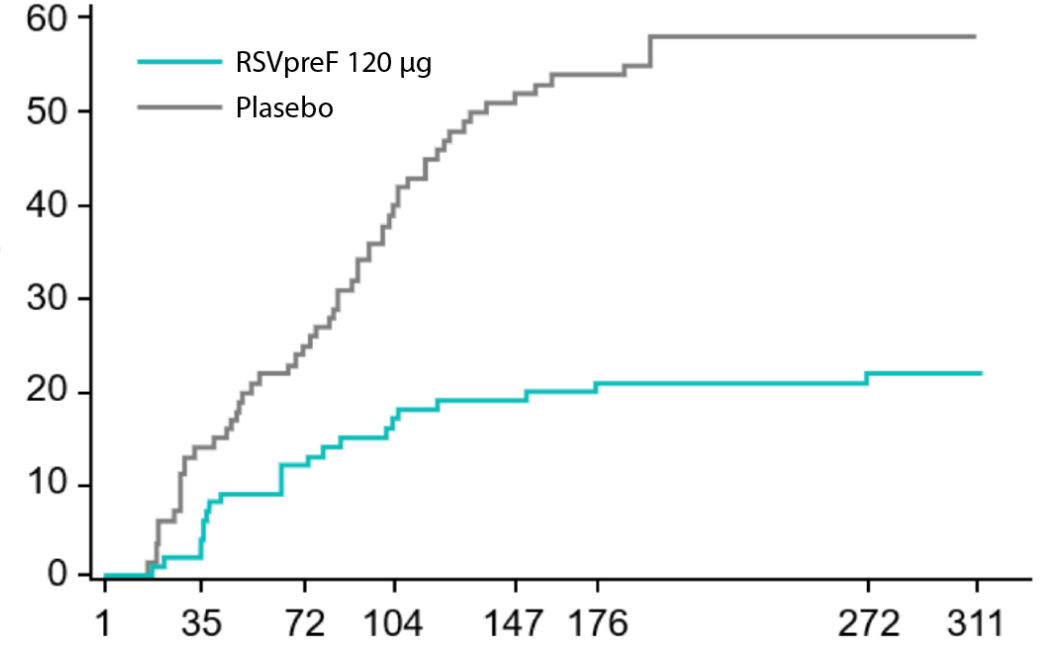


RSV-ARI'ye Karşı RSVpreF Etkinliği



Kümülatif vakalar

Total vakalar RSV-ARI	Vaka ayrımı RSVpreF/Plasebo	Aşı etkinliği	%95 GA
80	22/58	%62,1	(%37,1-%77,9)

