

2023-2024 Yıllarında Küçük Çocuklarda Solunum Sinsityal Virüsü Hastalığı Yüğü ve Nirsevimab Etkinliğı

Dr. Harun Terin

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Departmanı

Makale tam adı: Respiratory Syncytial Virus Disease Burden and Nirsevimab Effectiveness in Young Children From 2023-2024

Link: doi:10.1001/jamapediatrics.2024.5572

Künye: Genel

Giriş

Solunum Sinsityal Virüsü (RSV), ABD'deki bebekler arasında hastaneye yatışların en yaygın nedenidir ve yılda 50.000-80.000 arasında hastaneye yatışa yol açmaktadır. En yüksek hastaneye yatış oranları, hayatın ilk aylarında görülür ve çoğu RSV ile ilişkili hastaneye yatış, sağlıklı term bebeklerde gerçekleşir. 2023 yılı öncesinde palivizumab, az sayıda yüksek riskli bebek grubunda şiddetli RSV hastalığını önlemek için önerilen tek monoklonal antikor tedavisidir. 2023'te ise, RSV alt solunum yolu hastalıklarından bebekleri korumak için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) Aşı Komitesi tarafından önerilen 2 yeni RSV önleme ürünü bulunmaktadır.

Nirsevimab, RSV F proteinine bağlanarak enfeksiyonu engelleyen uzun etkili bir monoklonal antikor olup, 2023 Ağustos'unda, ilk RSV sezonuna giren veya bu sezonu geçiren 8 aydan küçük tüm bebekler için önerilmiştir. Ayrıca şiddetli RSV hastalığı riski yüksek olan 8-19 ay arası bazı çocuklar için de nirsevimab önerilmiştir.

Eylül 2023'te, Abrysvo adlı bir maternal RSV F protein aşısı (Pfizer), bebeklerde RSV alt solunum yolu hastalıklarını önlemek amacıyla gebeliğin 32-36 haftalarında gebelere mevsimsel olarak uygulanmak üzere önerilmiştir. Hem maternal RSV aşısı hem de bebeklere nirsevimab uygulanması, RSV ile ilişkili alt solunum yolu hastalıklarını önlemek için tavsiye edilmekte olup çoğu bebek için her ikisinin birden yapılması gerekli değildir.

Amaç:

2023-2024 RSV sezonunda 5 yaş altındaki çocuklarda tıbbi müdahale gerektiren RSV ile ilişkili akut solunum yolu hastalığı (ARI) epidemiyolojisi ve hastalık yükünü, 3 pre-pandemik RSV sezonu (2017-2020) ile karşılaştırmak, nirsevimabın tıbbi müdahale gerektiren RSV ile ilişkili ARI'ye karşı etkinliğini tahmin etmek; nirsevimab almış ve almamış bebeklerde dolaşımdaki

RSV'nin bağlanma yeri mutasyonlarını karşılaştırmaktır.

Yöntemler:

Yeni Aşı İzleme Ağı (NVSN), ABD'deki 7 pediatrik akademik tıp merkezinde, solunum yolu virüslerini (RSV dahil) sistematik testlerle izleyen prospektif, popülasyona dayalı akut solunum yolu hastalığı (ARI) izleme çalışmaları yapmaktadır.

Bu merkezler ARI için standart vaka tanımına uyan, poliklinik, acil servis veya acil bakım ortamlarında tıbbi bakım almış veya hastaneye yatmış çocukları kaydetmiştir. Demografik, klinik ve aşı verileri, ebeveyn/vasilerle yapılan görüşmeler, tıbbi kayıt özeti, poliklinik kayıtları ve eyalet aşılama bilgi sistemleri aracılığıyla sistematik olarak toplanmıştır. RSV önleme için aşı durumu, eyalet aşılama bilgi sistemi, elektronik tıbbi kayıtlar (poliklinik ve doğum hastanesi kayıtları dahil) veya olası hasta notlarıyla belirlenmiştir. Bu analizde yer alan çocuklar, 2023-2024 sezonu boyunca (1 Eylül 2023- 30 Nisan 2024) veya 2017-2020 yıllarındaki (sonrası pandemi dönemi olduğu için dahil edilmemiştir) aynı takvim aylarında, tıbbi bakım almış 5 yaş altındaki çocuklardır. Bebekler, 1 Ekim 2023 itibariyle 8 aydan küçük ya da 1 Ekim 2023 sonrasında doğanlar dahil edilmiştir. Bebekler semptom başlangıcından önce 7 günden az süreyle nirsevimab uygulananlar, palivizumab uygulananlar veya doğum sırasında ebeveyne maternal RSV aşısı uygulananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular:

