



RSV imunizacija u dečijem uzrastu



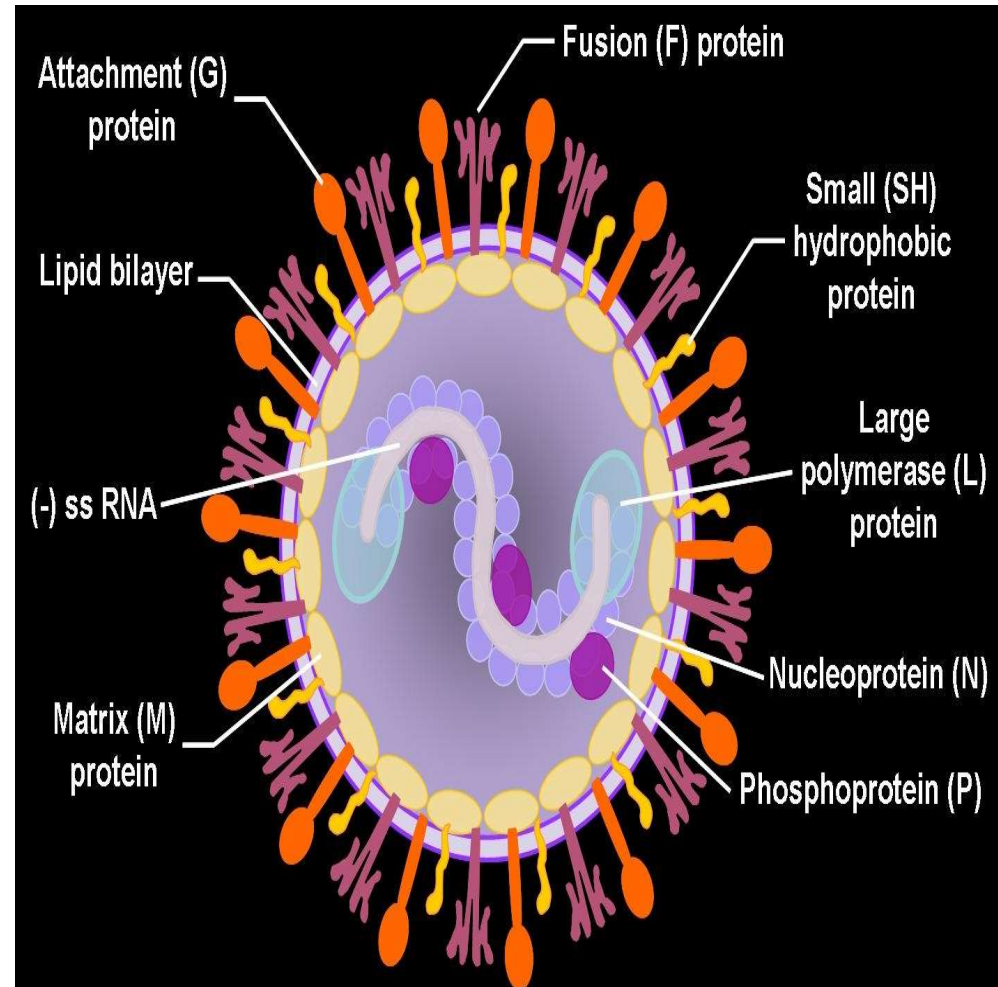
prof. dr Slobodan Spasojević

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

RSV

- RNK virus
- Rod *Pneumoviridae*
- Familija *Paramixoviridae*
- Genom - jednolančana RNK molekula koja enkodira 10 proteina
- Površinski glikoproteini – G (attachement) i F (fusion)
- Dva antigenska podtipa (A, B)



RSV

- Vodeći uzrok infekcija donjih disajnih puteva kod odojčadi i male dece
- 95% dece ima prvu RSV infekciju do navršene 2. godine života
- 0,5-1% inficirane dece se hospitalizuje
- Povećan rizik od nozokomijalnih RSV infekcija tokom epidemija
- Smrtnost je <1% kod prethodno zdrave dece, a kod rizičnih kategorija hospitalizovane dece od 5-35%
- SAD
 - ✓ godišnje oboli 4-5 miliona dece <4 g. ž.
 - ✓ hospitalizacija >125000 dece
 - ✓ 4500 smrtnih slučajeva godišnje

Epidemiologija

- **Izvor infekcije**

- ✓ Krupne partikule nazofaringealnog sekreta obolele osobe
- ✓ Dužina infektivnosti: deca 10-14 dana od pojave prvih simptoma, odrasli 4-7 dana

- **Transmisija**

- ✓ Direktan (blizak) kontakt sa obolelom osobom
- ✓ Indirektan kontakt sa kontaminiranim objektima i površinama
- ✓ Inhalacija manjih partikula aerosola

- **Inokulacija**

- ✓ Sluzokoža nosne duplje, oka, ždrela

- **Inkubacija**

- ✓ 2-8 dana

Epidemiologija

- Imunitet - kratkotrajan i nepotpun
- Reinfekcije su najčešće praćene kliničkom slikom blage infekcije gornjih respiratornih puteva
- Faktori povećanog rizika od infekcije: veštačka ishrana, kolektiv, višečlane porodice, izloženost duvanskom dimu

Klinička slika RSV infekcije

- Infekcija gornjih respiratornih puteva (rinitis, faringitis, otitis)
- Infekcija donjih respiratornih puteva (bronhiolitis, pneumonija, bronhitis, croup)
- Težina kliničke slike zavisi od uzrasta deteta i prethodnog zdravstvenog stanja
- ✓ prematuritet, BPD, imunodeficijencija i urođene srčane mane povećavaju rizik od teže forme bolesti

Bronhiolitis

- Infekcija donjih respiratornih puteva (bronhiola), najčešće kod dece uzrasta do 12 meseci
- U 80% slučajeva izazvana RSV-om
- 1-3% obolele dece se hospitalizuje
- 15% hospitalizovane dece zahteva lečenje u JINT i respiratornu potporu

Indikacije za hospitalno lečenje

- Apnea
- Tahipnea ($R > 60/\text{min}$)
- Dispnea (lepršanje nozdrva, izražene retrakcije mekih tkiva grudnog koša)
- Cijanoza
- Saturacija kiseonikom $\leq 94\%$
- Letargija
- Neadekvatan enteralni unos

Komplikacije

Akutne

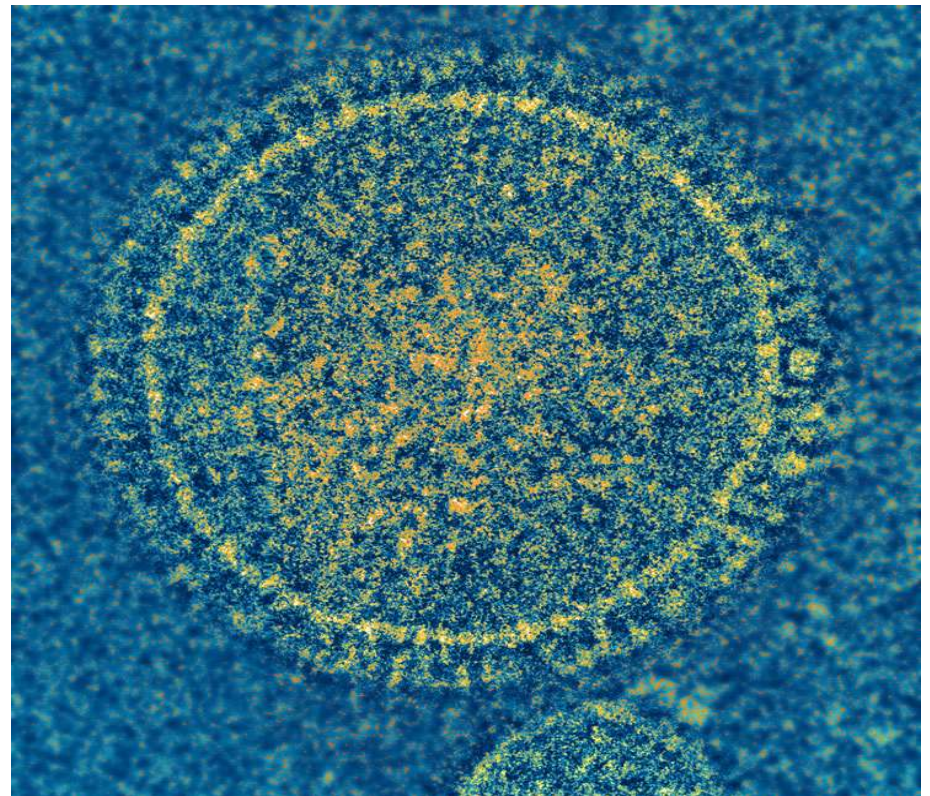
- Respiratorna insuficijencija
- Bakterijska superinfekcija
- ARDS
- Pleuralne efuzije
- Sindrom curenja vazduha (pneumotoraks)
- Ekstrapulmonalne manifestacije RSV infekcije

