



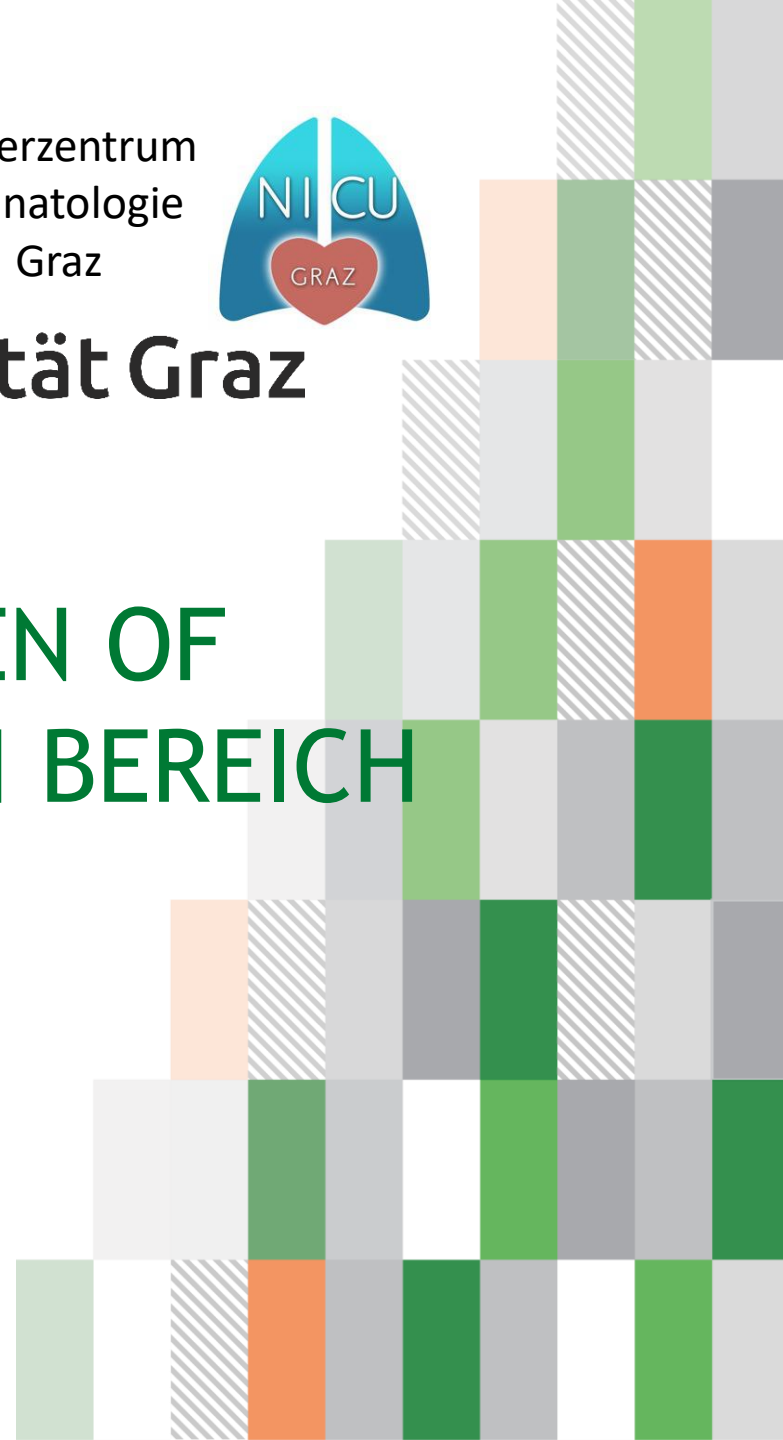
Kinderzentrum
Neonatologie
Graz



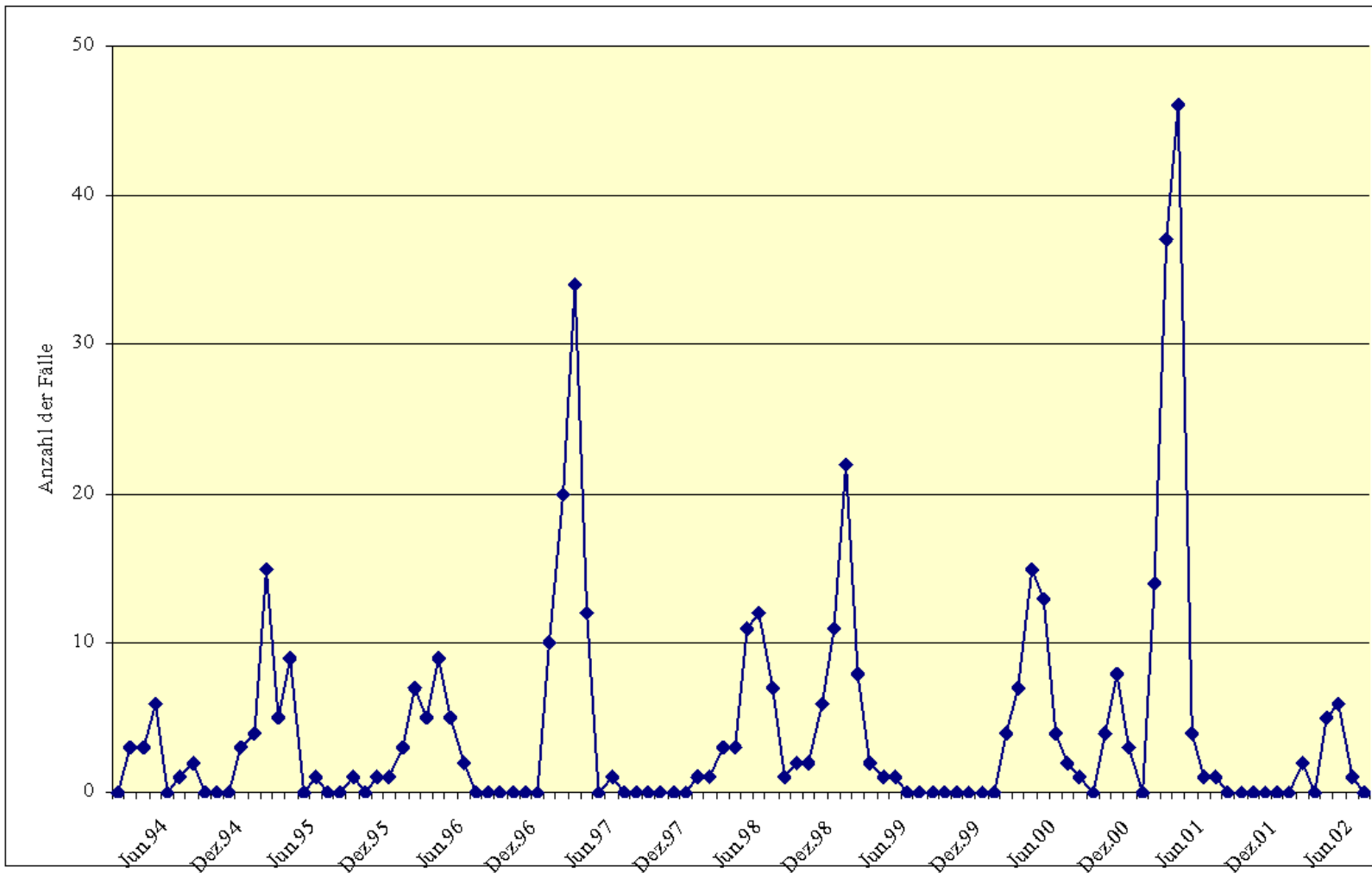
Medizinische Universität Graz

RSV INFEKTION: BURDEN OF DISEASE IM KLINISCHEN BEREICH

Webinar 28.6.2022 Wien



Saisonaler Verlauf der RSV-Infektion bedingten Hospitalisierungen an der Grazer Kinderklinik 1994 - 2002



RSV Hospitalisierungsraten

- ▶ Etwa 1% aller reifen Neugeborenen im 1. Winter
- ▶ ≤28 Wochen mit BPD 4,5% und ohne BPD 4,9%
- ▶ 29-32 Wochen 5,9%
- ▶ 33-36 Wochen s.u.



Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28 weeks gestational age and less in the palivizumab era
Bernhard Resch^{1,2,3}, Beatrix Egger⁴, Stefan Karath-Koller^{5,6}, Berndt Urlesberger⁷

For J Clin Microbiol Infect Dis
DOI: 10.1093/cid/ciw291-6
ORIGINAL ARTICLE

Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis

B. Resch^{1,2}, V.S. Brauninger³, S. Karath-Koller^{4,5}, T. Freidl⁶, B. Urlesberger⁷

Int J Infect Dis 2017

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017

	GA	Number	RSV-H		P-value
Moderate-late preterm infants (1164)	33	566	38 (3.2)	13 (2.3)	0.035 [†]
	34	598		25 (4.2)	0.007 ^{††}
Late preterm infants (1024)	35	579	23 (2.3)	10 (1.7)	0.049 [*]
	36	445		13 (2.9)	
Near term infants (479)	37	215	15 (3.1)	6 (2.8)	0,013 ^{**}
	38	264		9 (3.4)	
Term infants (410)	39	190	4 (1.2)	1 (0.5)	-
	40	220		3 (1.4)	
Post term infants (115)	41	111	4 (3.5)	4 (3.6)	0,027 ^{***}
	42	4		0 (0)	

Respiratory Syncytial Virus Associated Hospitalizations in Infants of 33 to 42 Weeks' Gestation: Does Gestational Age Matter?
Respiratory Syncytial Virus assoziierte Hospitalisierungen bei Kindern mit 33 bis 42 Schwangerschaftswochen: Spielt das Gestationsalter eine Rolle?

— 2019 Klinische Pädiatrie

Authors: Bernhard Resch¹, Charlotte Wörner², Selma Özdemir³, Magdalena Hubner⁴, Claudia Puchner⁵, Berndt Urlesberger⁷

Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age



- ▶ 26% (559) waren RSV infizierte Kinder von 2149 wegen ARI hospitalisierten Kindern (durchschnittlich 5,2 pro 1000 Kinder <24 Monate Alter).
- ▶ Höchste altersspezifische Rate lag bei Kindern im Alter von 1 Monat bei 25,9 pro 1000 Kinder.
- ▶ Säuglinge ≤ 2 Monate (44% der RSV-hospitalisierten Kinder) hatten eine Hospitalisierungsrate von 17,9 pro 1000 Kinder.



RSV allgemein

- ▶ Saisonale Epidemien von Dezember - März
- ▶ Klinik: obere Luftwegsinfekte - Bronchiolitis
- ▶ fehlende Immunität nach primärer und wiederholter Infektion
- ▶ Reinfektionen meist weniger schwerwiegend und eher den oberen Respirationstrakt betreffend (besonders > 2 Jahren)
- ▶ Etwa 50% aller Kinder werden im ersten Winter infiziert
- ▶ 90 - 100% sind nach der zweiten RSV-Saison seropositiv
- ▶ 25 - 40% der Kinder haben eine untere Atemwegsinfektion
- ▶ Etwa 70% der Bronchiolitiden sind RSV bedingt
- ▶ 1(-2)% der Reifgeborenen haben eine RSV-Hospitalisierung im 1. Winter

Epidemiologie

Definition (WHO):

Die Epidemiologie befasst sich mit der Untersuchung der Verteilung von Krankheiten, physiologischen Variablen und sozialen Krankheitsfolgen in menschlichen Bevölkerungsgruppen sowie mit den Faktoren, die diese Verteilung beeinflussen.