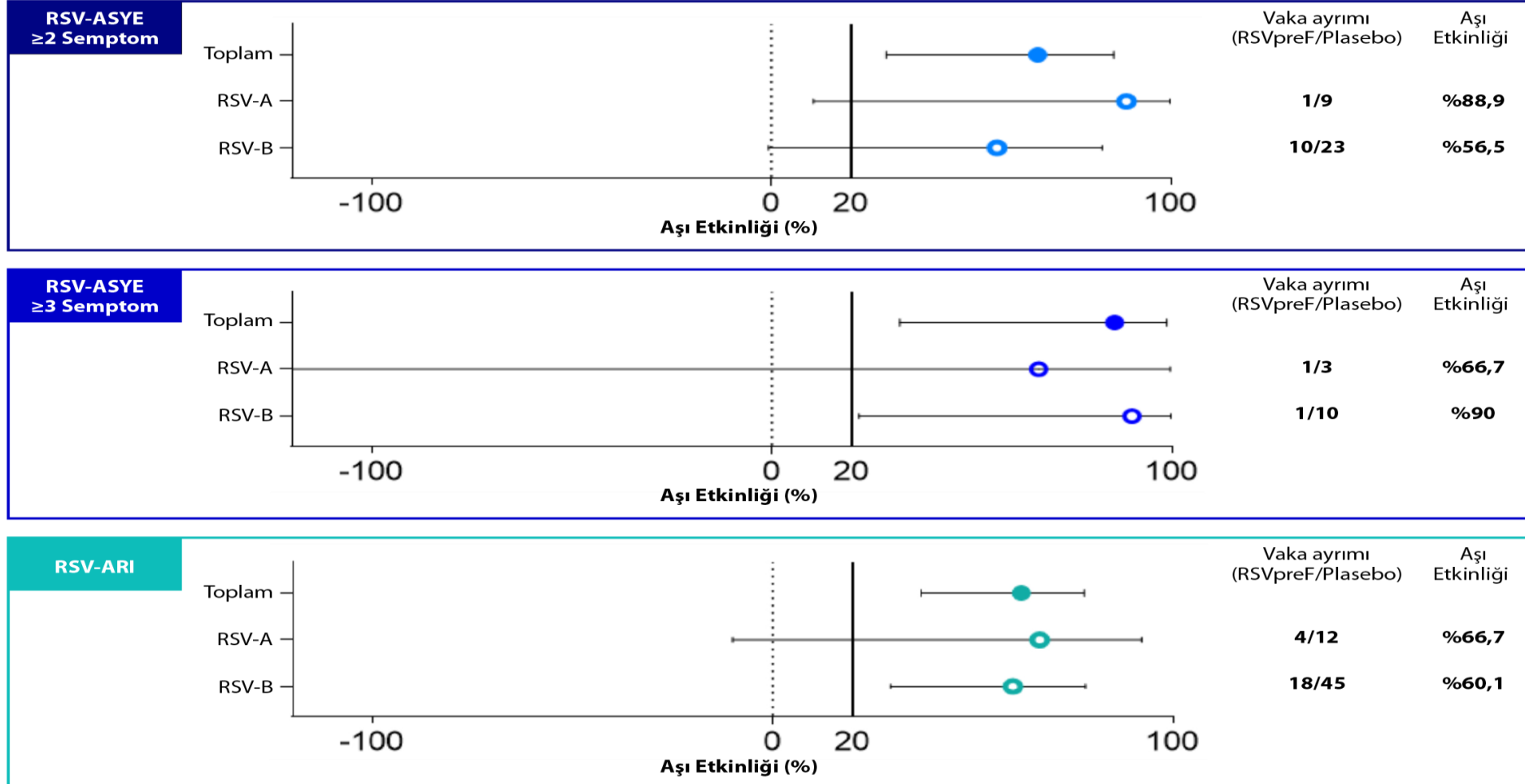


	Aşılama günü						
Kümülatif olaylar	0	4	12	17	19	21	
RSVpreF	0	4	12	17	19	21	22
Plasebo	0	14	25	40	52	54	58

GA: Güven aralığı; RSV-ARI: Respiratuvar sinsityal virüse bağlı akut solunum enfeksiyonu; RSVpreF: Respiratuvar sinsityal virüs prefüzyon F.

Referans: Walsh EE, et al. N Engl J Med 2023;388:1465-77.

RSV Alt Grubu A ve B'de Tutarlı Etkinlik Gözlendi



(1) RSV-ARI için %95 GA ve RSV-LRTI için %96,66; (2) Plasebo grubundaki bir vaka, RSV alt grubu olmayan yerel teste dayanıyordu.

GA: Güven aralığı; **RSV-ARI:** Respiratuvar sinsityal virüse bağlı akut solunum enfeksiyonu; **RSV-LRTI:** Respiratuvar sinsityal virüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu; **RSVpreF:** Respiratuvar sinsityal virüs prefüzyon F.

