



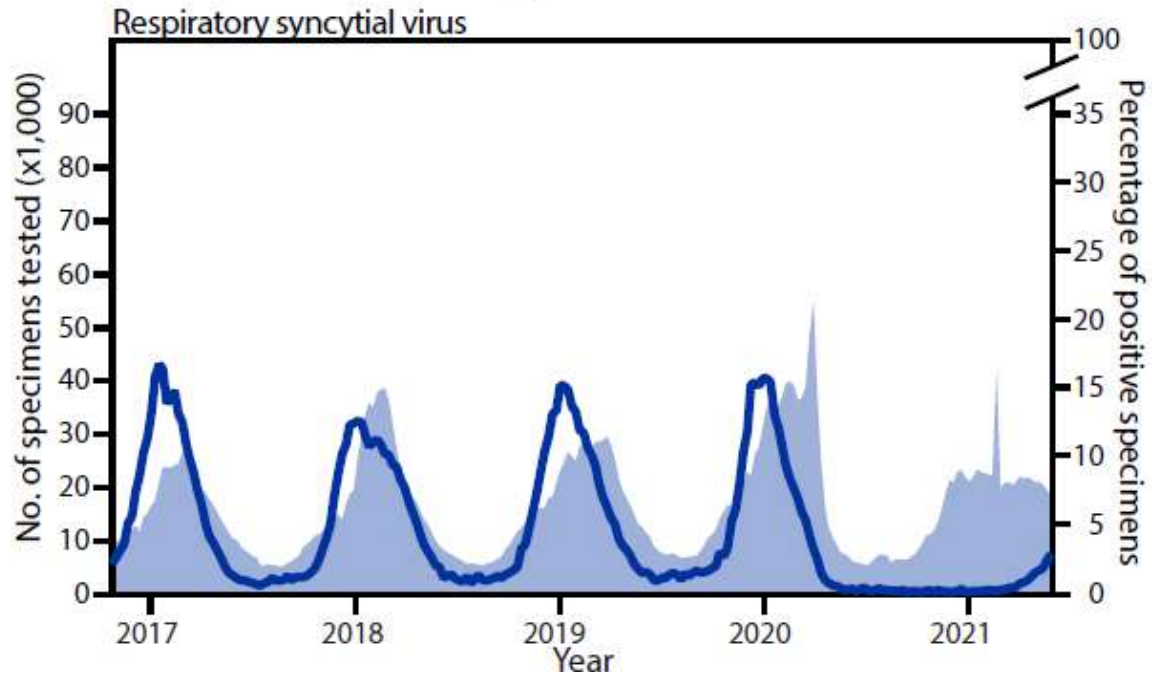
Pandemi ile Değişen Solunum Yolu Viral İnfeksiyonları

Erişkinde RSV

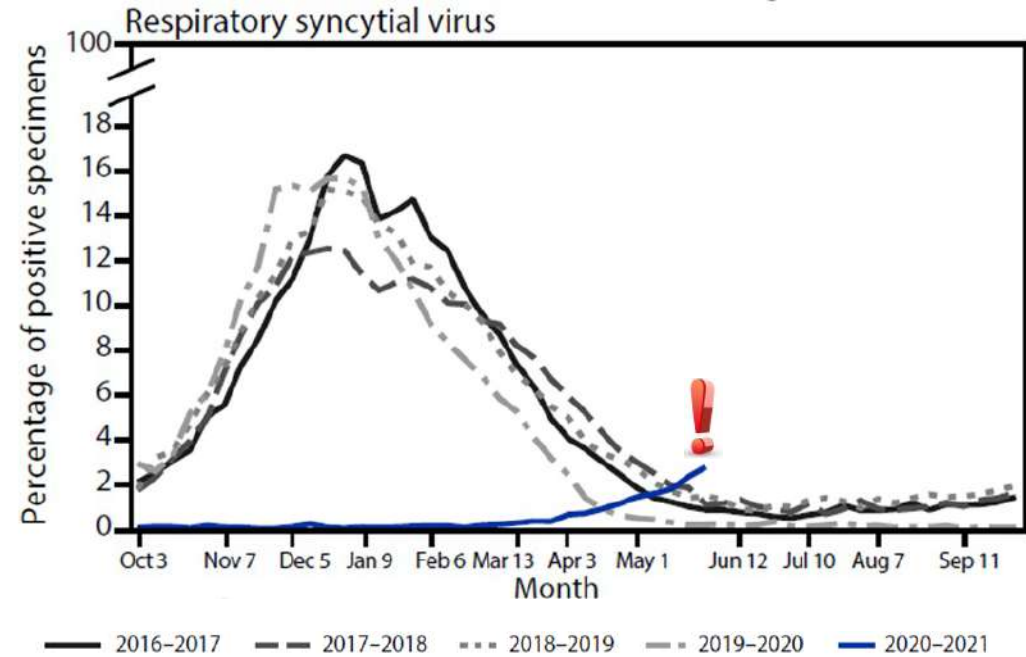
Prof. Dr. Özge Turhan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

- COVID-19 pandemisiyle birlikte maske, mesafe. el hijyeni vb. önlemlerle viral solunum yolu etkenlerinin sıklığında azalma
 - Influenza, RSV, HCoV's (OC43, NL63, 229E, HKU1), parainfluenza, HMPV, adenovirus, rhinovirus, enterovirus...
- RSV mevsimseldir; ılıman iklimlerde kışın, tropikal iklimlerde yağmur sezonunda
 - 2020 başlarından 2021 baharına kadar az
 - Beklenen ilk RSV mevsiminde pozitiflik ve hastaneye yatış oranları önceki yıllara göre %90 azalma
- Pandemi önlemlerinin hafifletilmesi ve hareketliliğin artmasıyla solunum virüsleri önceki sıklığa geldi
 - Artış özellikle sezon dışı!



Test sayısı/Pozitif örnek (%)