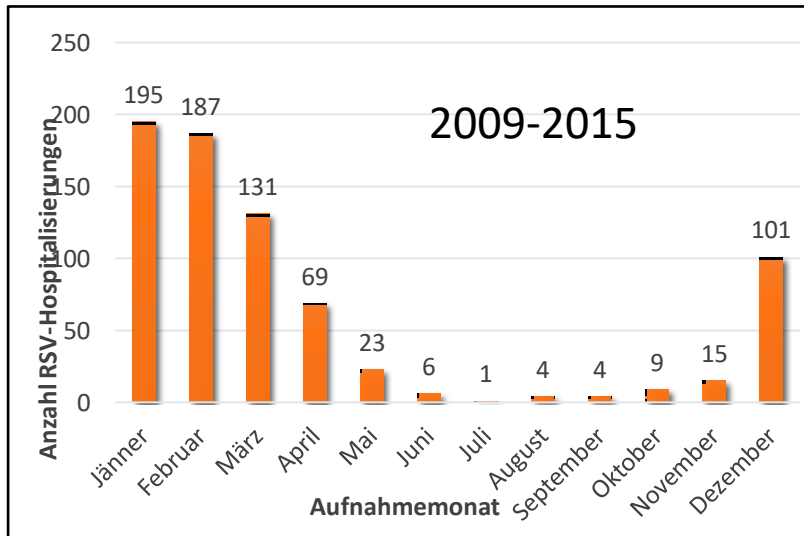
Epidemiologie



Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus–related Hospitalizations and the Influence of Viral Coinfections in Southern Austria in a 7-year Period

Bernhard Resch, MD,*† Claudia Puchas, MD,† Elisabeth Resch, MD,*† and Berndt Urlsberger, MD*

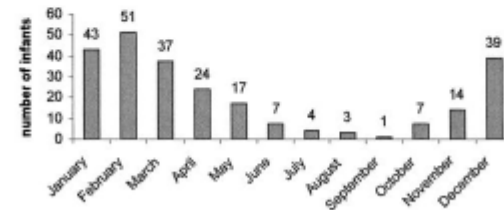
(*Pediatr Infect Dis J* 2020;39:12–16)



- ❖ Deutliche Häufung in den Wintermonaten
- ❖ 92% (683 Fälle) in den Monaten Dezember bis April
- ❖ 51% (382 Fälle) im Jänner und Februar

EPIDEMIOLOGY OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN SOUTHERN AUSTRIA

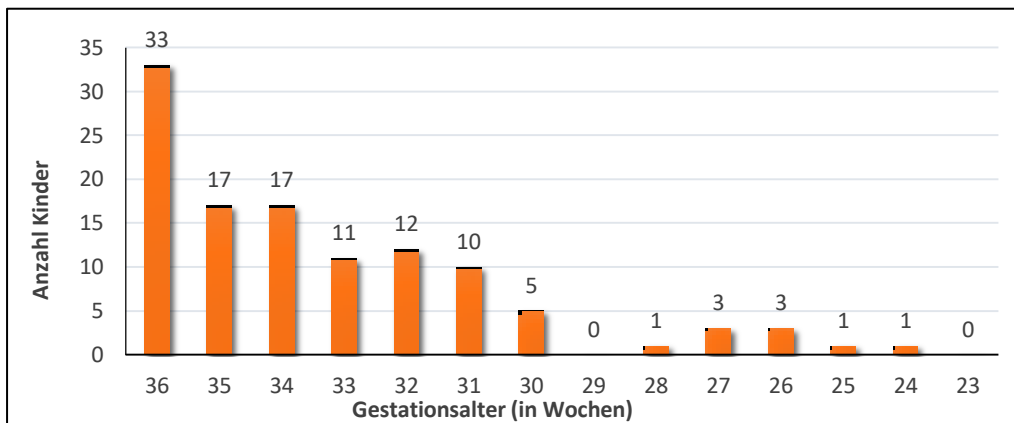
- ▶ Saisonale Verteilung von 245 RSV bedingten Hospitalisierungen 1994 - 1998.
- ▶ Beatmung in 7% (3 CPAP und 14 CMV)
- ▶ Mittlerer Spitalsaufenthalt 11 Tage