Dugoročne

- Do 75% odojčadi nakon RSV bronhiolitisa ima rekurentne respiratorne tegobe:
- Rekurentni vizing
- Hronični kašalj
- Rekurentne infekcije respiratornog trakta
- Astma

Dijagnoza RSV bronhiolitisa

- **Dijagnoza bronhiolitisa je prvenstveno klinička**
 - ✓ Anamneza
 - ✓ Epidemiološka anketa
 - ✓ Klinički pregled
- **Dopunska dijagnostika**
 - ✓ RTG grudnog koša
 - ✓ Laboratorijske analize



Lečenje

TERAPIJA	AAP PREPORUKA	NIVO DOKAZA
Inhalatorna terapija (albuterol, epinefrin)	Ne koristiti rutinski, probna primena i nastavak u slučaju povoljnog kliničkog odgovora	B
Kortikosteroidi	Ne koristiti rutinski	B
Ribavirin	Ne koristiti rutinski	B
Profilaksa palvizumabom	Primeniti kod ciljne populacije	A
Antibiotici	Samo u slučaju dokazanog bakterijskog komorbiditeta	B
Oralna ili iv tečnost	U zavisnosti od bilansa tečnosti	X
Respiratorna fizioterapija	Ne koristiti rutinski	B
Kiseonik	Sat.O2<90% na sobnom vazduhu	D

PREVENCIJA RSV INFEKCIJA U DEČIJEM UZRASTU

**Primena
monoklonskih
antitela**

Palivizumab

**Pasivna imunizacija
putem vakcinacije
trudnica
(maternalna imunizacija)**

**Primena
dugodelujućih
monoklonskih
antitela**

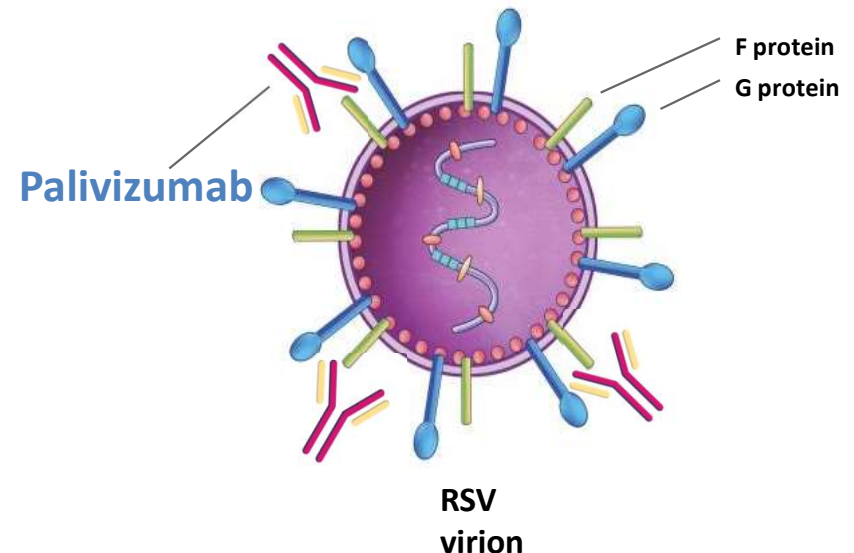
Nirsevimab

Klesrovimab

**Aktivna
imunizacija starije
odojčadi i male
dece**

Palivizumab

- Humanizovano monoklonsko antitelo (IgG1k) proizvedeno primenom rekombinantne DNK tehnologije
- Kompozit humane (95%) i murine (5%) sekvence
- 2 teška i 2 laka lanca sa molekularnom težinom od oko 148.000 D
- Prepoznaje epitop A antigenog mesta fuzionog proteina RSV
- Efikasan protiv tipa A i tipa B RSV



Palivizumab

- Mehanizam dejstva – neutralizacija i inhibicija fuzije RSV
- Farmakokinetika – deca <24 meseca: poluživot palivizumaba 20 dana
- Mesečnom intramuskularnom dozom od 15 mg/kg postiže se srednja \pm SD 30 dana (serumska konc.leka $37 \pm 21 \mu\text{g/mL}$ nakon prve injekcije, $57 \pm 41 \mu\text{g/mL}$ nakon druge injekcije, $68 \pm 51 \mu\text{g/mL}$ nakon treće injekcije i $72 \pm 50 \mu\text{g/mL}$ nakon četvrte injekcije)
- FDA (jun 1998.) – prevencija teških infekcija donjih disajnih puteva uzrokovanih RSV kod dece sa povišenim rizikom
- Synagis[®], MedImmune Inc.



Cochrane
Library

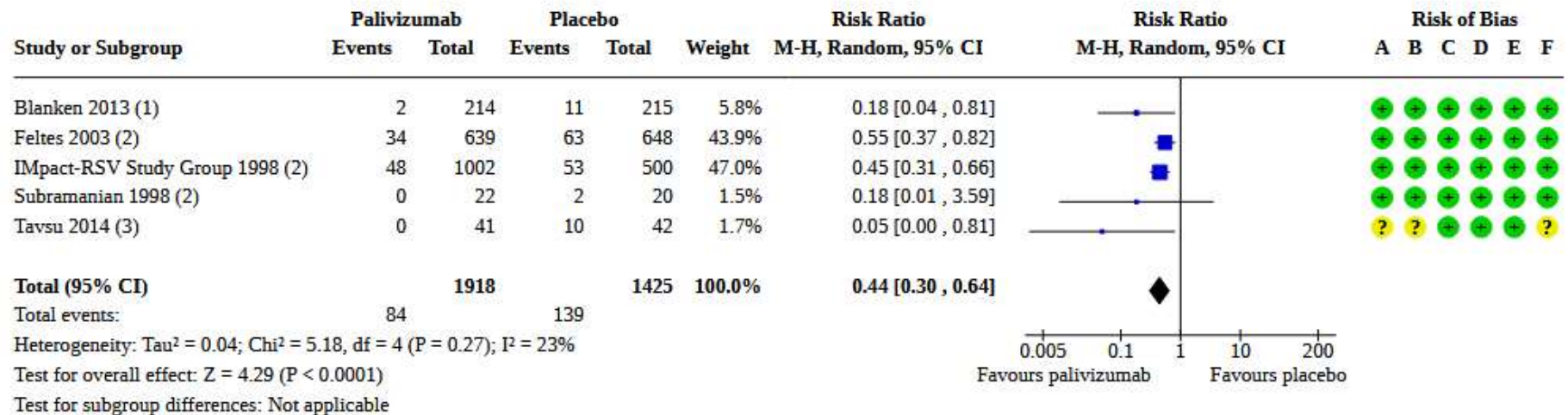
Cochrane Database of Systematic Reviews

Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children (Review)

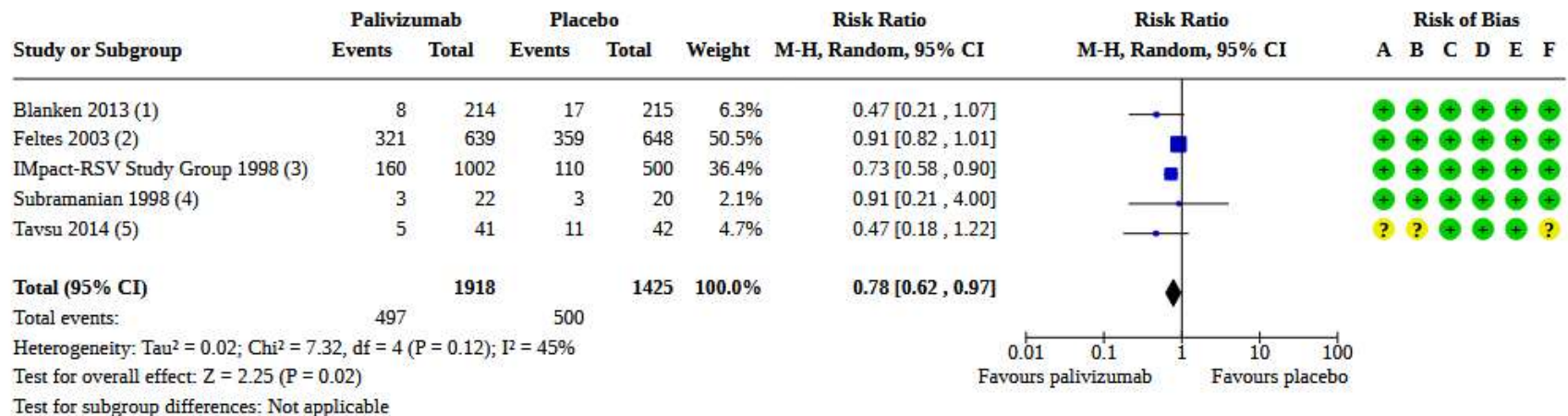
Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA.
Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757.
DOI: [10.1002/14651858.CD013757.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2).