RSV

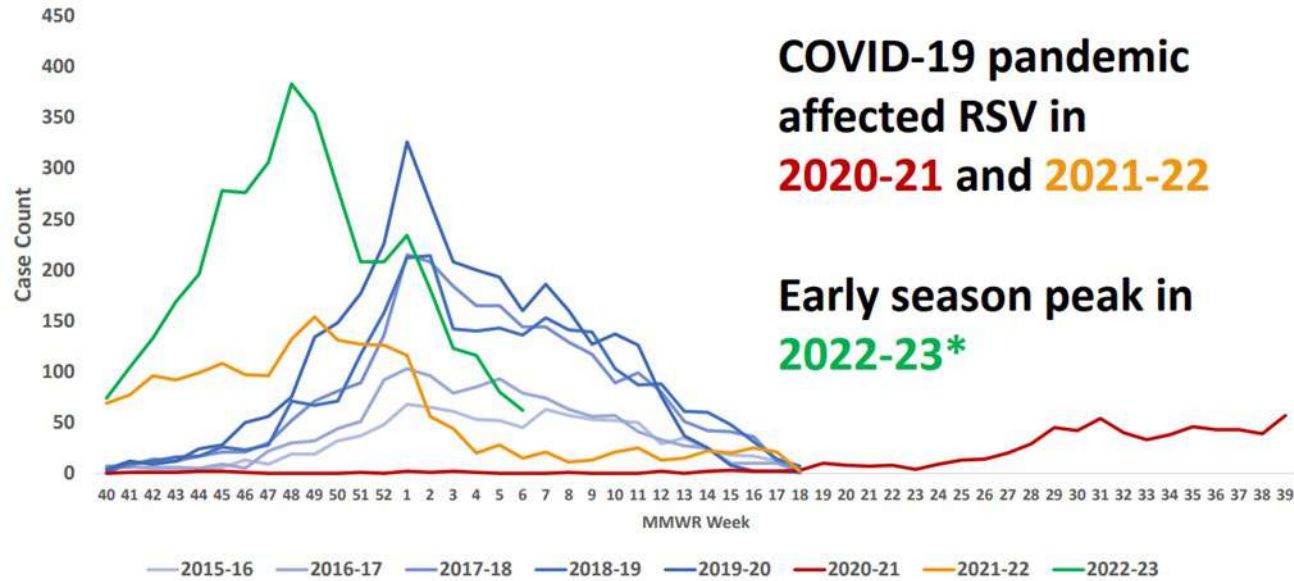
MMWR / July 23, 2021 / Vol. 70 / No. 29

RSV-NET

RSV-Associated Hospitalization Surveillance Network:
A Respiratory Virus Hospitalization Surveillance Network (RESP-NET) Platform



RSV hospitalizations in adults by season: RSV-NET 2015-2023

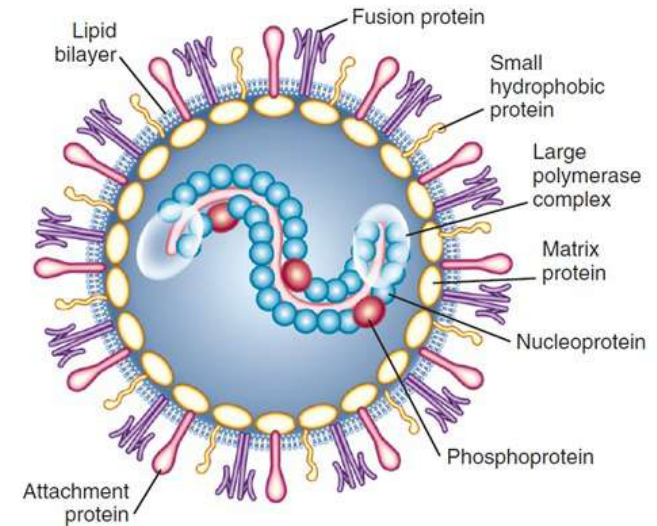


* Surveillance for 2015-16 through 2019-20 seasons were conducted from October – April; for 2020-21 and 2021-22 surveillance was conducted continuously from October – September. Data for 2022-23 season through October 1, 2022 – February 11, 2023 only.

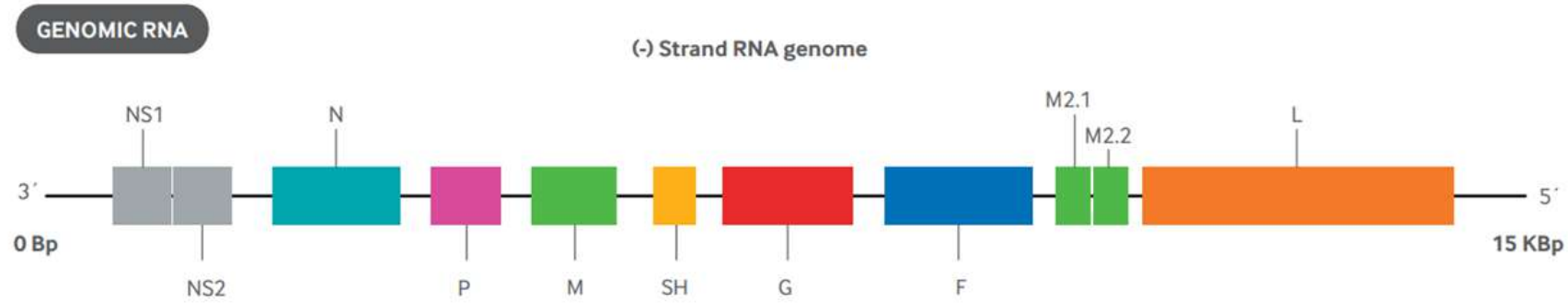


Respiratory Syncytial Virus

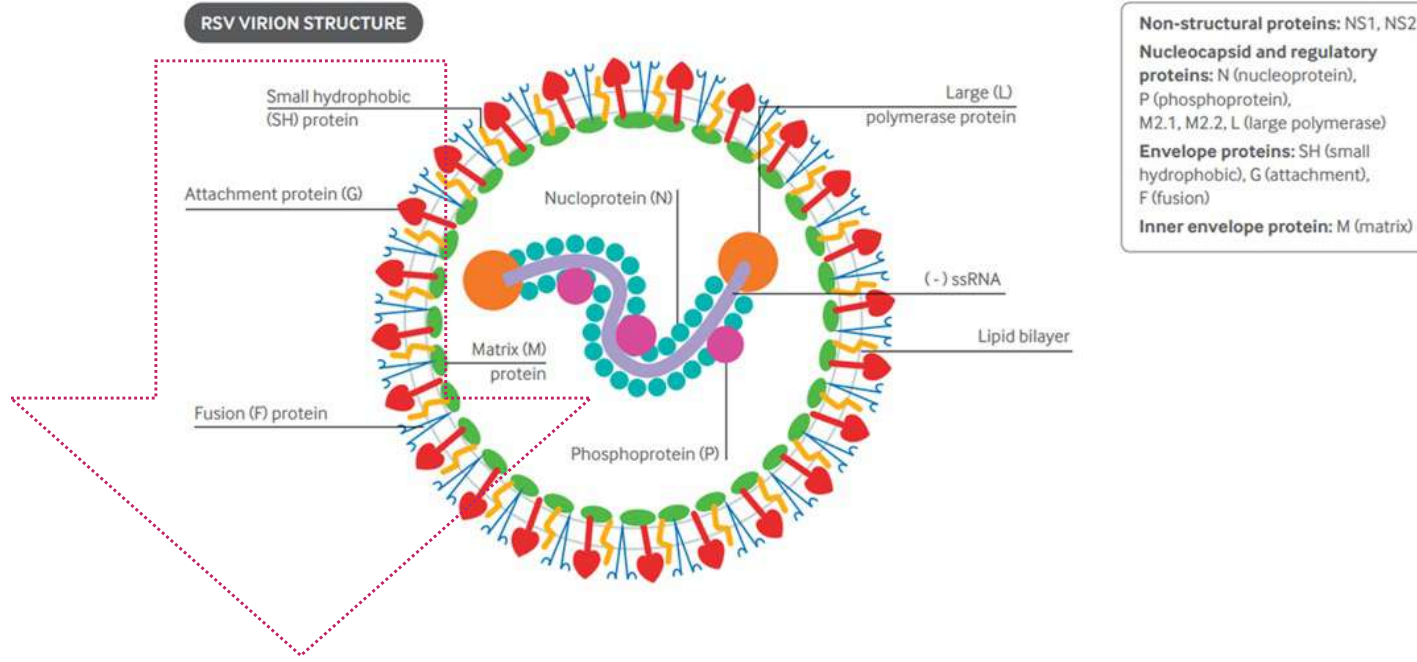
- *Pneumoviridae* ailesi, *Orthopneumovirus* genus*
 - Zarflı RNA virüsü
 - 120-300 nm
 - Segmentsiz, tek sarmallı, negatif polariteli genoma sahip