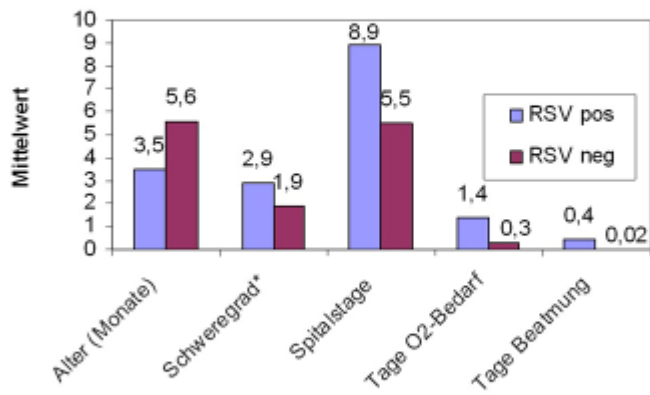
Resch B, Gusenleitner W, Mandl C, Müller W. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:587-8



114 Frühgeborene (15%)



Prospektive Untersuchung der RSV bedingten Hospitalisierung: Vergleich RSV- vs. non-RSV LRTI

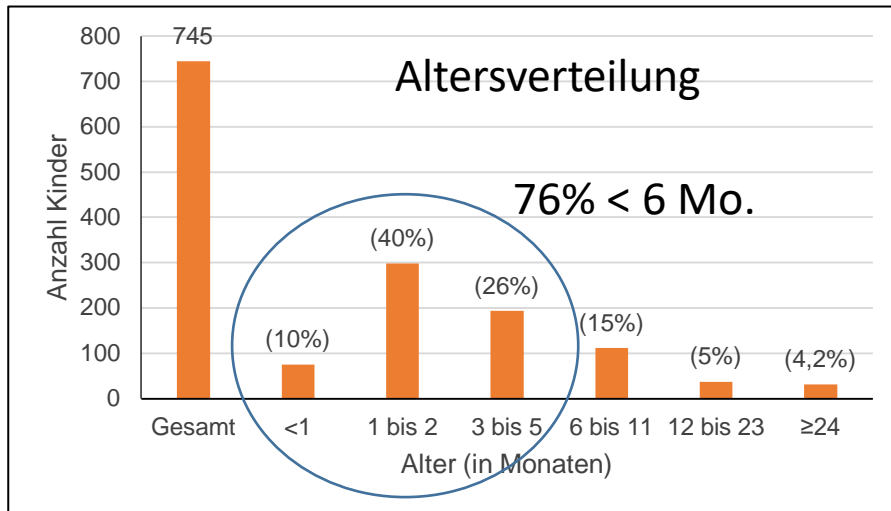


Resch et al Infektion 2002



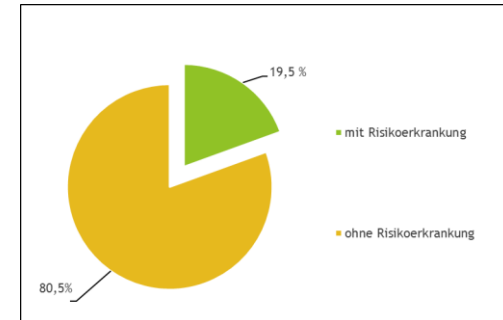
	Ohne Risiko- erkrankung (n=600)
Alter bei Aufnahme (Monate)	4,9 (0,1-97)
LRI-Score ¹	3,2 (1-5)
Dauer der Hospitalisierung	7,1 (2-26)
Sauerstoffbedarf	267 (45)
Dauer des Sauerstoffbedarfs	4,4 (1-14)
PICU-Zuweisung	69 (12)
Dauer des PICU-Aufenthaltes	5,9 (1-23)
Beatmung	33 (5,5)
Beatmungsdauer (Tage) ²	5,8 (1-13)
Antibiotische Therapie	114 (19)
Bronchodilator. Therapie	369 (62)
Therapie mit Steroiden	208 (35)
Tod durch RSV-Infektion	0





❖ Risikoerkrankungen, Komorbiditäten, präexistierende Erkrankungen

❖ 145/745 (19,5%)