Toplam, tıbbi bakım almış 28.689 çocuk kaydedildi, bunlar arasında 1 Eylül 2023 ile 30 Nisan 2024 tarihleri arasında 9.536 çocuk ve 2017-2020 yılları arasında aynı takvim dönemi boyunca 19.153 çocuk yer aldı. 28.643 çocuğun tıbbi bakım düzeyleri belgelenmiş olup, tüm ortamlarda RSV ile enfekte olma oranı %26 (7504/28.643) ve hastaneye yatan çocuklar arasında %36 (4507/12.684) olarak tespit edilmiştir. Bu çocukların 16.196'sı (%57) erkek, 12.444'ü (%43,4) ise kızdı; medyan (IQR) yaş 15 (6-29) aydı. Nirsevimab, RSV sezonunun başladığını gösteren RSV RT-PCR pozitiflik oranı %3'ü geçtiği tarihten önce veya birkaç hafta sonra her bölgeye sunuldu. Maternal RSV aşısı ise RSV sezonunun başlangıcından sonra 2 bölgede uygulanmaya başlandı. 2023-2024 yılında, ilk RSV sezonlarında olan 2.989 bebekten 402'si (%14) nirsevimab, 16'sı (%1) palivizumab aldı ve 1.737'den 70'i (%4), kayıt sırasında 6 aydan küçük olup, annelerine doğum sırasında maternal RSV aşısı yapılmıştı. İkinci RSV sezonlarına giren çocuklar arasında 2.620 çocuktan 40'ı (%2) nirsevimab almış, 33'ü (%1) palivizumab almıştı.

2023-2024 ve 2017-2020 RSV sezonları arasında, RSV ilişkili akut solunum yolu enfeksiyonu (ARI) nedeniyle hastaneye yatırılan 4.507 çocuğun medyan yaşı 7 aydı (IQR, 2-17 ay). Bu çocukların 2.897'si (%64) 12 aydan küçük, 1.286'sı (%29) 0-2 aylık, 961 çocuk (%21) ise altta yatan tıbbi durumlara sahipti. 2023-2024 sezonunda RSV ile ilişkili hastaneye yatış oranları, 5 yaş altı çocuklar için 1000'de 5,0 (95% CI, 4.6-5.3) olarak tespit edildi ve en yüksek insidans oranları 0-2 aylık çocuklarda (26.6; 95% CI, 23.0-30.2) ve 3-5 aylık çocuklarda (16.2; 95% CI, 13.5-19.0) görüldü.

1 Ekim 2023 itibariyle 8 aydan küçük veya bu tarihten sonra doğmuş olan 2.989 bebekten 1.616'sı (%54) nirsevimab etkinliği analizine dahil edilmiştir. Bu bebekler arasında 875'i hastaneye yatarken, 523'ü acil servis ziyareti yapmış ve 218'i ayakta tedavi merkezine başvurmuştur. Genel olarak 765 vaka hasta arasından 10'u (%1) ve 851 kontrol hasta arasından 126'sı (%15) nirsevimab almıştır. Nirsevimab alımı, yüksek riskli tıbbi durumu olan bebeklerde, olmayanlara kıyasla daha yaygındı (55 yüksek riskli bebekten 22'si [%40], 1561 yüksek riskli olmayan bebekten 114'ü [%7]; $P < 0.001$).