- 5 studija, 3343 ispitanika
- Paralelne randomizirane kontrolisane studije
- Efekti primene 15mg/kg palivizumaba 1x mesečno tokom 5 meseci u vanbolničkim uslovima

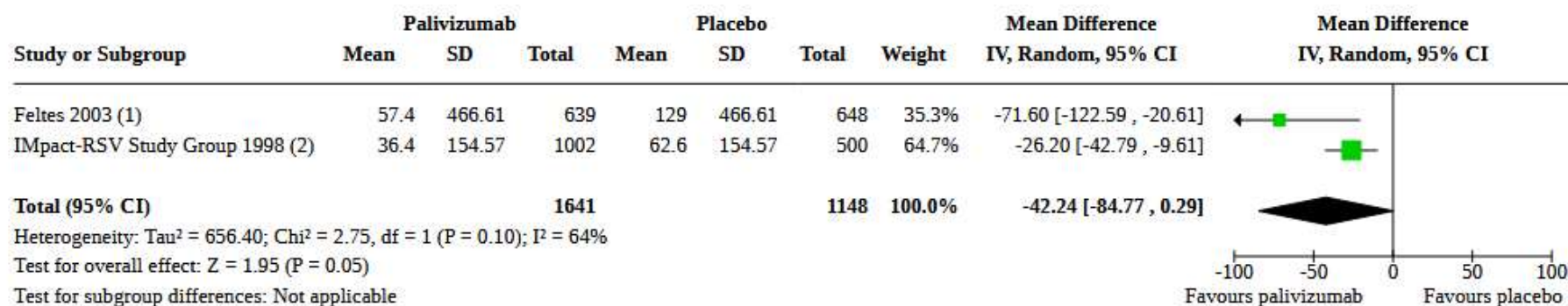
Analysis 1.1. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 1: Hospitalisation due to RSV infection



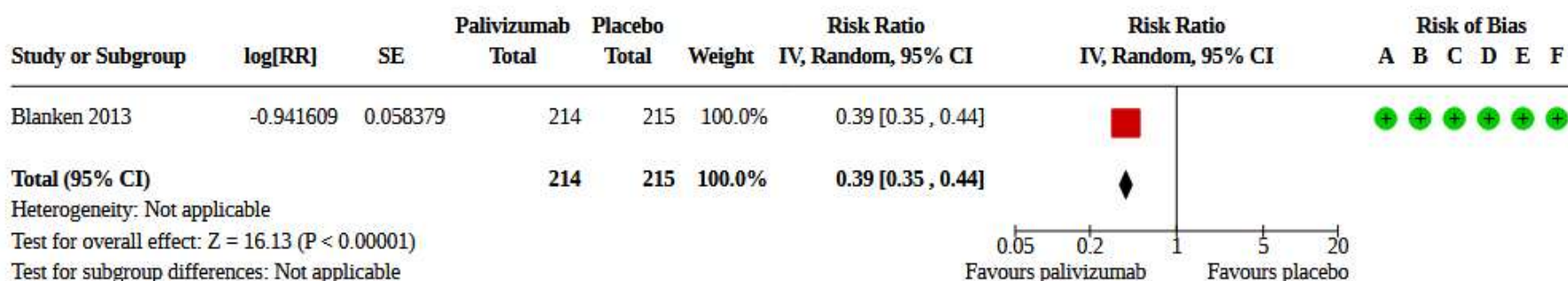
Analysis 1.4. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 4: Hospitalisation due to respiratory-related illness



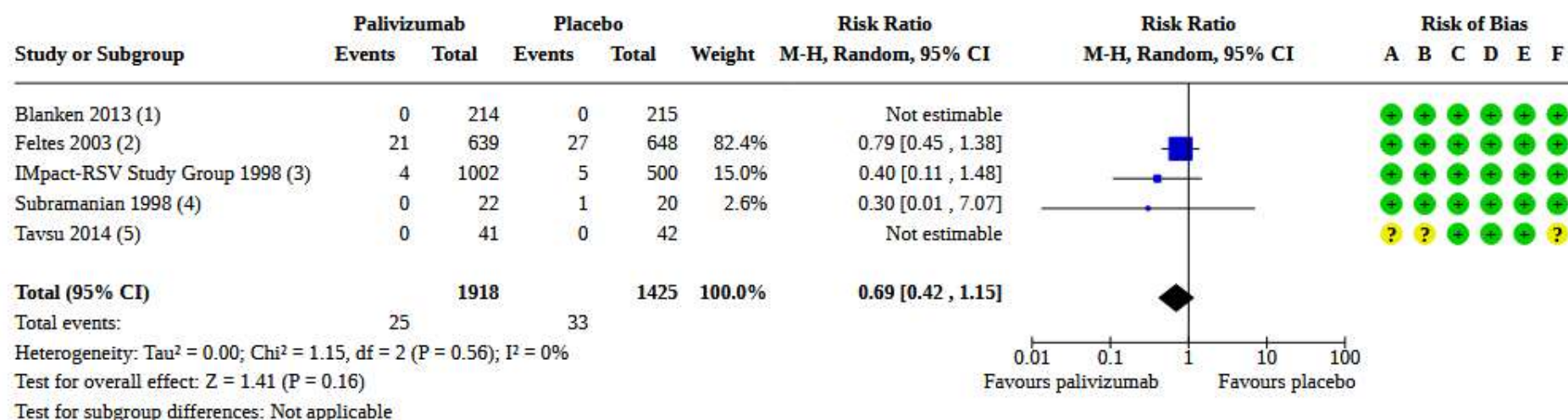
Analysis 1.6. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 6: Length of hospital stay



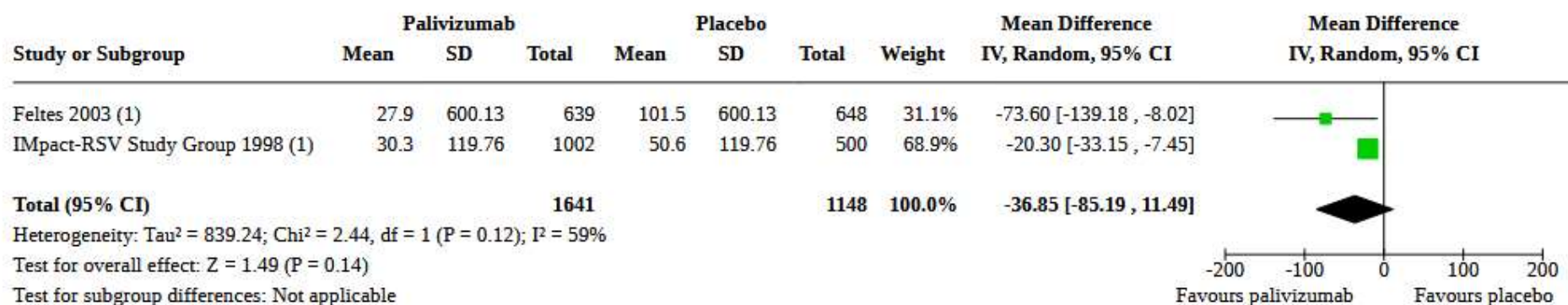
Analysis 1.8. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 8: Number of wheezing days



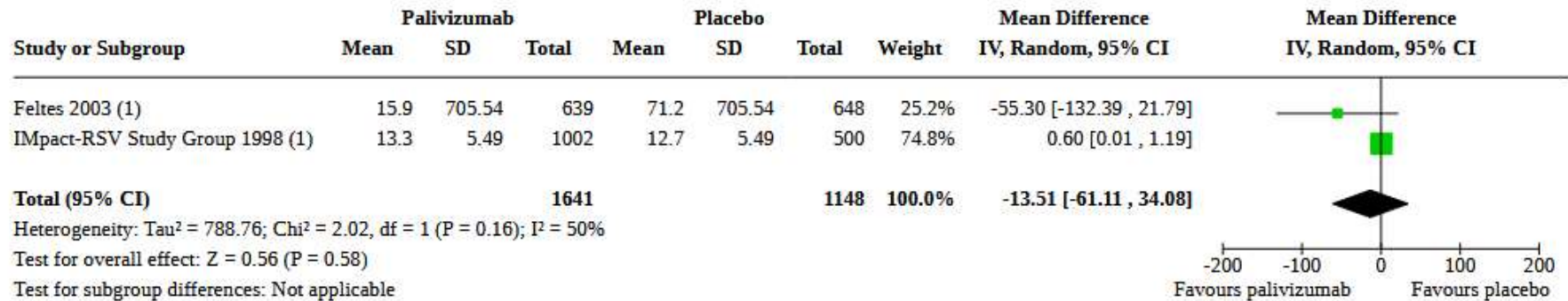
Analysis 1.2. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 2: Mortality