Bivalan RSVpreF Aşısı Etkinliği



Sezon 1

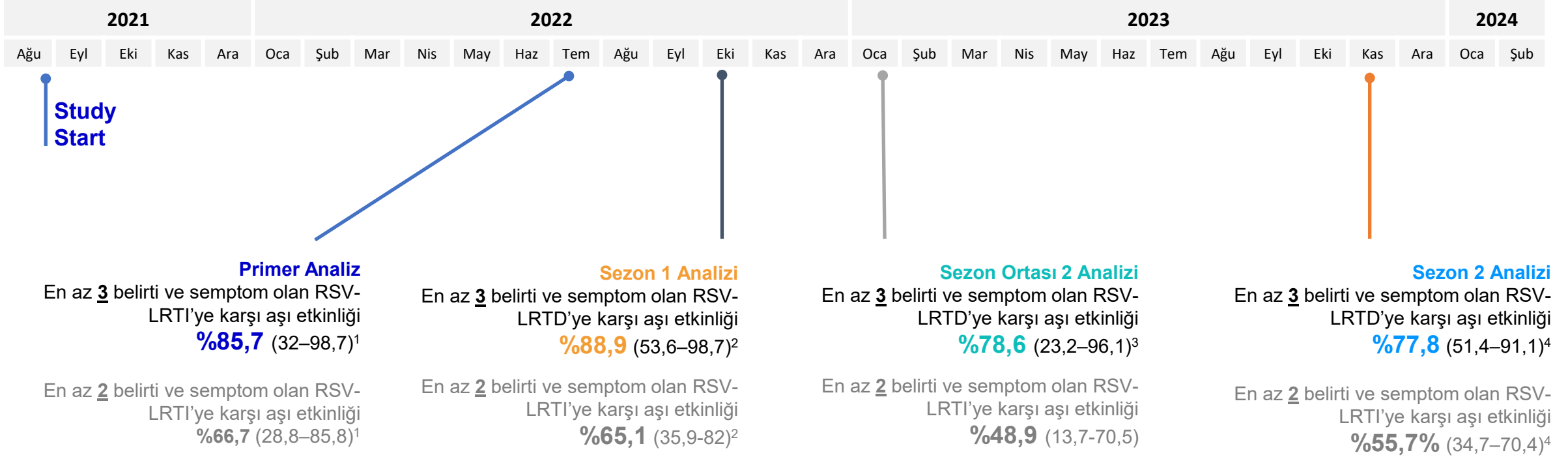
FDA onayının/reçeteleme bilgisinin temeli

CHMP onayının/SmPC'nin temeli

MMWR'de raporlanan sonraki analizler

Sezon 2

Mevcut analiz



LRTI: Alt solunum yolu enfeksiyonu; **LRTD:** Alt solunum yolu hastalığı; **NDCMC:** Yeni tanı konmuş kronik tıbbi durum; **RSV:** Respiratuvar sinsityal virüs; **RSVpreF:** Respiratuvar sinsityal virüs prefüzyon F.

Referanslar: 1. Pfizer Inc. ABRYVO USPI, [labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19589](https://www.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19589) (accessed 6/26/23). 2. Walsh EE, et al. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77. 3. Melgar M et al. *MMWR Weekly* / July 21, 2023 / 72(29);793–801. [Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023 | MMWR \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/7229a1.htm). 4. Pfizer, Inc. Pfizer Announces Positive Top-Line Data for Full Season Two Efficacy of ABRYVO® for RSV in Older Adults. 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>.

AŞI KİME?

FDA

- **≥60 yaş kişiler**
- ✓ ≥ 75 yaş
- ✓ 60-74 yaş, belirli komorbid hastalıkları olanlar
- **50-59 yaş arasındaki, şiddetli hastalık riski taşıyan kişiler**
- ✓ Haziran 2024, FDA onayı
- ✓ Adjuvanlı glikoprotein alt birim aşısı (Daha immünojenik)
- ✓ Uzun dönem etkileri henüz değerlendirilmedi (ACIP bu yaş grubunda öneri sunmadı)
- **≥ 60 yaş ve gebe olmayanlar hangi aşığı bulursa onu yapmalı**
- ✓ **Gebeler :** Adjuvansız aşı

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP)

- 21 Haziran 2023 tarihinde **≥60 yaş erişkinlerin, tek doz RSV aşısı**

26 Haziran 2024'te ÖNERİ GÜLCELLENDİ

- 26 Haziran 2024'te yapılan güncellemeyle ACIP, FDA tarafından onaylanan herhangi bir RSV aşısının (Arexvy [GSK]; Abrysvo [Pfizer] veya mResvia [Moderna]) artık **≥75 yaş tüm yetişkinler ve şiddetli RSV hastalığı riski yüksek olan 60-74 yaş arası yetişkinler için tek doz olarak önermektedir**
- **Daha önce RSV aşısı yapılmış yetişkinlere başka bir doz uygulanmamalıdır**

(2.doz RSV LRTD %67.1, ağır LRTD %78.8 1.doza benzer koruma, ek fayda yok fakat güvenli)

Clinical Trial > Clin Infect Dis. 2024 Jun 14;78(6):1732-1744. doi: 10.1093/cid/ciae010.

Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons

Michael G Ison¹, Alberto Papi², Eugene Athan³, Robert G Feldman⁵, Joanne M Langley⁶, Dong-Gun Lee⁷, Isabel Leroux-Roels⁸, Federico Martinon-Torres⁹, Tino F Schwarz¹², Richard N van Zyl-Smit¹³, Céline Verheust¹⁴, Nancy Dezutter¹⁴, Olivier Gruselle¹⁴, Laurence Fissette¹⁴, Marie-Pierre David¹⁴, Lusine Kostanyan¹⁴, Veronica Hulstrøm¹⁴, Aurélie Olivier¹⁴, Marie Van der Wielen¹⁴, Dominique Descamps¹⁴; ARESVI-006 Study Group

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 38253338 PMCID: PMC11175669 DOI: 10.1093/cid/ciae010

Şiddetli RSV riskini artıran durumlar

- Kronik kardiyovasküler hastalık (KKY, KAH, konjenital KH)
- **Kronik akciğer veya solunum yolu hastalığı (KOA, ASTIM, İAH, kistik fibroz)**
- KBY (hemodiyaliz veya diğer renal replasman tedavileri)
- DM (Nöropati, retinopati gibi organ hasarıyla komplike olan insülin veya SGLT2 inhibitörüyle tedavi gerektiren)
- Kronik karaciğer hastalığı (siroz)
- Solunum kaslarında zayıflamaya yol açan nörolojik veya nöromusküler durumlar (inme sonrası disfaji, amiyotrofik lateral skleroz veya kas distrofisi)
- Kronik hematolojik durumlar (orak hücre hastalığı veya talasemi)
- Şiddetli obezite ($\text{vki} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
- Immün Supresyon (orta/ağır)
- Bakımevinde kalma
- Diğer (kırılganlık durumu, sağlık kurumuna erişimin güç olabileceği durumlar)

Yaygın yan etkiler:

- Hafif - orta şiddette enjeksiyon yeri reaksiyonları
- Sistemik yan etkiler (ateş, yorgunluk, miyalji gibi) **genellikle 4 gün içinde düzelir**

Olası nadir yan etkiler:

- Klinik çalışmalarda RSV aşısından sonra nörolojik durumlar (örneğin Guillain-Barré sendromu) bildirilmiştir, ancak aşıyla ilişkisi belirlenmemiştir??

SONUÇ

- RSV Bebek ve çocukların en önemli ve en sık ASYE nedeni
- Çoğu erişkin RSV ile hafif ÜSYE yaşar
- Erişkinde (özellikle yaşlı yetişkin) akut solunum yolu enfeksiyonlarının önemli nedenlerinden
- Akut, subakut, kronik komplikasyonlar neden olur
- Ciddi ekonomik yüke yol açar
- Maternal aşılama ile ağır seyirli RSV enfeksiyonları önlenir (Adjuvansız aşı !!!!)
- FDA onayı 2023-- RSV ile ilişkili ASY hastalıklarının önlenmesi için, ≥ 60 yaş erişkinlerde ilk aşıların onayı



Best Practices for Patient Care

Recommendations for the 2024-2025 Respiratory Virus Season

	2024-2025 COVID-19 ¹	2024-2025 Influenza ²	RSV ³
 Infants & Children	6 months - 17 years Some children 6 months through 4 years <u>may need</u> multiple doses	6 months - 17 years Some children 6 months through 8 years <u>may need</u> two doses ≥ 4 weeks apart	All infants <8 months* and children 8 through 19 months with risk factors <u>should</u> get <u>nirsevimab</u> Typically, October through March, *if mother not vaccinated with maternal RSV vaccine
 Pregnant Women	All	All	32–36 weeks gestation <u>should</u> get <u>RSV vaccine (Pfizer, Abrysvo only)</u> Typically, September–January
 Adults 18-59 yrs	All	All	See pregnant women
 Adults ≥60+ yrs	All Two doses recommended for adults ≥65 yrs, 6 months apart	All High-dose, recombinant, or adjuvanted preferred for ≥65 yrs, if available	All adults ≥75 and adults 60 through 74 years with risk factors <u>should</u> get a <u>single dose of RSV vaccine at this time.</u>

¹ People ages 6 months and older with moderate or severe immunocompromise should get 2 doses of 2024-2025 COVID-19 vaccine 6 months (minimum interval 2 months) apart and may also get additional doses of COVID-19 vaccine under shared clinical decision-making. If previously unvaccinated or receiving initial vaccination series, more doses may be needed.