Nirsevimab alındıktan sonra ARI semptomlarının başlama süresi medyan (IQR) 44 (21-73) gündü. Nirsevimab etkinliği, herhangi bir tıbbi olarak gözlemlenen RSV ile ilişkili ARI'ye karşı %89 (95% CI, %79-%94) ve RSV ile ilişkili hastaneye yatışa karşı %93 (95% CI, %82-%97) olarak hesaplandı. Nirsevimab aldıktan sonra 7 gün veya daha fazla sürede semptomlar başlayan 10 RSV vakası olan bebeklerin medyan yaşı 4 aydı (0-6 ay arası), 5'inin altta yatan yüksek riskli tıbbi durumu veya prematürite öyküsü yoktu ve RSV enfeksiyonları nirsevimab alımından ortalama 5.1 hafta sonra (1.1-11 hafta arası) meydana geldi.

Sonuç:

ABD'deki tüm bebekler için RSV önleme ürünlerinin tavsiye edildiği ilk sezonda, ürünlerin sınırlı erişilebilirliği ve peak RSV sezonu sırasında düşük kapsama oranı, önleme ürünlerinin etkisini büyük ölçüde sınırlamıştır. Bununla birlikte, bu analizden elde edilen sonuçlar, ABD'deki bebekler ve küçük çocuklar arasında RSV hastalığının yüksek yükünün devam ettiğini ve gelecekteki sezonlarda artan ve adil bir önleme ürünü kapsamı ile büyük bir halk sağlığı etkisi yaratma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu ürünlerin etkinliğini ve etkisini tam bir RSV sezonu boyunca değerlendirecek ek çalışmalara, pediatrik RSV önleme ürünlerinin daha fazla erişilebilirliği ve kullanım oranı ile RSV'nin epidemiyolojisinin nasıl evrileceğini izlemeye ihtiyaç vardır.

Yorum:

Nirsevimab'ın etkinliğinin tartışıldığı makalede ilk RSV sezonunda aşılamanın küçük bir grupta olmasına kıyasla ikinci RSV sezonunda daha fazla aşılama sayısı önemlidir. Ayrıca her aşı uygulanan bölgede aşı başlangıç zamanı aynı değildir ve bazı bölgelerde RSV sezonu başladıktan sonra aşılama olması ve iki sezonda nirsevimab uygulanan bebek sayısının birbirine yakın olmaması aşı etkinlik sonucunu etkilemiş olabilir. Bununla birlikte COVID-19 pandemisinin 2020'de başlamasından bu yana, ABD'deki RSV enfeksiyonları takip eden ilk 2