Analysis 1.9. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 9: Days of supplemental oxygen



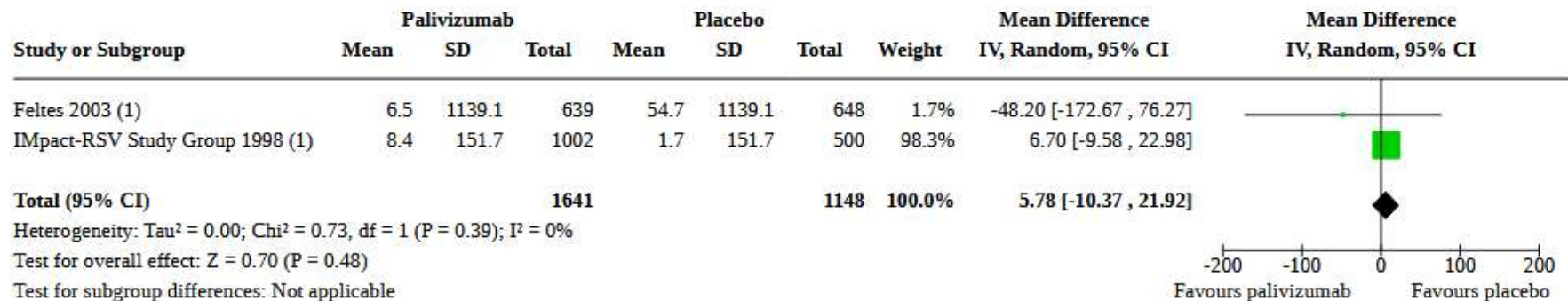
Analysis 1.10. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 10: Intensive care unit length of stay



Footnotes

(1) SD obtained from P values. The same SD was used for both Placebo and Palivizumab groups.

Analysis 1.11. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 11: Mechanical ventilation days



PRAVILNIK
O PROGRAMU OBAVEZNE I PREPORUČENE
IMUNIZACIJE STANOVNIŠTVA PROTIV
ODREĐENIH ZARAZNIH BOLESTI

"Sl. glasnik RS", br. 23 od 24. marta 2023.

3.7. Pasivna imunizacija lica u posebnom riziku od infekcije izazvane RSV

Pasivna imunizacija palivizumabom sprovodi se kod:

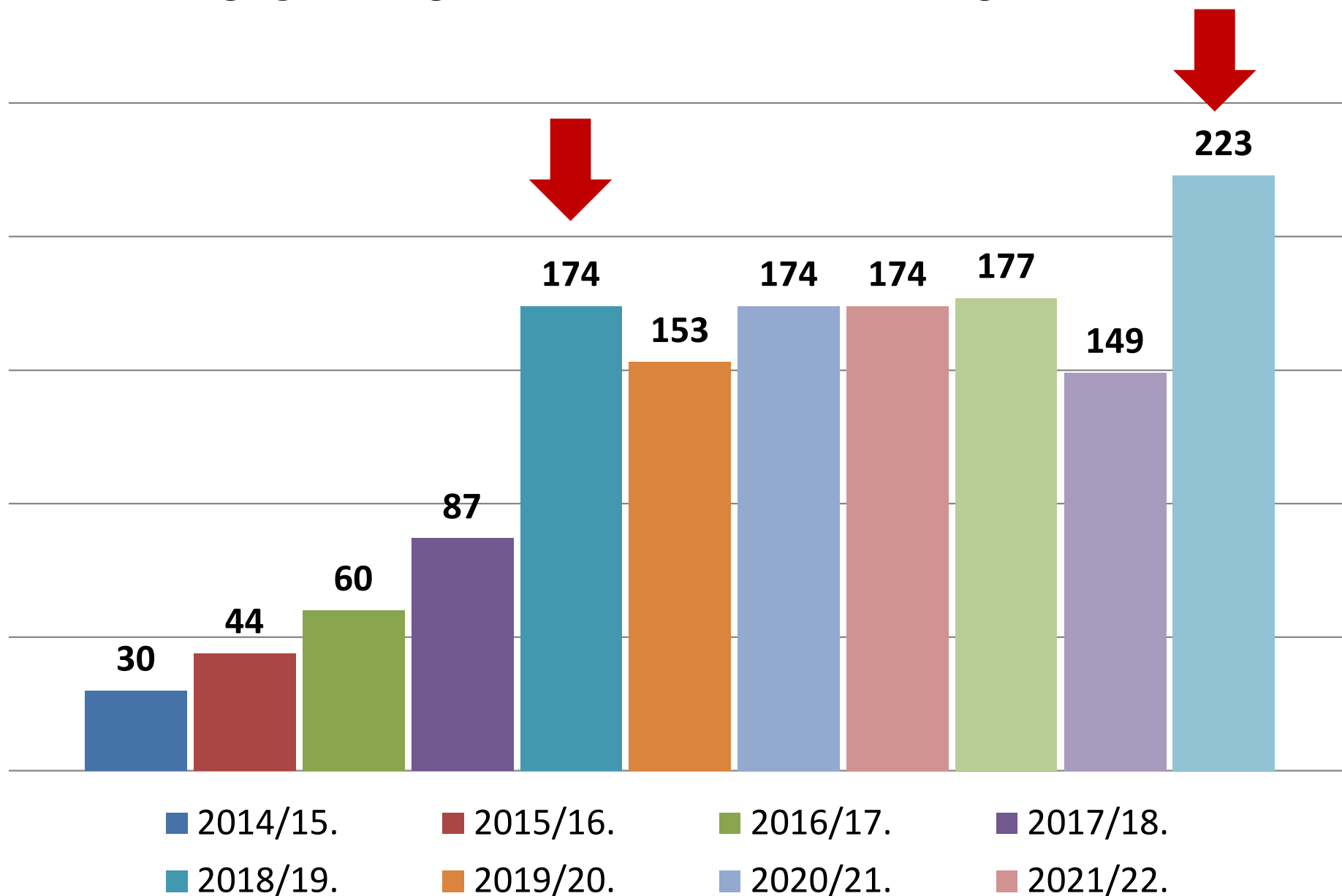
1. dece koja su rođena pre 29 GN koja na početku RSV sezone imaju <12 meseci;
2. dece koja su rođena pre 32 GN koja na početku RSV sezone imaju <6 meseci;
3. **deca koja su rođena od 32 do 35 GN koja na početku RSV sezone imaju 6 meseci i prisutan jedan ili više navedenih faktora rizika ili stanja:**
 - neophodnost lečenja u bolničkim uslovima,
 - komorbiditeti koje procenjuje ordinirajući neonatolog u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi,
 - boravak u ustanovi za negu dece (ustanove socijalne zaštite),
 - boravak u porodici sa starijim detetom koje pohađa predškolsku ili školsku ustanovu

3.7. Pasivna imunizacija lica u posebnom riziku od infekcije izazvane RSV

Pasivna imunizacija palivizumabom sprovodi se kod:

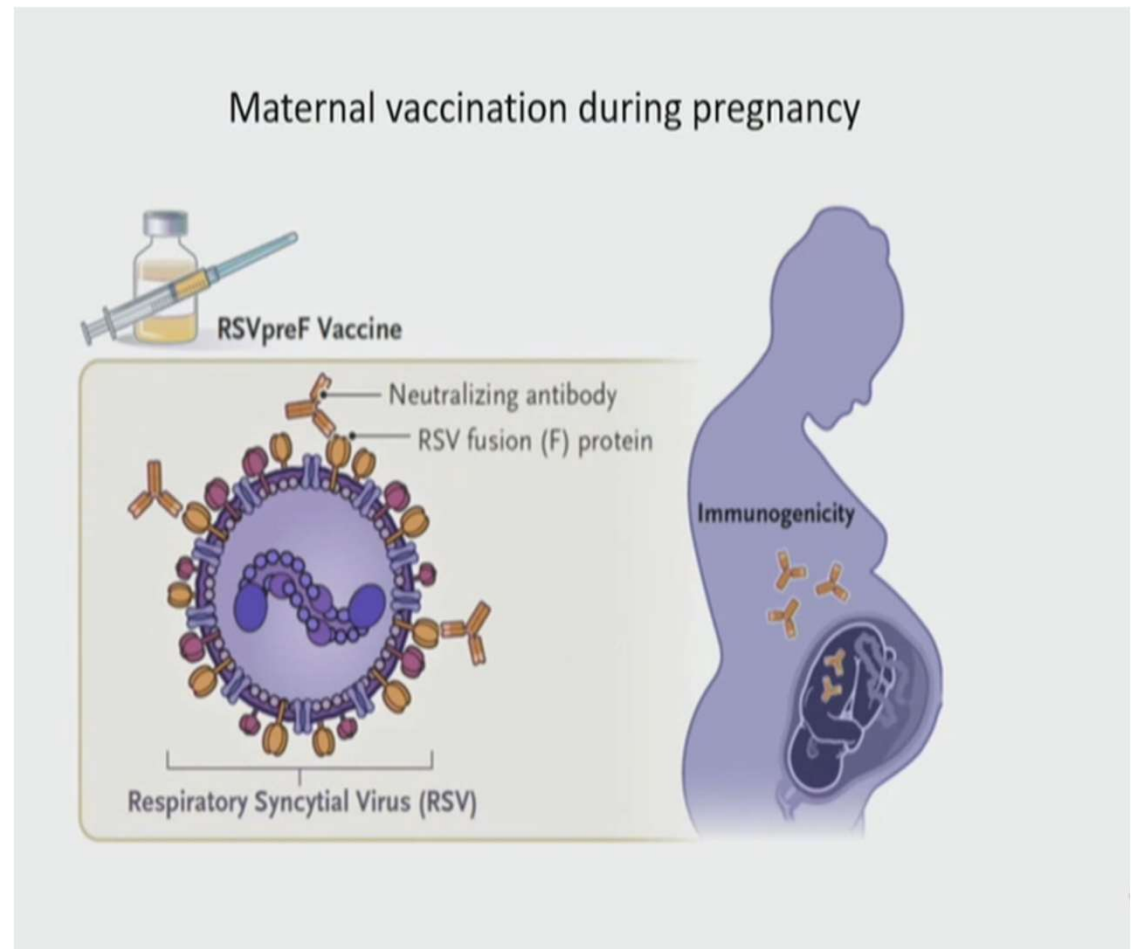
5. dece sa hroničnom plućnom bolesti/bronhopulmonalnom displazijom koja na početku RSV sezone imaju < 24 meseca, ukoliko je prethodnih šest meseci pre početka RSV sezone bila neophodna terapija (primena kiseonika, hronična primena kortikosterioda, bronhodilatatora i /ili diuretika);
6. dece sa urođenim srčanim manama komplikovanim značajnim hemodinamskim poremećajima koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
7. van navedenih indikacija, po konzilijarnoj odluci tri lekara subspecijaliste u tercijarnoj pedijatrijskoj ustanovi imunoprofilaksa se može primeniti u skladu sa principima dobre kliničke prakse i indikacijama zasnovanim na medicinskim dokazima.

Broj pacijenata - AP Vojvodina

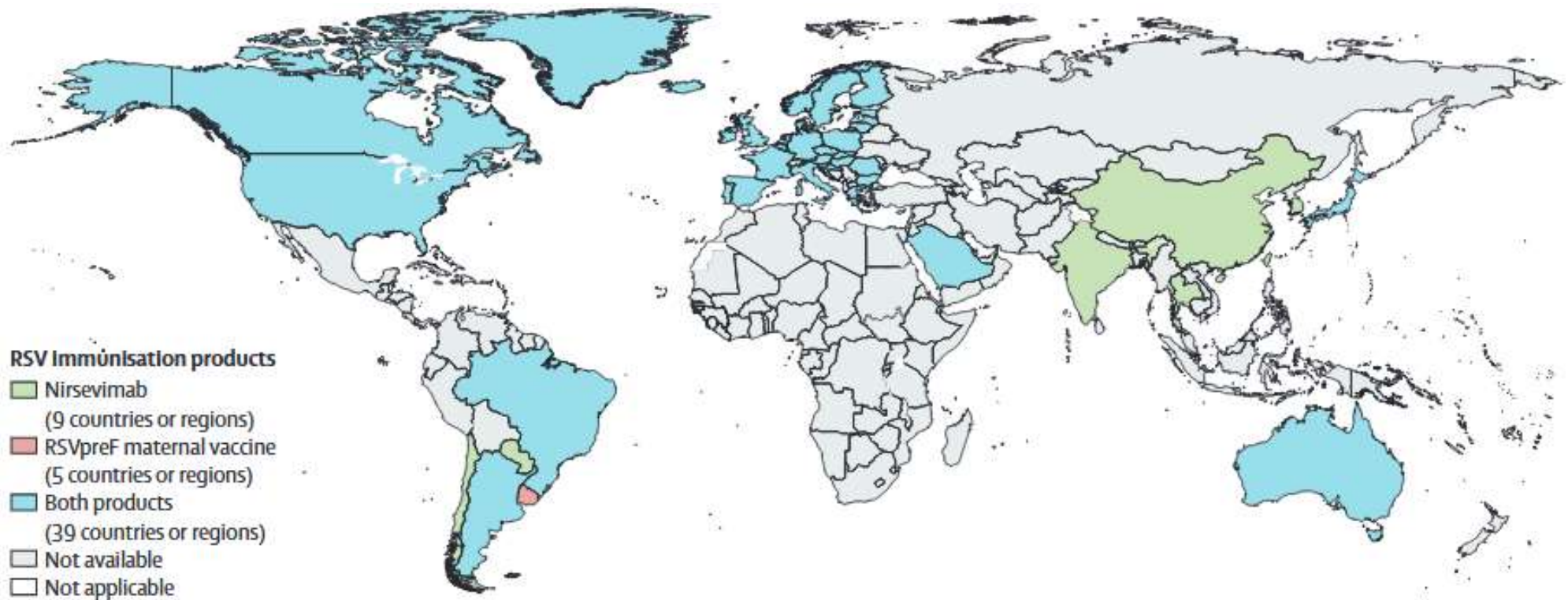


Maternalna imunizacija

- Pasivni transfer maternalnih antitela preko placente fetusu
- Bivalentna RSVpreF maternalna vakcina



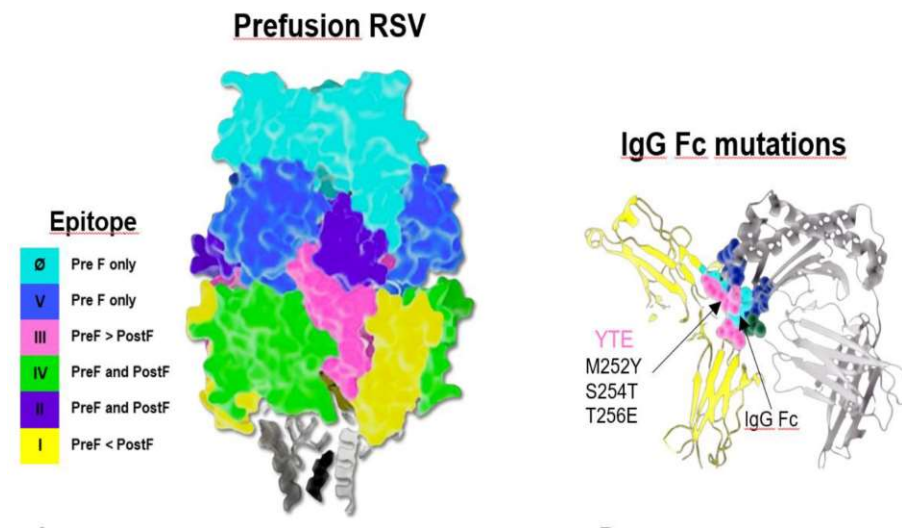
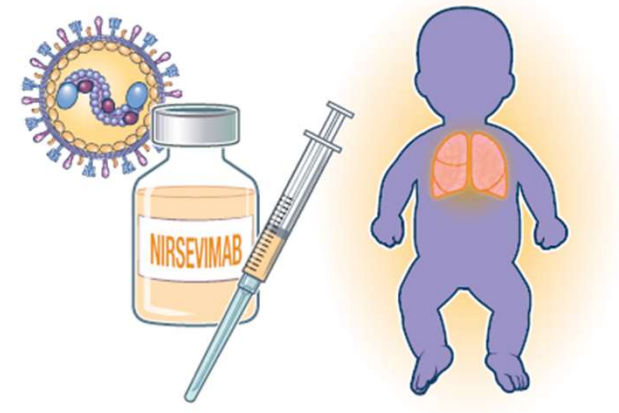
Maternalna imunizacija



- Do sada odobrena za korišćenje u preko 40 zemalja u svetu
- Uglavnom visoko razvijene zemlje
- Neujednačeno vreme primene vakcine tokom trudnoće