❖ größte Gruppe:

Kinder im Alter von 1-2 Monaten

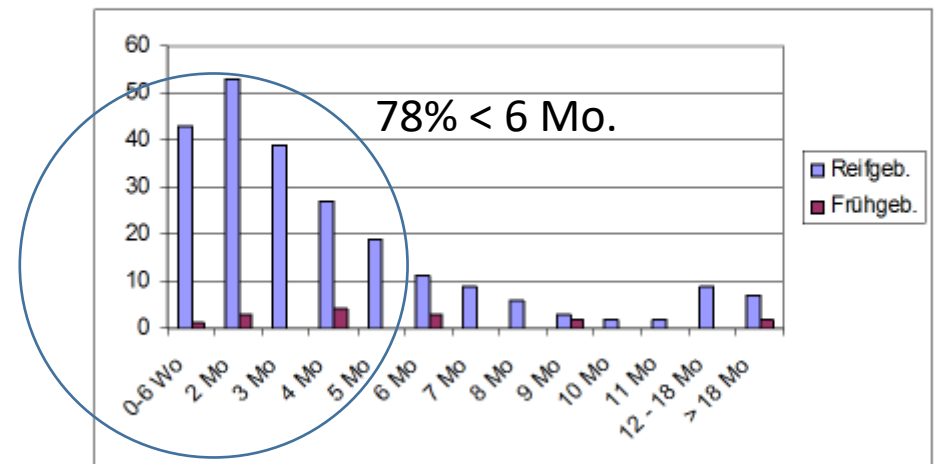
❖ 96% (714 Kinder) <24 Monate

❖ 91% (677 Kinder) <12 Monate

❖ 76% (566 Kinder) <6 Monate

❖ 50% (373 Kinder) <3 Monate

Altersverteilung RSV-Hospitalisierungen 1994-98 (Kinderklinik Graz)



Präexistierende Erkrankungen

- ▶ 406 RSV-positive Kinder einer PICU (1999-2007)
- ▶ 98,5% mechanische Ventilation
- ▶ 35 Todesfälle (median 5.1 Monate alt) - Mortalitätsrate (PICU) 8.6%
- ▶ Spitalmortalitätsrate (2009 Kinder im Studienzeitraum) 1.7%
- ▶ 371 Überlebende (median 2.5 Monate alt)

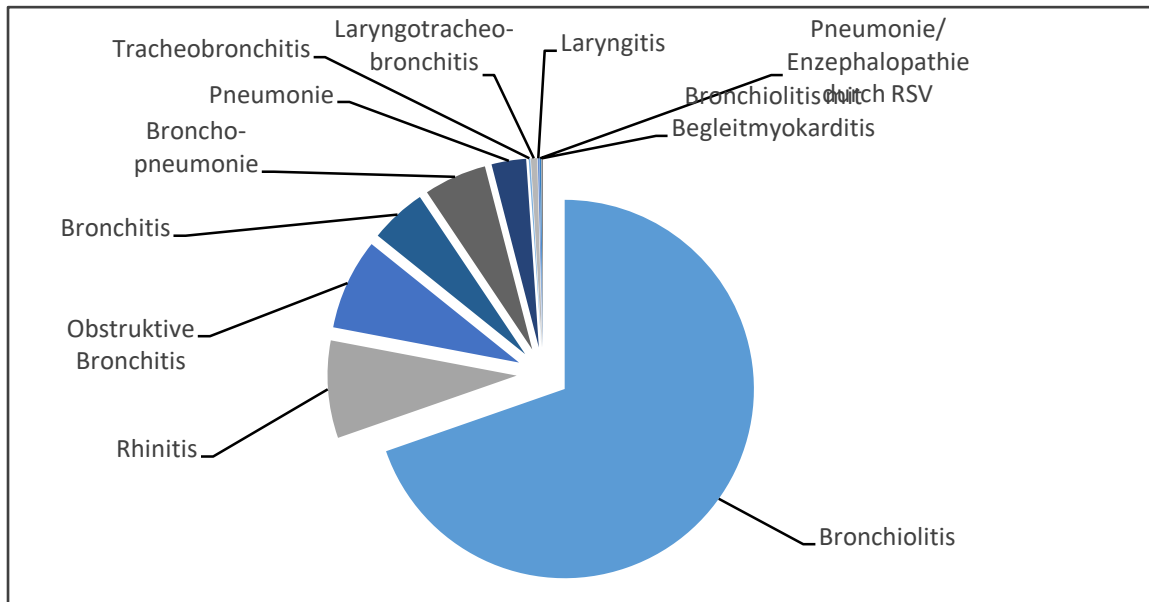
- ▶ Alle Todesfälle hatten präexist. Erkrankungen:
 - ▶ Chromosomenabnormalitäten 29%
 - ▶ CHD 25%
 - ▶ Neuromuskuläre Erkrankungen 15%
 - ▶ Chronische Lungenerkrankung 12%
 - ▶ Fehlbildungen der großen Atemwege 9%
 - ▶ Immundefizienz 9%
 - ▶ 56% dieser Kinder hatten 2 oder mehr Faktoren (RR 4.38)



Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus–related Hospitalizations and the Influence of Viral Coinfections in Southern Austria in a 7-year Period

Bernhard Resch, MD,*† Claudia Puchas, MD,† Elisabeth Resch, MD,*† and Berndt Urlesberger, MD*

(*Pediatr Infect Dis J* 2020;39:12–16)

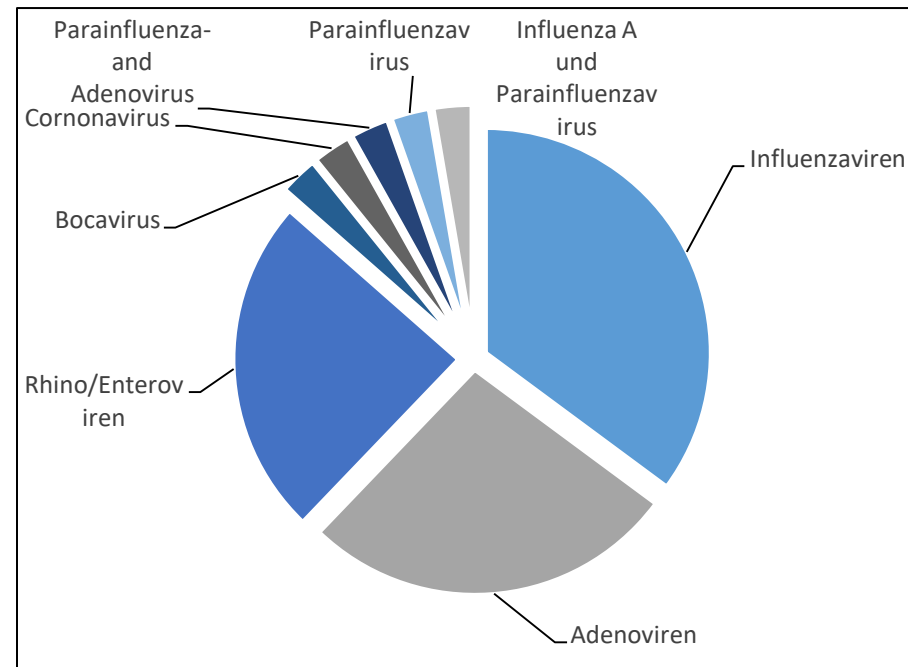


❖ **Bronchiolitis: 519 (70%)**

- ❖ Rhinitis: 62 (8,3%)
- ❖ obstruktive Bronchitis: 58 (7,8%)
- ❖ Bronchitis: 36 (4,8%)
- ❖ Bronchopneumonie: 40 (5,4%)
- ❖ Pneumonie: 22 (3%)
- ❖ Laryngotracheobronchitis: 4 (0,54%)
- ❖ Tracheobronchitis: 1 (0,13%)
- ❖ Laryngitis: 1 (0,13%)
- ❖ Pneumonie mit Enzephalopathie durch RSV: 1 (0,13%)
- ❖ Bronchiolitis mit Begleitmyokarditis: 1 (0,13%)