yılda erken başladığı ve pandemide gecikmiş RSV maruziyeti olduğu için >2 yaş çocuklarda hastaneye yatışın daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Ülkemizde pandemi döneminde yapılan tek merkezli bir çalışmada beklendiği gibi sosyal mesafe ve kısıtlamalar nedeniyle, akut alt solunum yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere enfeksiyonlarda büyük bir azalma olduğu gösterilmiştir (1). Bir sistematik derlemede, bebeklerde RSV ile ilişkili akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının (LRTI) küresel tahmini insidans oranı, her 1.000 bebekte yılda 94.6 olup, her 1.000 bebekte yılda 15.9 hastaneye yatışa ve %2.2 mortalite oranına yol açmaktadır (2). RSV enfeksiyonunun tedavisi çoğu klinik ortamda genellikle destekleyicidir ve oksijen veya ventilasyon desteği ile beslenme desteği tedavinin temelini oluşturur. RSV enfeksiyonunun tıbbi yönetimi ile ilgili kanıtlar pek umut verici değildir, çünkü bronkodilatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler, nebülize epinefrin, lökotrien inhibitörleri, nebülize hipertonic salin veya göğüs fizyoterapisinin morbidite veya mortaliteyi azaltmada herhangi bir klinik fayda sağladığına dair kanıt bulunmamaktadır (3). Prematüre ve term bebekler arasında yapılan iki çalışmada, RSV sezonundan önce verilen nirsevimab enjeksiyonunun, RSV ile ilişkili enfeksiyon ve hastaneye yatış oranlarını anlamlı şekilde azalttığını gösterilmiştir. Ölüme yol açan yan etkiler ve özel yan etkiler açısından ise anlamlı bir etki gözlemlenmemiştir (4,5). Gerçekten de, nirsevimabın RSV enfeksiyonlarını ve hastaneye yatışları önlemek için kullanımı, umut verici bir potansiyel göstermektedir, ancak maliyet-etkinlik analizlerine dair çalışmalar eksik olduğu önemli bir diğer konudur. Kieffer ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, nirsevimab ile tüm bebeklerin evrensel aşılama yapılmasının 290.174 RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonunu, 24.986 hastaneye yatışı ve 612 milyon USD'lik harcamayı azaltması beklendiği tahmin edilmiştir (6). Bu nedenle, nirsevimabın uygulanabilirliği ve maliyet-etkinliği üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekliliği kaçınılmazdır. On iki aydan küçük 1035 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada nirsevimab tedavisinin, RSV ile ilişkili bronşiolit nedeniyle hastaneye yatışa karşı ayarlanan tahmini etkinliği %83.0 olarak bulunmuştur. Nirsevimab tedavisinin, kritik bakım gerektiren RSV ile ilişkili bronşiolit üzerindeki etkinliği %69.6 ve ventilatör desteği gerektiren RSV ile ilişkili bronşiolit üzerindeki etkinliği ise %67.2 olarak bulunmuştur (7). Nirsevimab'ın tek doz olması kullanım kolaylığı sağlamıştır çünkü RSV ilişkili akut respiratuvar enfeksiyonlardan korunmak için tedavi uyumu önemlidir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada palivizumab reçete edilen iki sezon boyunca, istenen enjeksiyon sayısının %86.7'sine ulaşıldığı görülmüştür (8). Tedavinin etkinliği açısından yapılacak tek dozun uyumu enfeksiyona bağlı hastaneye yatışı önemli ölçüde azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Akcaboy M, Terin H, Senel S. Changes in hospitalization in children during COVID-19 pandemic quarantine in a single center in Turkey. *J Pediatr*. 2021;231:296-297. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.014

2. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. (2022) 399(10340):2047–64. doi: 10.1016/ S0140-6736(22)00478-0
3. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. (2019) 6:204993611986579. doi: 10.1177/2049936119865798
4. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*. (2020) 383(5):415–25. doi: 10.1056/NEJMoa1913556
5. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. (2022) 386(9):837–46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
6. Jeffery R, Navarro T, Lokker C, Haynes RB, Wilczynski NL, Farjou G. How current are leading evidence-based medical textbooks? An analytic survey of four online textbooks. *J Med Internet Res*. (2012) 14(6):e175. doi: 10.2196/ jmir.2105
7. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024;391(2):144-154. doi:10.1056/NEJMoa2314885
8. Sel K, Aypar E, Dönmez YN, et al. Palivizumab compliance in congenital heart disease patients: factors related to compliance and altered lower respiratory tract infection viruses after palivizumab prophylaxis. *Cardiol Young*. 2020;30(6):818-821. doi:10.1017/S1047951120001092
9. Moline HL, Toepfer AP, Tannis A, Weinberg GA, Staat MA, Halasa NB, Boom JA, Klein EJ, Williams JV, Schuster JE, Goldstein L, McKeever ER, Kalman C, Paden C, Atherton L, Aggarwal M, Roychoudhury P, Piedra PA, Sahni LC, Stewart LS, Selvarangan R, Michaels MG, Schlaudecker EP, Szilagyi PG, Englund JA, Clopper BR, Thornburg NJ, Derado G, McMorro ML, Dawood FS; New Vaccine Surveillance Network Collaborators. Respiratory Syncytial Virus Disease Burden and Nirsevimab Effectiveness in Young Children From 2023-2024. *JAMA Pediatr*. 2024 Dec 9:e245572. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.5572. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2024 Dec 23. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.6442. PMID: 39652359; PMCID: PMC11667569.