Nirsevimab

- Monoklonsko antitelo dobijeno rekombinantnom tehnologijom
- Vezivanje za epitop RSV prefuzionog F proteina (preF)
- Efikasan protiv tipa A i tipa B RSV
- Farmakokinetika – deca <24 meseca: poluživot nirsevimaba **71 dan**
- 1 doza - zaštita tokom cele RSV sezone
- Beyfortus® AstraZeneca/Sanofi Pasteur, Inc



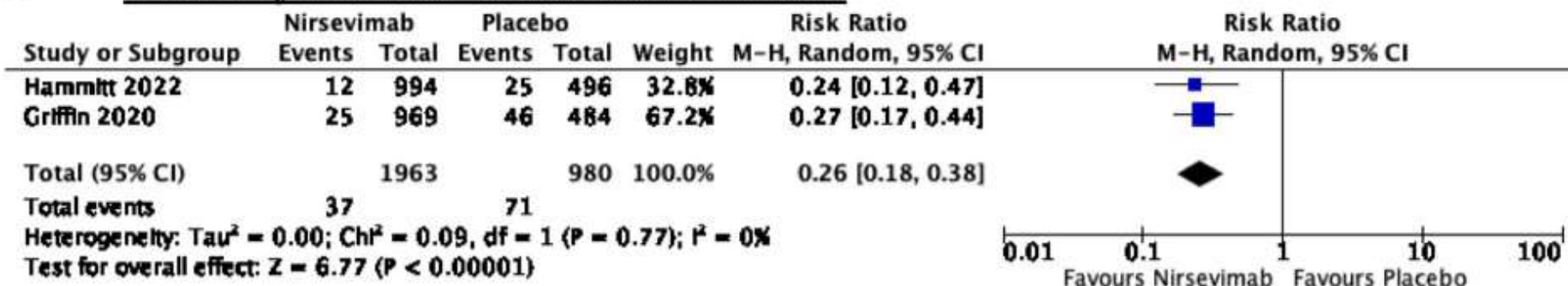
Nirsevimab

	Age	Female sex (N, %)	Weight (kg)
Nirsevimab Study (N = 1,453)			
Intervention N = 969	≤3 months 516 (53.3)	468 (48.3)	4.60 ± 1.92
	>3 to ≤6 months 320 (33.0)		
	>6 months 133 (13.7)		
Control N = 484	≤3 months 257 (53.1)	224 (46.3)	4.51 ± 1.96
	>3 to ≤6 months 153 (31.6)		
	>6 months 74 (15.3)		
MELODY Trial (N = 1,490)			
Intervention N = 994	≤3.0 months 577 (58.0)	464 (46.8)	<5 kg 403 (40.6)
	>3.0 to ≤6.0 months 317 (31.9)		≥5 kg 589 (59.4)
	>6.0 months 100 (10.1)		
Control N = 496	≤3.0 months 285 (57.5)	257 (51.8)	<5 kg 192 (38.7)
	>3.0 to ≤6.0 months 162 (32.7)		≥5 kg 304 (61.3)
	>6.0 months 49 (9.9)		
Overall (N = 2,943)			
Intervention N = 1963	≤3 months 1,093 (55.68)	721 (47.47)	N/A
	>3 to ≤6 months 637 (32.45)		
	>6 months 233 (11.87)		
Control N = 980	≤3 months 542 (55.31)	481 (49.08)	N/A
	>3 to ≤6 months 320 (32.14)		
	>6 months 123 (12.55)		

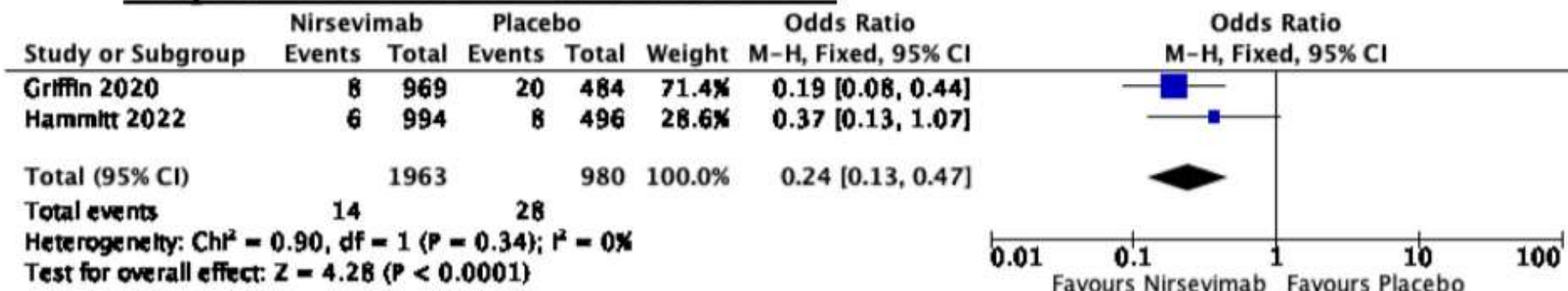
- 2 studije, 2943 ispitanika, 43 zemlje
- Efikasnost i sigurnost nirsevimaba u prevenciji RSV infekcija

Nirsevimab

A Medically-attended RSV-associated LRTI



B Hospitalization for RSV-associated LRTI

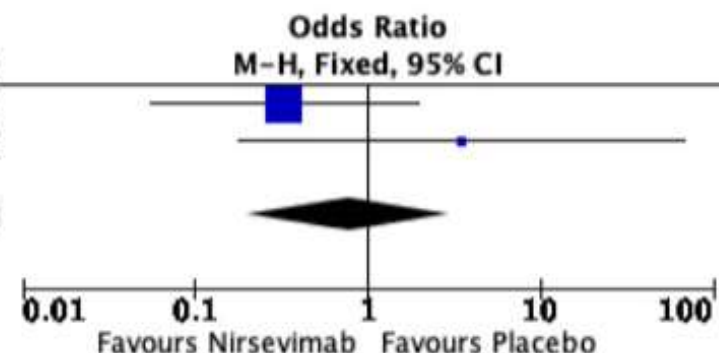


- Nirsevimab dat pre RSV sezone statistički značajno redukuje rizik od razvoja RSV povezane infekcije donjih disajnih puteva **RR 0,26; (95% CI: 0,18–0,38)** i hospitalizacije usled RSV povezane infekcije donjih disajnih puteva **RR 0,24; (95% CI: 0,13–0,47)**

Nirsevimab

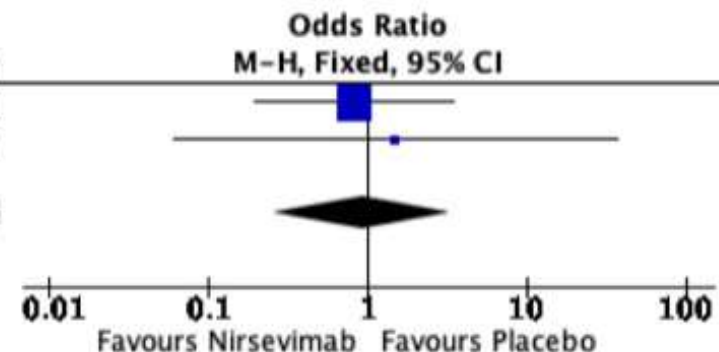
C Adverse Events leading to Death

Study or Subgroup	Nirsevimab		Placebo		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Griffin 2020	2	968	3	479	85.8%	0.33 [0.05, 1.97]
Hammitt 2022	3	987	0	491	14.2%	3.49 [0.18, 67.79]
Total (95% CI)		1955		970	100.0%	0.78 [0.20, 2.98]
Total events	5		3			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.88$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.17$); $I^2 = 47\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.36$ ($P = 0.72$)						