*2016 yılında tekrar sınıflandırıldı

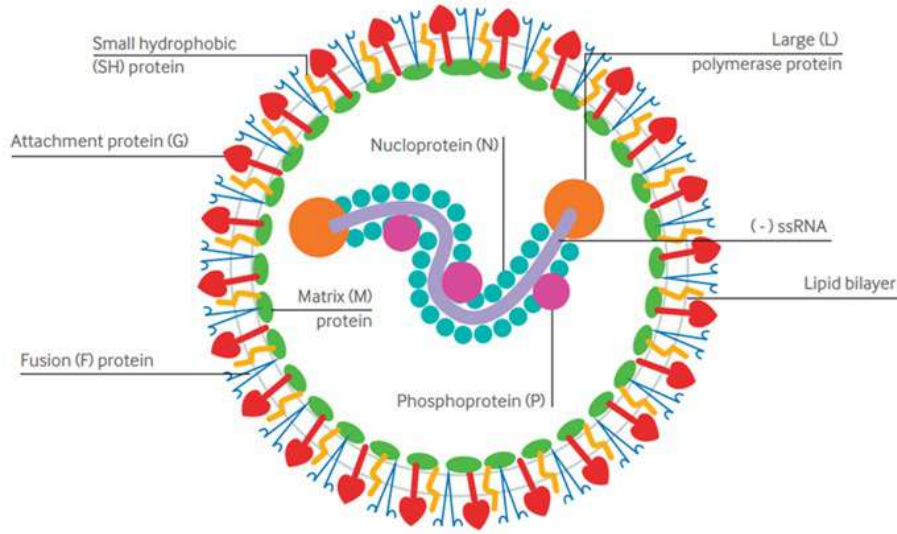


- RSV-RNA 10 mRNA'ya transkribe olan 15.222 nükleotidden oluşur
- Her mRNA (biri hariç) bir majör protein kodlar:
 - İki yapısal olmayan, 9 yapısal protein



- Hidrofobik transmembran yüzey glikoproteinleri; F (füzyon), G (bağlanma), SH (küçük hidrofobik) zarfla ilişkilidir
 - Özellikle G ve F infektivite ve immunité için önemlidir
 - F, nötrölezan antikörlerin odağı oldukları için potansiyel terapötik hedeftir.
 - PreF-postF
 - G, antijenik A ve B gruplarını tanımlar

RSV VIRION STRUCTURE



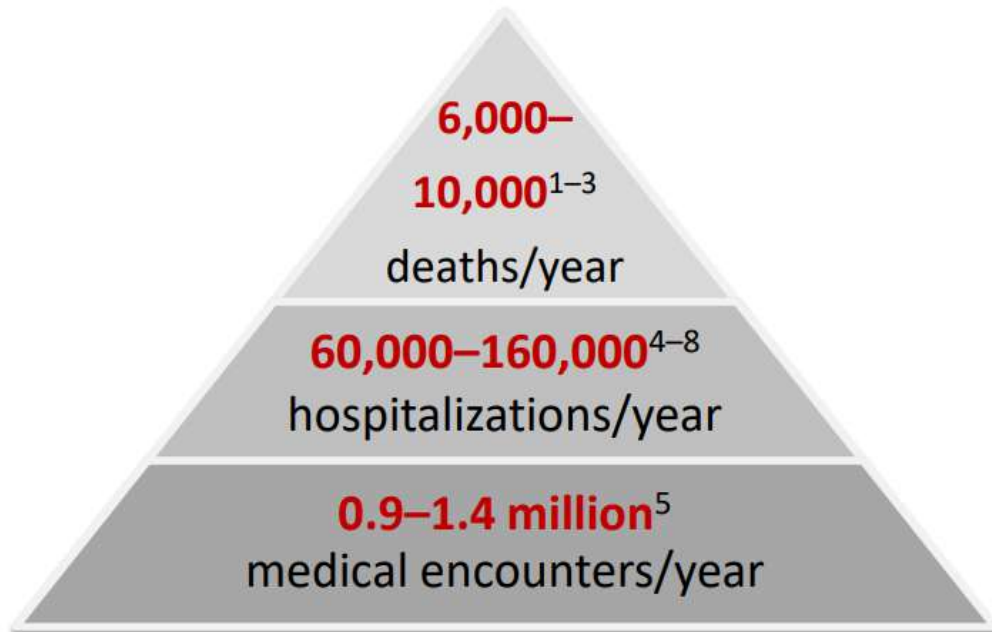
Non-structural proteins: NS1, NS2
Nucleocapsid and regulatory proteins: N (nucleoprotein), P (phosphoprotein), M2.1, M2.2, L (large polymerase)
Envelope proteins: SH (small hydrophobic), G (attachment), F (fusion)
Inner envelope protein: M (matrix)

- M (matriks) proteini zarfın iç yüzünde toplanır, viral morfogenez için önemlidir.
- Nükleokapsid ilişkili proteinler viral transkripsiyon faktörleri olarak işlev görürler:
 - N (nükleoprotein), P (fosfoprotein), L (large polimeraz), M2.1-M2.2
- NS1 ve NS2 yapısal olmayan aksesuar proteinlerdir
 - Apoptozu ve hücrel tip I interferon aktivitesini inhibe eder

- RSV izolatları A ve B olarak iki majör antijenik gruba ayrılır.
 - İki grup arasında nükleotid benzerliği ~ % 80
 - Farklılık G proteininde %50, daha az olarak da MH-2 ve SH proteinlerinde
- A ve B salgınlar sırasında aynı anda dolaşımda olabilir ancak birbirlerine oranları ve alt tipler yıllık olarak değişir.
 - Genellikle A ya da B bir sezonda baskındır.