² Solid organ transplant recipients ages 18 through 64 yrs on immunosuppressive medications may get high-dose or adjuvanted flu vaccine, if available, without a preference over other age-appropriate inactivated or recombinant influenza vaccines.

³ All infants should be protected by either maternal RSV vaccine or nirsevimab. Both are not needed for most infants. For infants born during October through March, nirsevimab should be administered in the first week of life—ideally during the birth hospitalization.



Timing and administration of COVID-19, influenza, and RSV immunizations



¹ Children who need 2 doses should receive their first dose as soon as possible (including during July and August). One dose of flu vaccine can be considered for pregnant people in their third trimester during July and August.

² In jurisdictions with RSV seasonality that differs from most of the continental United States, including Alaska, southern Florida, Guam, Hawaii, Puerto Rico, U.S.-affiliated Pacific Islands, and U.S. Virgin Islands, providers should follow state, local, or territorial guidance. However, nirsevimab may be administered outside of routine seasonal administration (i.e., October through March) based on local RSV activity and other special circumstances. For infants born during October through March, nirsevimab should be administered in the first week of life—ideally during the birth hospitalization.

cdc.gov/respiratory-viruses/prevention/immunizations.html



GOLD ve GINA küresel önerilerinde ileri yaş bireylerde RSV Aşısı önerilmiştir

GOLD Raporu 2024¹

GOLD önerileri, kronik kalp veya akciğer hastalığı olan ≥60 yaş hastalar için tek doz RSV aşısı kullanımına yönelik ABD CDC 2023 önerilerine dayanmaktadır.

RSV'ye karşı aşılar, kanıt düzeyi A ile GOLD raporuna dahil edilen ilk ve tek aşıdır.

GOLD Raporu 2025⁶

Vaccination for Stable COPD

People with COPD should receive all recommended vaccinations in line with the relevant local guidelines:

- Yearly influenza vaccination (**Evidence B**)
- SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccination based on WHO and CDC updated recommendations (**Evidence B**)
- Either one dose of 21-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV21) or one dose PCV20, as recommended by the CDC (**Evidence B**). Pneumococcal vaccination has been shown to reduce the incidence of community-acquired pneumonia and exacerbations for people with COPD (**Evidence B**)
- Respiratory syncytial virus (RSV) vaccination for individuals aged ≥ 60 years and/or with chronic heart or lung disease, as recommended by the CDC (**Evidence A**)
- Tdap (dTaP/dTPa) vaccination to protect against pertussis (whooping cough) for people with COPD that were not vaccinated in adolescence, as recommended by the CDC (**Evidence B**)
- Zoster vaccine to protect against shingles for people with COPD aged > 50 years, as recommended by the CDC (**Evidence B**)

GINA Raporu 2024²

GINA kılavuzları, **adjuvanlı RSVPreF3 OA (Arexvy)** aşısının, astımı olan bireyler de dahil olmak üzere, ≥60 yaşındaki yetişkinlerde üst ve alt solunum yolu hastalıklarını azalttığını vurgulamaktadır.

GINA, sağlık hizmeti sağlayıcılarına, astımı olan çocuklar, yetişkinler ve yaşlıların pnömokok, boğmaca, grip, **RSV** ve COVID-19 aşılırları için yerel aşı takvimine uymalarını teşvik etmelerini tavsiye etmektedir.

ADA Raporu 2024⁵

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzu, 60 yaş ve üzerindeki diyabet hastalarında RSV aşısını önermektedir.⁵

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf 3. Food and Drug Administration (FDA). Arexvy Summary of Product Characteristics (SmPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_en.pdf 5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S52-S76. doi: 10.2337/dc24-S004. PMID: 38078591; PMCID: PMC10725809. 6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). 2024. <https://goldcopd.org/2025-gold-report>

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

**100,000–150,000
hospitalizations**



cdc.gov/rsv

US 10132017 | November 2017



TEŞEKKÜRLER