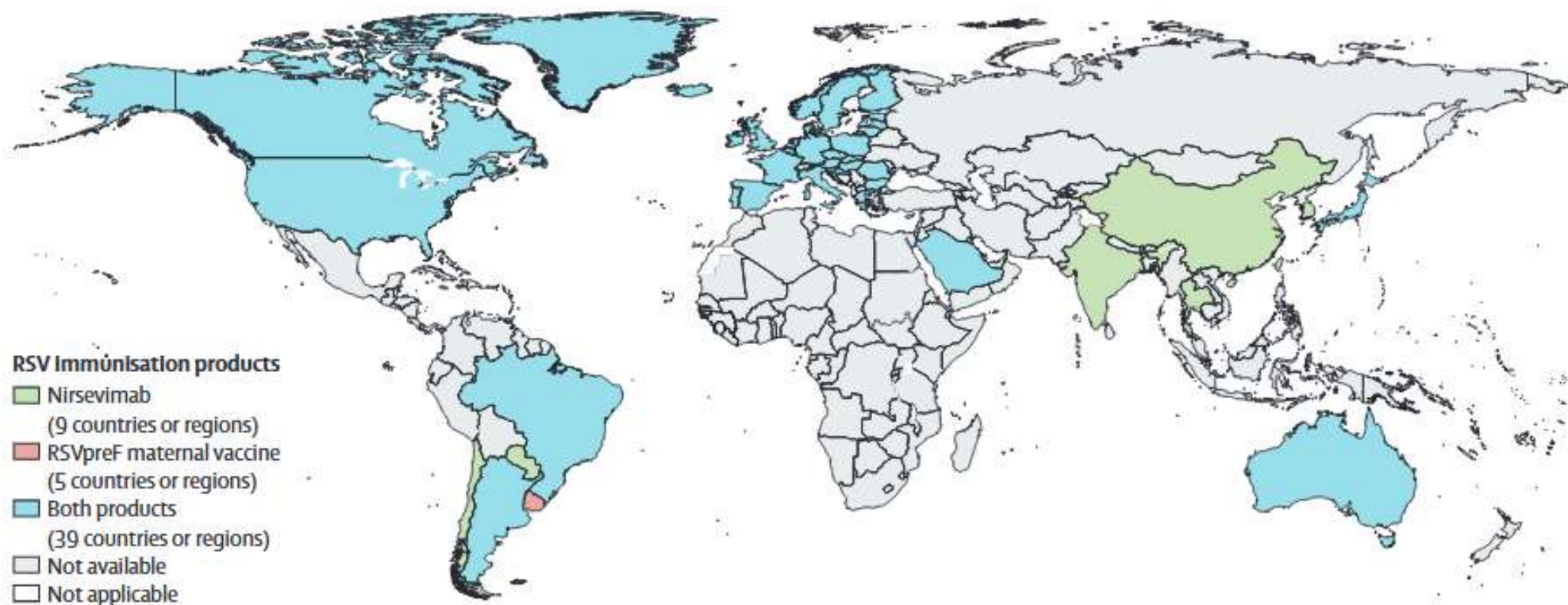
D Adverse Events of Special Interest

Study or Subgroup	Nirsevimab		Placebo		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Griffin 2020	5	968	3	479	85.7%	0.82 [0.20, 3.46]
Hammitt 2022	1	987	0	491	14.3%	1.49 [0.06, 36.76]
Total (95% CI)		1955		970	100.0%	0.92 [0.25, 3.38]
Total events	6		3			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.11$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.74$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.13$ ($P = 0.90$)						



- Primena nirsevimaba pre RSV sezone nema statistički značajnih neželjenih efekata

Nirsevimab



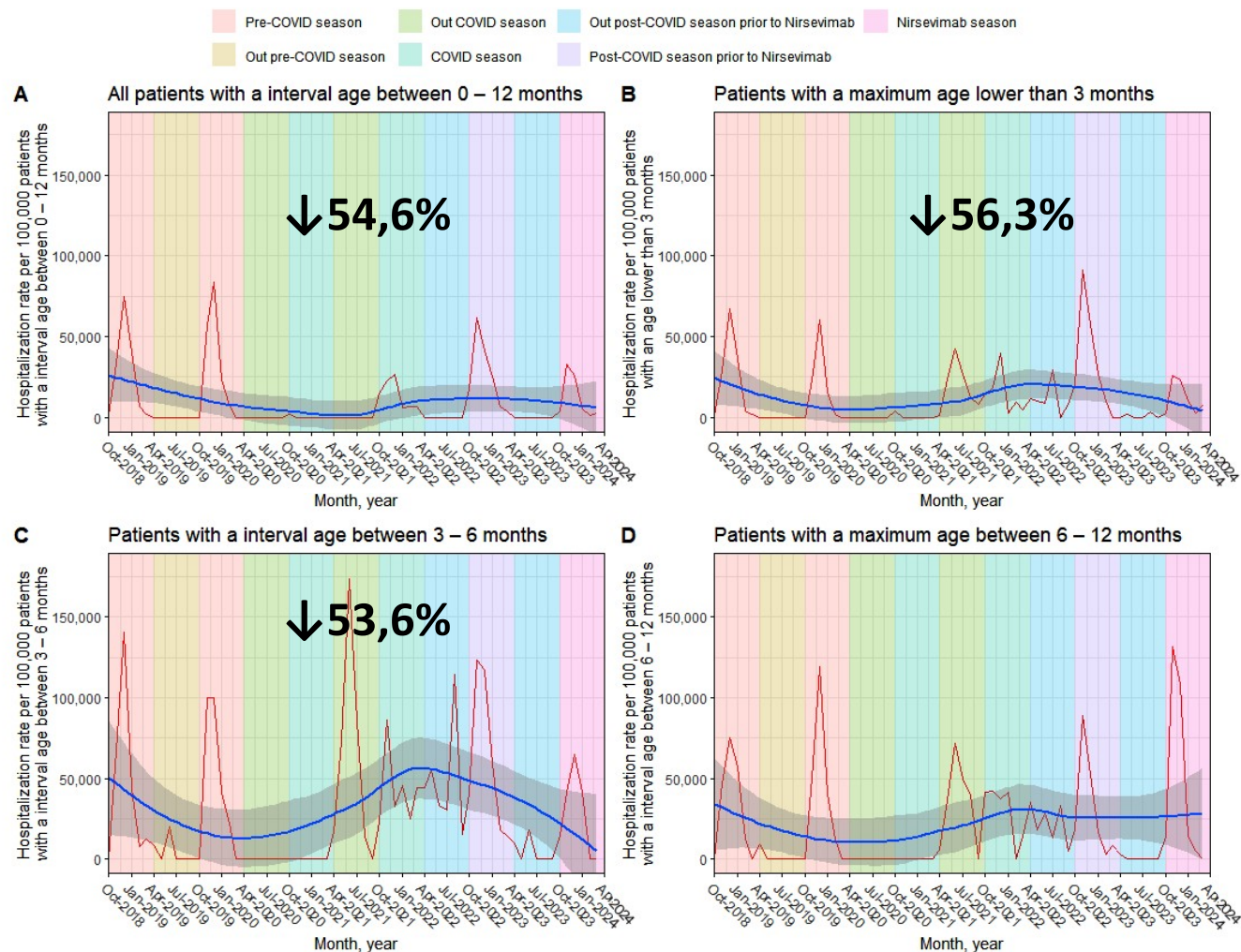
- Evropska Unija 31. oktobar 2022.
- Velika Britanija 9. novembar 2022.
- Kanada 19. april 2023.
- SAD 17. Jul 2023.
- >40 zemalja

Nirsevimab

Pacijenti	Režim primene	Posebne napomene
Uzrast <8m.ž u 1. RSV sezoni i TM <5kg	50 mg	Primeniti pre otpusta iz bolnice
Uzrast <8m.ž u 1. RSV sezoni i TM ≥5kg	100 mg	Dati i do 24.m.ž. kod dece sa visokim rizikom
Uzrast 8-19 m.ž. u 2. RSV sezoni	1 doza (50 ili 100 mg)	Preporučuje se prelazak na nirsevimab
<5 primljenih doza palvizumaba tokom 1. RSV sezone	1 doza (50 ili 100 mg)	Preporučuje se prelazak na nirsevimab
Druga RSV sezona nakon palvizumaba u 1. RSV sezoni	1 doza (50 ili 100 mg)	Preporučuje se prelazak na nirsevimab
<5 doza palvizumaba i mogu primiti nirsevimab	1 doza (50 ili 100 mg)	Preporučuje se prelazak na nirsevimab
<24 m.ž. u visokom riziku od teške RSV infekcije tokom u 2. sezoni ili nakon kardiohirurgije	2 doze (50 ili 100 mg)	Prva doza unutar 90 dana do operacije, druga doza odmah po stabilizaciji stanja nakon operacije