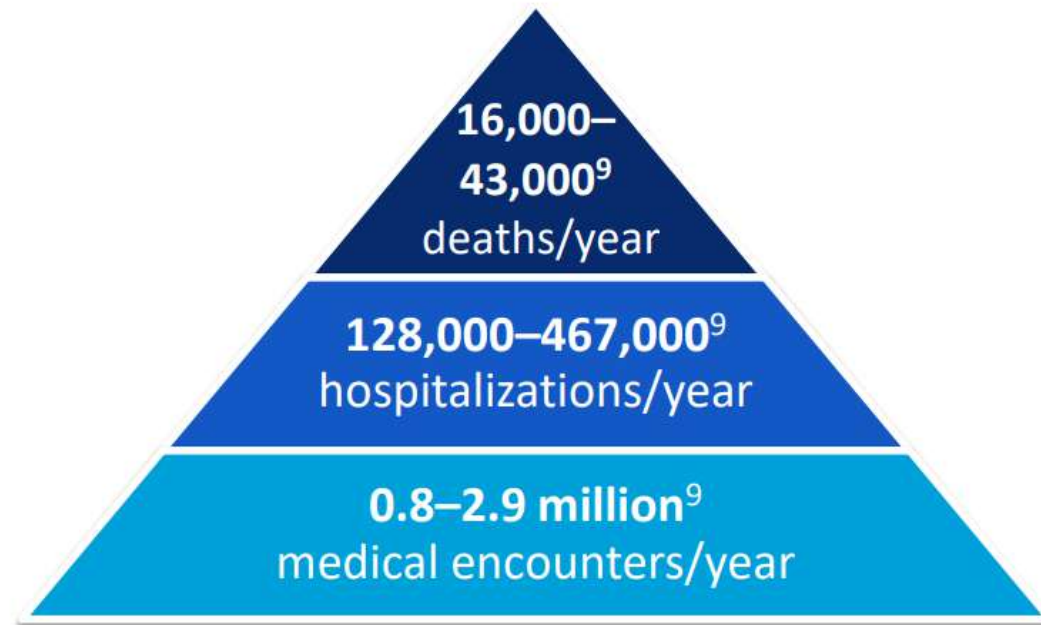


- Özellikle erken çocukluk çağının en önemli alt solunum yolu infeksiyonu etkenlerindedir.
 - Yaşamın ilk yıllarında hemen herkes RSV ile karşılaşır.
- Erişkinde akut solunum yolu infeksiyonlarının önemli etkenlerinden
 - Yaşlı ve immüno-kompromize bireylerde morbidite ve mortalite yüksek
- Shi ve ark. 2015 yılında RSV ilişkili akut solunum yolu infeksiyonu
 - Yaşlılarda 1,5 milyon epizod
 - Hastaneye yatış %14,5
 - Hastanede 14.000 ölüm



RSV

Adults aged ≥ 65 years



Influenza

Adults aged ≥ 65 years

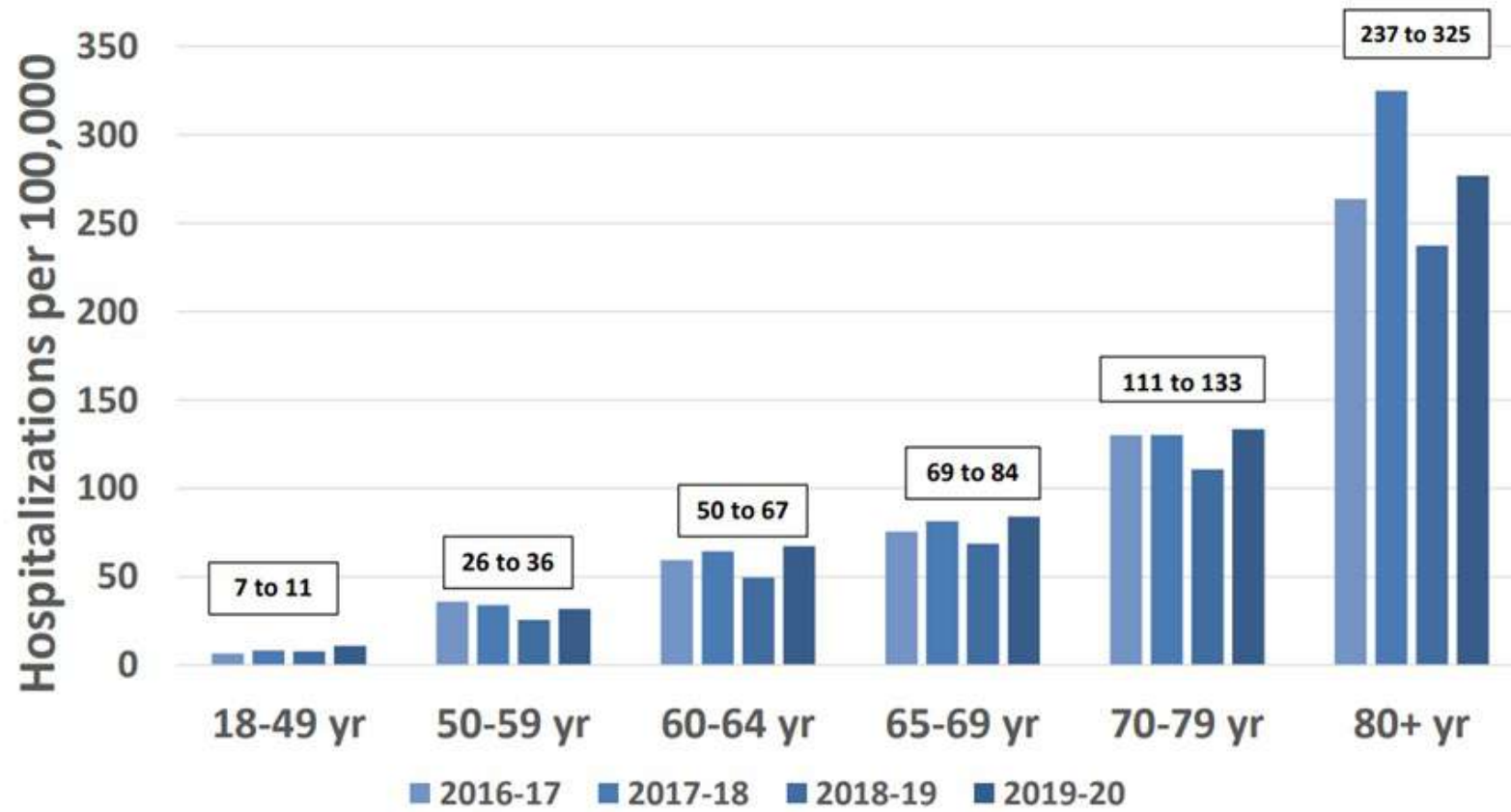
1. Thompson et al, JAMA (2003): <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.179>
2. Matias et al, Influenza Other Respi Viruses (2014): <https://doi.org/10.1111/irv.12258>
3. Hansen et al, JAMA Network Open (2022): <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0527>
4. Widmer et al, JAMA Network Open (2012): <https://doi.org/10.1093/infdis/jis309>

5. McLaughlin et al, Open Forum Infect Dis (2022): <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac300>
6. Zheng et al, Pneumonia (2022): <https://doi.org/10.1186/s41479-022-00098-x>
7. Branche et al, Clinical Infect Dis (2022): <https://doi.org/10.1093/cid/ciab595>
8. CDC RSV-NET data 2016–2020 (unpublished)
9. CDC Influenza Burden 2015–2020: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/past-seasons.html>

- Erişkinlerde pnömoni nedeniyle hastaneye yatanların %10,6' sı; KOAH' ların %11,4'ü ; astımlıların %7,2'si RSV ilişkili
- Solunum yolu infeksiyonları sezonu boyunca konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye başvuruların %5,4'ü RSV'ye atfedildiği tahmin edilmektedir.
- RSV ilişkili pnömoniden ölüm oranları yaşla birlikte artan insidans gösterir.