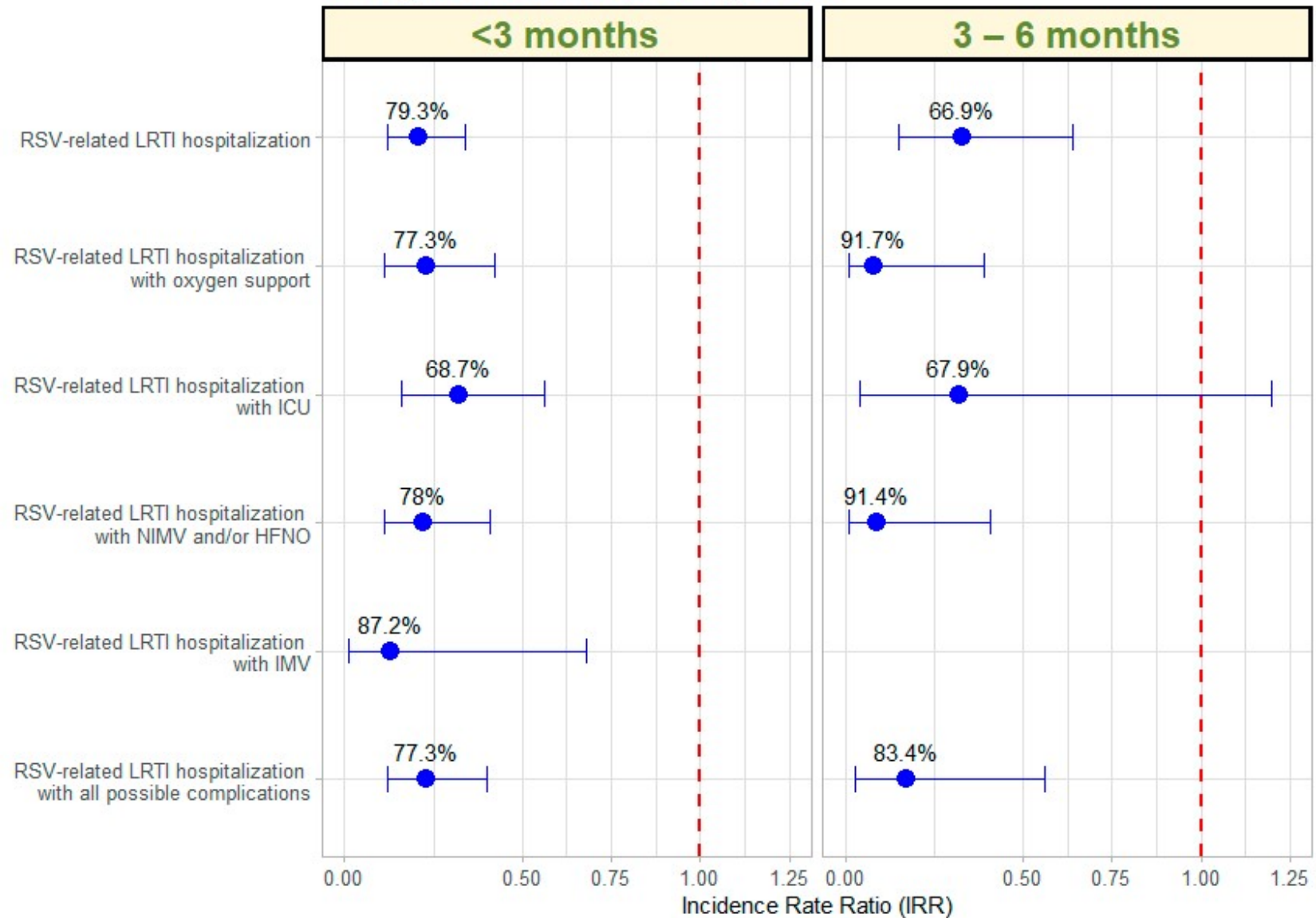
Nirsevimab

- Procena efikasnosti primene nirsevimaba u smanjenju incidencije RSV infekcija
- Španija
- 2023/2024.



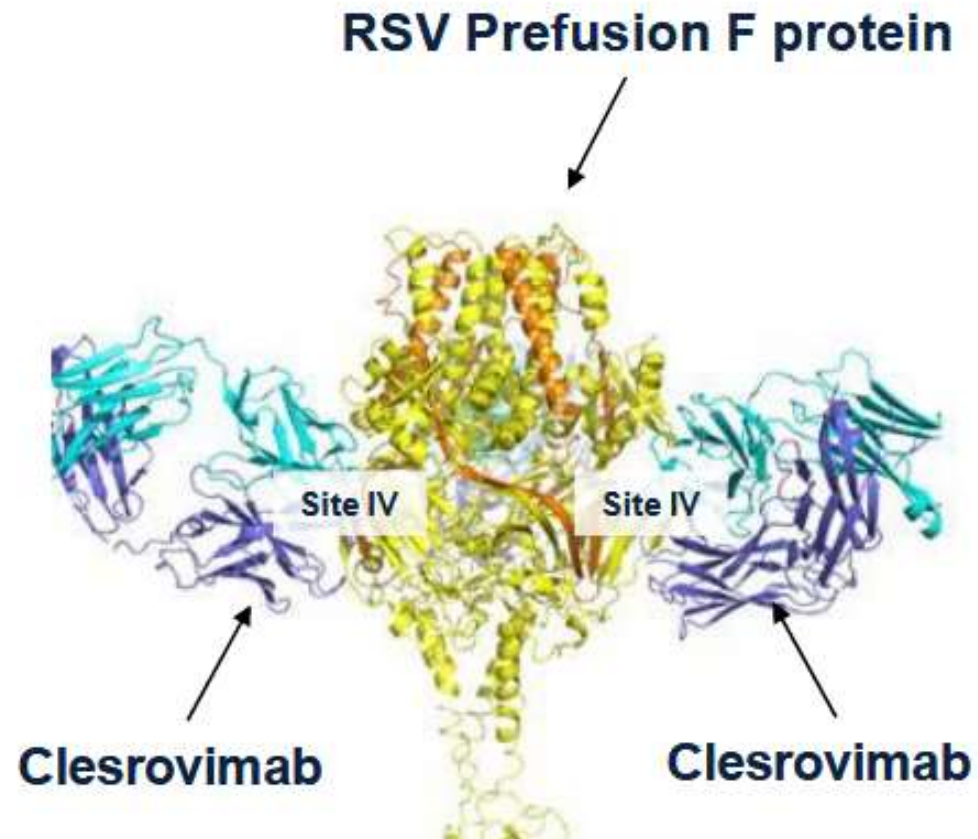
Nirsevimab

Efficacy of Nirsevimab by Severity Groups



Klesrovimab

- MK-1654
- Humano monoklonsko antitelo
- Predložena doza 105mg/0,7ml, 1x im, **nezavisno od TM deteta**
- ~50x potentniji od palivizumaba



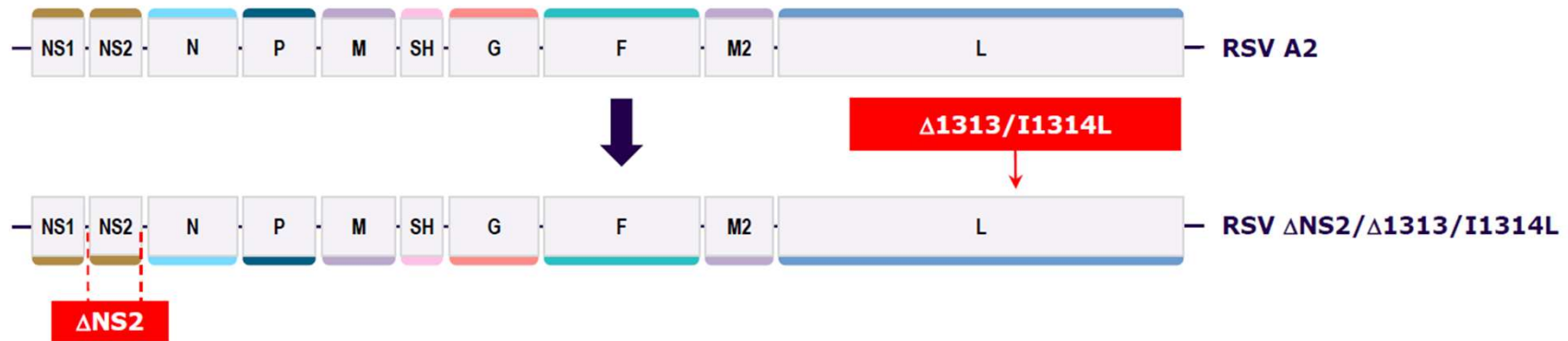
Klesrovimab



Atenuisana živa vakcina za decu

- 60-te godine 20. veka – formalinom inaktivisana RSV vakcina
- Značajni neželjeni efekti – prekinuto ispitivanje
- Atenuisane žive vakcine
- Intranazalna primena
- Primena kod odojčadi <4-6 m.ž. nije praktična zbog:
 - ✓ nezrelosti imunskog sistema
 - ✓ novorođenčad i odojčad obligatno dišu na nos

Atenuisana živa vakcina za decu



- Faza 3 - RSV/ Δ NS2/ Δ 1313/I1314L
- Deca uzrasta 6-18 meseci pre 2. RSV sezone

Zaključak

- RSV infekcije značajan su medicinski problem u rizičnoj pedijatrijskoj populaciji
- Ključna mera – prevencija RSV infekcija
- Imunoprofilaksa monoklonskim antitelima rizične populacije značajno utiče na smanjenje incidencije i dužine hospitalizacije

HVALA NA PAŽNJI