RSV-NET

RSV-Associated Hospitalization Surveillance Network:
A Respiratory Virus Hospitalization Surveillance Network (RESP-NET) Platform

RSV-NET: unpublished data; <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/overview-methods.html>. Rates are adjusted for the frequency of RSV testing during recent prior seasons and the sensitivity of RSV diagnostic tests, assuming a 95% sensitivity for PCR testing. Other studies indicate that PCR sensitivity may be lower.

Underlying medical conditions among adults ≥ 18 years hospitalized for RSV: RSV-NET 2014-2018

Major underlying condition categories (n=4,970)	N=4,970	%
Cardiovascular disease	2833	57.0
Chronic lung disease	2486	50.0
Diabetes mellitus	1692	34.0
Renal disease	1378	27.7
Immunocompromised condition	1126	22.7
Neurologic disorder	1041	21.0
Chronic metabolic disease (except diabetes)	934	18.8
Liver disease	332	6.7
Blood disorders/ hemoglobinopathy	132	2.7
Other disease or condition	429	8.7

Source: CDC unpublished data.

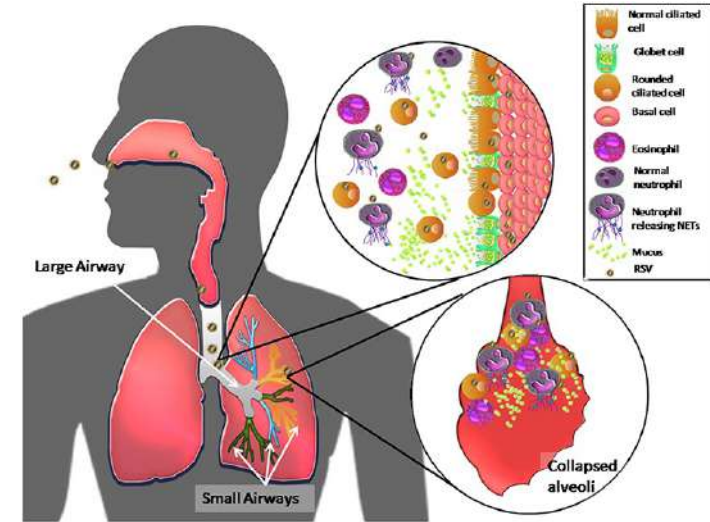
94% of hospitalized adults have underlying medical conditions:

- **46%: 1-2 conditions**
- **48%: ≥ 3 conditions**

Viral pnömoniye ilerleme ve komplikasyonlar için risk faktörleri

- İmmünsüprese hastalar
 - Özellikle HSCT ve AC nakli
- İmmunkompromize hastalar
 - KT alan hastalar, bağ dokusu hastalığı/vaskülit tedavisi için kronik immunsupresif hastalar...
- İleri yaş
- Altta yatan akciğer ve/veya kalp hastalığı
 - Özellikle astım
- Down sendromu
- Bakım evlerinde yaşayan ve kırılgan bireyler
- Yüksek irtifada yaşayan bireyler
- Bazı genetik belirteçler
- Sigara kullanımı

- İnfekte eller ya da büyük aerosollerin göz ve burun mukozasına direkt inokulasyonu ile bulaşır.
- İnfekte sekresyonla kontamine olmuş cisimler de bulaşta önemli
- İnkubasyon süresi: 2-8 gün
- Virus nazofarenks epitelinde replike olur, 1-3 gün içerisinde ASY yayılarak respiratuar epitelde replike olur.
 - RSV sitopatik değildir.



- RSV den korunmaya ve klirens n trolizan antikorlar ve sitotoksik T hücreleri aracılık eder.
- Hem serum IgG hem de mukozal IgA daha sonraki infeksiyonlardan korur.
 - Ancak RSV B bellek hücrelerinden ka ar/baskılar ve erişkinlerde mukozal IgA bellek yanıtının gelişimini suprese eder.
- İnfeksiyondan sonra bir yıl içinde eriŐkinlerin %75' inde antikor titreleri hızla düŐer.
 - Dolayısıyla antikorlar ömür boyu RSV' den koruyamaz ve re-infeksiyonlar geliŐir.

Klinik

- Klinik olarak diđer solunum yolu virüslerinden ayırt edilemez.
- Asemptomatik taşıyıcılık → soğuk algınlığı---akut solunum sıkıntısı
- Erişkinlerde ve yaşlılarda asemptomatik infeksiyon <%5
- Genellikle ÜSYİ belirtileri
 - Nazal konjesyon ve rinore %22-78
 - Bođaz ağrısı %16-64
- Non-spesifik semptomlar (%48-56) değişen şiddette
 - Halsizlik, iştahsızlık, ateş vb.
- ASYİ ilerlerse:
 - Öksürük %85-95, wheezing %33-90, dispne %51-93

- ASYİ:
 - Akut bronşit
 - Pnömoni
 - KOAH akut atak
 - Astım atak...
- Erişkinde koenfeksiyon yaygın
 - Bakteriyel %12,5-23,4
 - Viral %21,8
- Bakteriyel koinfeksiyon ya da süperinfeksiyon erişkinlerde daha şiddetli klinik tabloya ve artmış mortaliteye neden olabilir.

- RSV de influenzaya göre;
 - Nazal konjesyon, prodüktif öksürük, wheezing daha sık görülürken ateş daha az sıklıkta.
 - Hastalık süresi daha uzun.
- Uzamış ve/veya inatçı öksürüğün en sık nedenlerindendir.

COVID-19 vs. RSV vs. Flu

COVID-19	SYMPTOMS.....	RSV	SYMPTOMS	FLU	SYMPTOMS.....
	<ul style="list-style-type: none">• Fever or chills• Cough• Shortness of breath or difficulty breathing• New loss of taste or smell• Sore throat• Congestion or runny nose		<ul style="list-style-type: none">• Runny nose• Coughing• Fever• Appetite decrease• Dehydration		<ul style="list-style-type: none">• Fever or chills• Cough• Sore throat• Runny or stuffy nose• Muscle or body aches• Headaches• Fatigue (tiredness)• Vomiting and diarrhea
	<ul style="list-style-type: none">• Muscle or body aches• Headache• Fatigue• Nausea or vomiting• Diarrhea				

- Hastaneye yatırılan ve RSV ile infekte olan hastalarda, influenza ile infekte olan hastalardan daha sıklıkla altta yatan kronik AC hastalığı olduğu görülmüştür (%35,6 vs %24,1)
- Tüm risk grupları içinde ciddi hastalık ve mortalitesi en yüksek grup HSCT (özellikle ilk 6 ay) ve AC Tx hastaları
- RSV ile infekte HSCT hastalarında ÜSYİ→ASYİ %40-60; ASYİ ilişkili mortalite >%80

ECIL-4 HSCT

- ASYİ ilerleme için risk faktörleri:
 - Lenfopeni $<0.2 \times 10^9 /L$
 - İleri yaş
 - Mismatched/unrelated donör
 - Allojenik HSCT <1 ay
 - Nötropeni $<500/\mu L$
 - Aerosol ribavirin+IVIG almama
- Mortalite için risk faktörleri:
 - Preengraftman
 - Lenfopeni $<0.2 \times 10^9 /L$
 - Allojenik HSCT <1 ay
 - Ciddi bağışıklık yetmezliği
 - İleri yaş (>65 yaş)

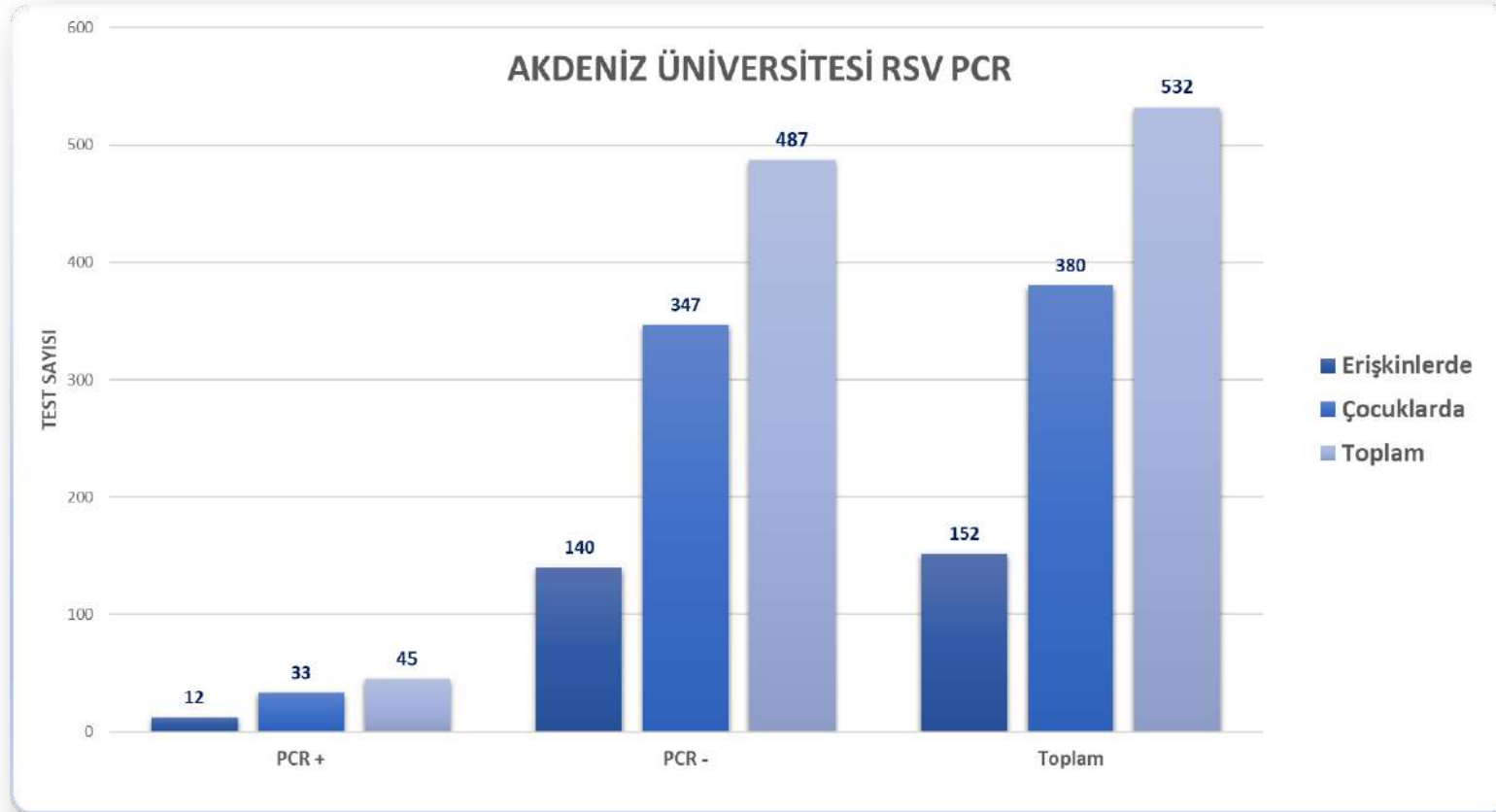
Tani



Test type	Time to results	Advantages	Disadvantages	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Viral culture ^{69 70}	3-5 days	High specificity Detects co-infections Virus can be stored for other diagnostic studies	No longer recommended for primary diagnosis owing to low sensitivity and long turnaround time	56.9-86.5	100
Rapid antigen detection test (RADT) ¹⁶	15-30 min	Can be performed on site Rapid turnaround time Better sensitivity in infants and young children	Lower sensitivity/specificity in adults and older children False negative results possible	11-48	89.5-100; 94.7-99.1
DFA on primary specimen ^{12 71}	30-60 min	Higher sensitivity in infants and children Shorter turnaround time than PCR	Not useful in older children or adults Specimen collection affects sensitivity of assay	23-73.9	96.8-99.6
Rapid molecular test (Cepheid Xpert Flu/RSV) ^{72 73}	1-2 h	Faster than multiplex Higher sensitivity and specificity in older children and adults	Limited to detection of flu and RSV	90.6-97.9	99.4-100
Multiplex molecular ^{69 74-76}	2-8 h	High sensitivity and specificity Low likelihood of false positive or false negatives Multiple respiratory viruses can be detected Detects virus in adults and older children, even though rates of viral shedding are lower than younger children	Expensive compared with DFA Longer turnaround time than DFA May detect virus even after infection has cleared	84.0-100	97.7-100

DFA=direct fluorescent antibody; PCR=polymerase chain reaction.

Tanı



Aralık 22-Mart* 23

Dörtlü/çoklu test

Tedavi

- Erişkinlerde
 - Asıl olan destek tedavi: bronkodilatatör, oksijen, hidrasyon, antipiretikler vb.
 - Ribavirin daha çok HSCT ve AC Tx hastalarında onaysız kullanılmaktadır.
- Çocuklarda
 - FDA ve EMA, RSV ilişkili ASYİ' den korunmada palivizumabı, tedavide ise aerosol ribavirini onaylamıştır.
 - Ribavirinin çocuklardaki onayı iki küçük plasebo kontrollü çalışmaya dayansa da daha sonraki analizler –bu çalışmalardaki metodolojik hataya atıfta bulunarak- aerosol ribavirinin klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tedavi

- Çok sayıda çalışmada ribavirinle erken tedavinin ÜSYİ' nin ASYİ' e ilerlemesini önlemeye yardımcı olduğu bildirilmiştir.
 - Ancak ribavirin ASYİ tedavisi daha az etkili
- Birleştirilmiş analiz (pooled analysis) HSCT alıcılarında aerosol ribavirinle erken tedavinin plaseboya göre daha etkili olduğunu düşündürmektedir
 - Çalışmalar küçük sayılarla sınırlı ve hastalık şiddeti dahil çoklu risk faktörlerini içermemekte

Tedavi

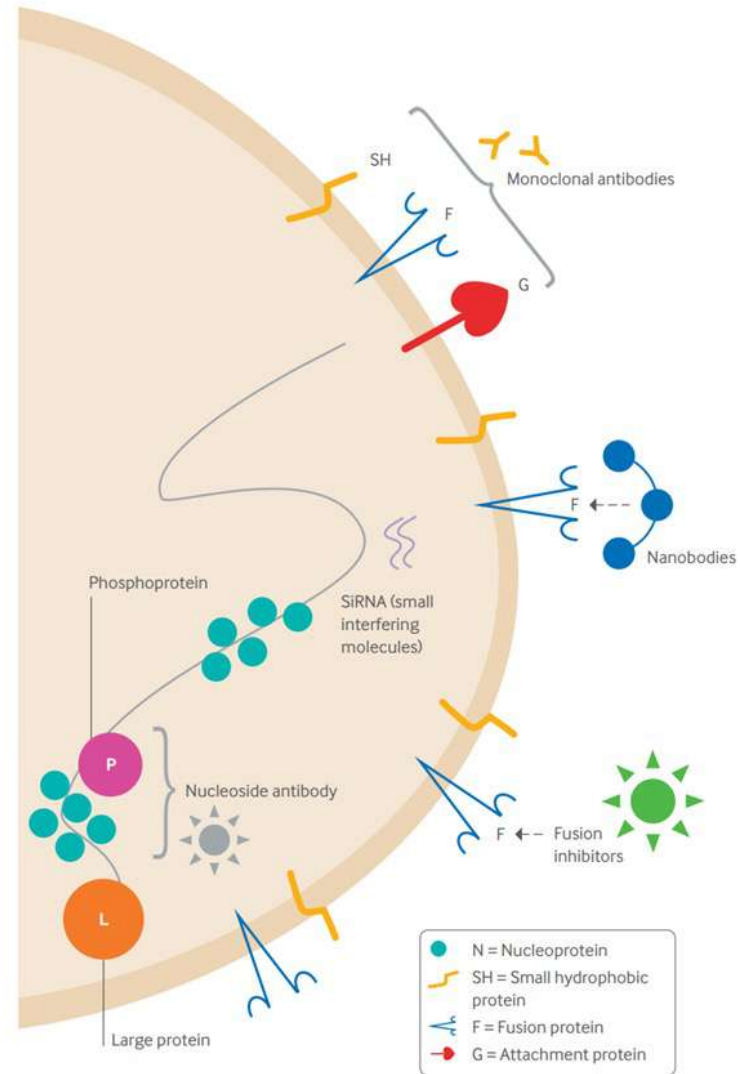
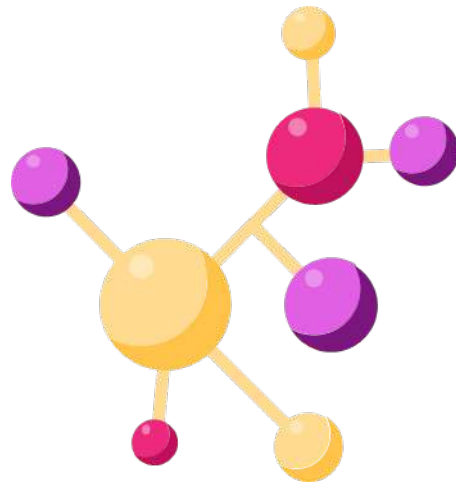
- Aerosol ribavirin çok pahalı, potansiyel toksik etki nedeniyle kullanımını sınırlı.
- Oral ribavirin önerilmez.
 - HSCT ve AC Tx hastalarında bazı merkezler kullanmakta (doz??).
 - Gözlemsel verilere dayanarak -off-label-
 - Oral vs inhaler benzer etkinlikte



- Çalışmalarda aerosol ribavirinle birlikte IVIG, RSV Ig ya da palivizumab (monoklonal antikor) kullanımıyla ASYİ ilerleme ve ölüm en düşük risk.
- Pek çok merkez inhaler/oral ribavirini antikor preparatlarıyla ya da tek başına yüksek riskli hastalarda kullanmakta.
- RSV Ig, palivizumab onay almasından sonra üretimden kalktı.
 - HSCT alıcılarında nakil sonrası iki doz halinde verildiği çalışmalarda etkin bulunmamış

Tedavi

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov



Aşı

• CYPRESS

- Randomize (1:1), çift kör, plasebo-kontrollü faz 2b
- Serotip 26 (Ad26) bazlı, preF proteinli RSV aşısının 65 yaş ve üzeri bireylerde etkinliği, immunojenitesi ve güvenliği
- Dahil edilen 5782 kişi
- Aşı ≥ 65 yaş RSV-ASYİ korunmada etkin ve immunojenik.
 - Ciddi advers olay sıklığı plasebo grubuyla benzer
- Janssen Vaccines & Prevention B.V.





(The **RSV vaccine Efficacy study in Older adults Immunized against RSV disease**)

A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine in Adults

240 study sites in 7 countries

- | | |
|--|--|
|  Argentina |  Netherlands |
|  Canada |  South Africa |
|  Finland |  United States |
|  Japan | |

-  Up to **45,000** participants
Adults **≥ 60 years**
-  **Randomized 1:1** to receive
RSVpreF 120 µg or placebo
-  **Stratified by age group**
60-69 years | 70-79 years | ≥ 80 years
-  **Study Population**
Healthy or with stable chronic conditions
-  **Two Season Study**
Followed RSV season in each country

Safety

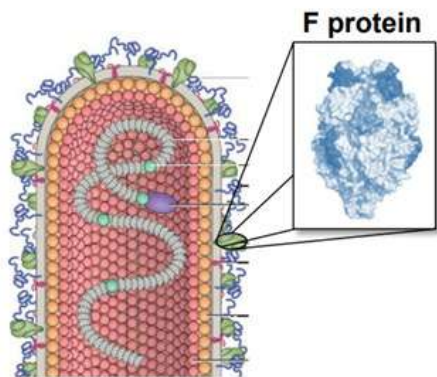
- RSVpreF was safe and well tolerated
- Overall safety profile is favorable

Efficacy

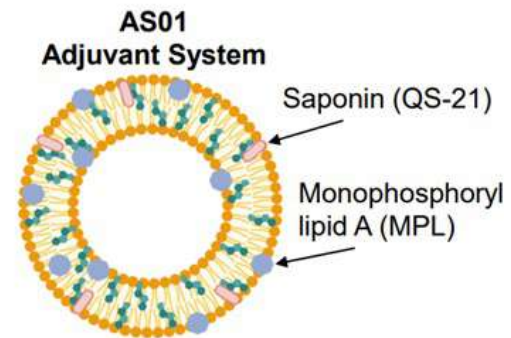
- **The pivotal Phase 3 study provides robust evidence that RSVpreF was**
 - Highly efficacious in reducing RSV-associated LRTI
 - Efficacious in reducing RSV-associated ARI

Benefit Risk

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



RSV OA Vaccine




- 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

82.6%	71.7%	94.1%	93.8%	94.6%
RSV-LRTD (≥ 60 YOA)	ARI (≥ 60 YOA)	Severe RSV-LRTD (≥ 60 YOA)	RSV-LRTD (70-79 YOA)	RSV-LRTD (≥ 1 comorbidity of interest)
- Safety**
 - RSV vaccine is well tolerated with acceptable safety profile
 - RSV vaccine benefits outweigh risks



GSK

Increasing
severity



GSK		Pfizer	
Outcome	Efficacy	Outcome	Efficacy
RSV acute respiratory illness ^a	71.7%	RSV acute respiratory illness ^b	62.1%
RSV lower respiratory tract disease ^c	82.6%	RSV lower respiratory tract illness ≥ 2 symptoms ^d	66.7%
		RSV lower respiratory tract illness ≥ 3 symptoms ^d	85.7%
RSV lower respiratory tract disease with ≥ 2 lower respiratory signs or assessed as ' severe ' by investigator	94.1%		

^a Acute respiratory illness: ≥ 2 respiratory symptoms/signs for ≥ 24 hours OR ≥ 1 respiratory symptom/sign +1 systemic sign for ≥ 24 hours

^b Acute respiratory illness: ≥ 1 respiratory symptom lasting more than 1 day

^c Lower respiratory tract disease: ≥ 2 lower respiratory symptoms/signs for ≥ 24 hours including ≥ 1 lower respiratory sign OR ≥ 3 lower respiratory symptoms for ≥ 24 hours

^d Lower respiratory tract illness: ARI with ≥ 2 or ≥ 3 lower respiratory signs/symptoms

- FDA → 28 Şubat-1 Mart 2023
- Pfizer ve GSK' nın aşılarını değerlendirdi
- Her iki firmanın da RSV aşısının ≥ 60 yaş bireylerde Mayıs 2023'de onay alması bekleniyor



- Çalışmalar ilk yıllarına ait veriler üzerinden değerlendiriliyor,
- Bir RSV sezonu sonrasındaki etkinlik bilinmiyor,
- Her iki çalışmanın da birkaç yıl daha sürmesi bekleniyor,
- RSV'den korumanın belirlenmiş bir immünolojik korelasyonu yoktur,
- Yeniden aşılama ihtiyacı ve zaman aralığı henüz belirlenmedi,
- Erişkin aşılama daha kompleks olacak,
 - Influenza, pnömokok, COVID-19, zona, Td/Tdap, RSV?
- Kombine yapılabilecek aşuların etkinliği ve güvenliği belirlenmeli.
 - Influenza ± COVID-19

İnfeksiyon kontrol

- RSV yakın temas ve infekte bireylerin sekresyonlarından gelen damlacıkla doğrudan ve/veya kontamine olmuş çevredeki eşya ya da yüzeylerle temas sonucu eller yoluyla dolaylı olarak yayılır
- Isı ve pH değişikliklerine dayanıklı değildir. Eter, kloroform, sodyum deoksilat vb. inaktive olurlar.
- Oda sıcaklığında, hasta sekresyonlarında, düz yüzeylerde 3-30 saate kadar; kağıt mendil, kumaş gibi gözenekli yüzeylerde ise bir saatten az yaşar.
 - Ellerde süre değişken ama genellikle <1 saat

PROTECT
YOUR CHILD
from RSV

Avoid close contact with

Cover your coughs
& sneezes

Wash your hands often

Clean & disinfect

Avoid touching your face
with unwashed hands

Stay home when sick



www.cdc.gov/rsv

İnfeksiyon kontrol

- El hijyeni,
- Yıkanmamış ellerin göze vs götürülmemesi, hapşırma/öksürme sırasında kol içi kullanılması,
- Kontamine eşya, oyuncak vb objelerin ve/veya yüzeylerin temizlenmesi,
- Hasta bireylerin evde kalması,
- Hasta olanlarla temastan kaçınılması



Sağlık hizmeti ilişkili

- Hekimler ve sağlık çalışanları self-inokülasyondan, birbirlerini ve hastaları infekte etmekten kaçınmalı
- Hızlı tanı testleri ulaşılabilir olmalı
- Hastalara izolasyon ya da kohort uygulanmalı
- Hasta personelin özellikle risk grubundaki hastalara hizmet vermesinden kaçınılmalı
- Solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren ziyaretçiler kısıtlanmalı

RECOMMENDATION CATEGORY, PROCEDURE	COMMENTS
Category 1-B Recommendations*	
Hand washing	Water with soap or antibacterial agent or waterless antiseptic hand rub
Wearing gloves	Combined with hand washing before and after each glove change; may diminish self-inoculation
Wearing gowns	When direct contact with patient or patient secretions is likely
Wearing masks plus eye protection	Eyes and nose are major sites for inoculation
Housing patient in private room or in a cohort isolated from other patients	Patients with documented infection can be grouped and isolated from other patients; beds should be separated by >0.9 m
Use of dedicated patient care equipment	Equipment, including toys, assigned to specific patients
Sometimes Recommended with Less or No Supporting Evidence	
Staff assigned according to patient's RSV status	Specific staff care only for patients with RSV infection
Visitor restrictions during RSV season	Some qualify by restricting young children only
Screening visitors for illness during RSV season	Visitor assessed by trained personnel or advised by use of an educational patient information list

*From Garner JS. Guidelines for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17:53-80.
From Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis.* 2000;360:588-598.



CONTACT PRECAUTIONS



EVERYONE MUST:



Clean their hands, including before entering and when leaving the room.

PROVIDERS AND STAFF MUST ALSO:



Put on gloves before room entry. Discard gloves before room exit.



Put on gown before room entry. Discard gown before room exit.

Do not wear the same gown and gloves for the care of more than one person.



Use dedicated or disposable equipment. Clean and disinfect reusable equipment before use on another person.



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

Sağlık hizmeti ilişkili

- Standart ve temas önlemleri
 - Infantlar, çocuklar, immunsupresifler
- Hastalık süresince
 - Immunsupresiflerde uzatılabilir



TEŞEKKÜRLER