Ko-Infektionen

- ▶ Bei 58 von 919 Proben (6%) von Kindern <5 Jahren wurden virale Ko-Infektionen identifiziert
 - ▶ 26 influenza virus (45%),
 - ▶ 8 parainfluenza virus,
 - ▶ 11 rhinovirus (19%),
 - ▶ 6 adenovirus,
 - ▶ 5 cytomegalovirus und 4 andere Viren
- ▶ Andere Studien fanden Raten zwischen 10,2 und 15,9 %
- ▶ Rhinovirus am häufigsten gefunden
- ▶ Gemischte Infektionen häufig mit Influenza (in bis zu 20%)



Resch et al. Pediatr Infect Dis J 2020



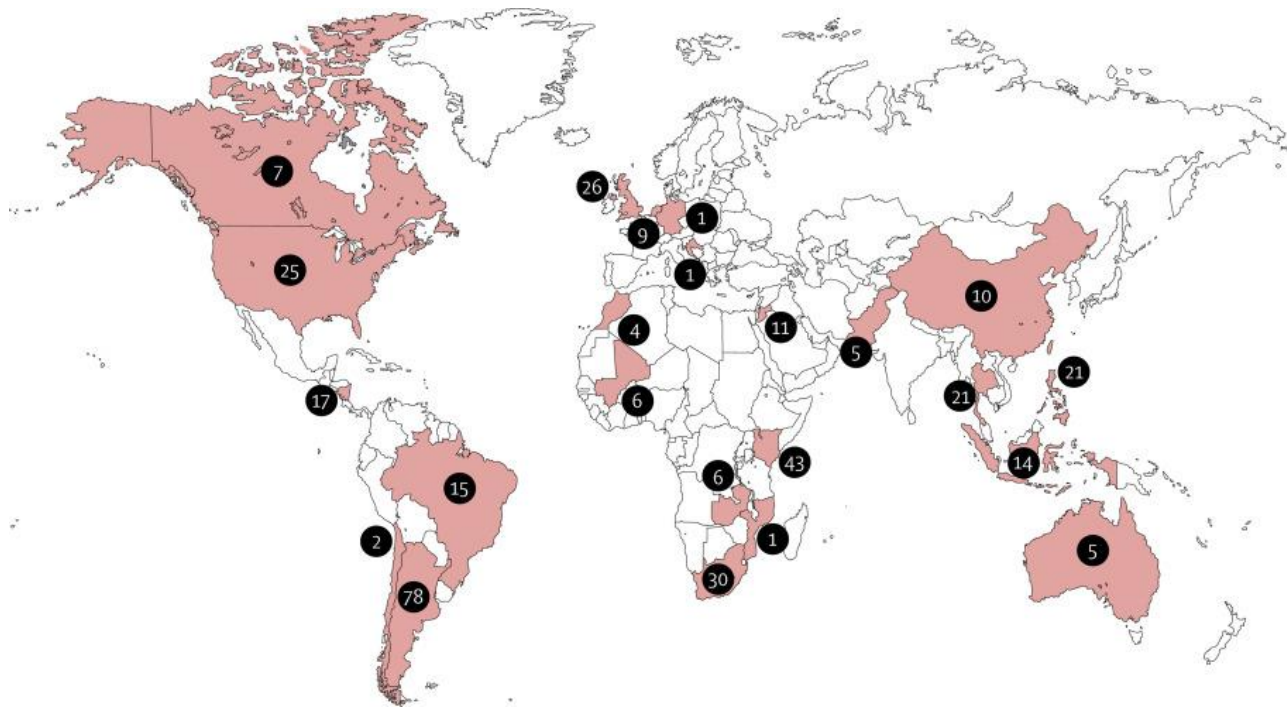
Clinical Characteristics of 745 Infants Hospitalized Due to RSV Infection Between 2009 and 2015

Characteristic

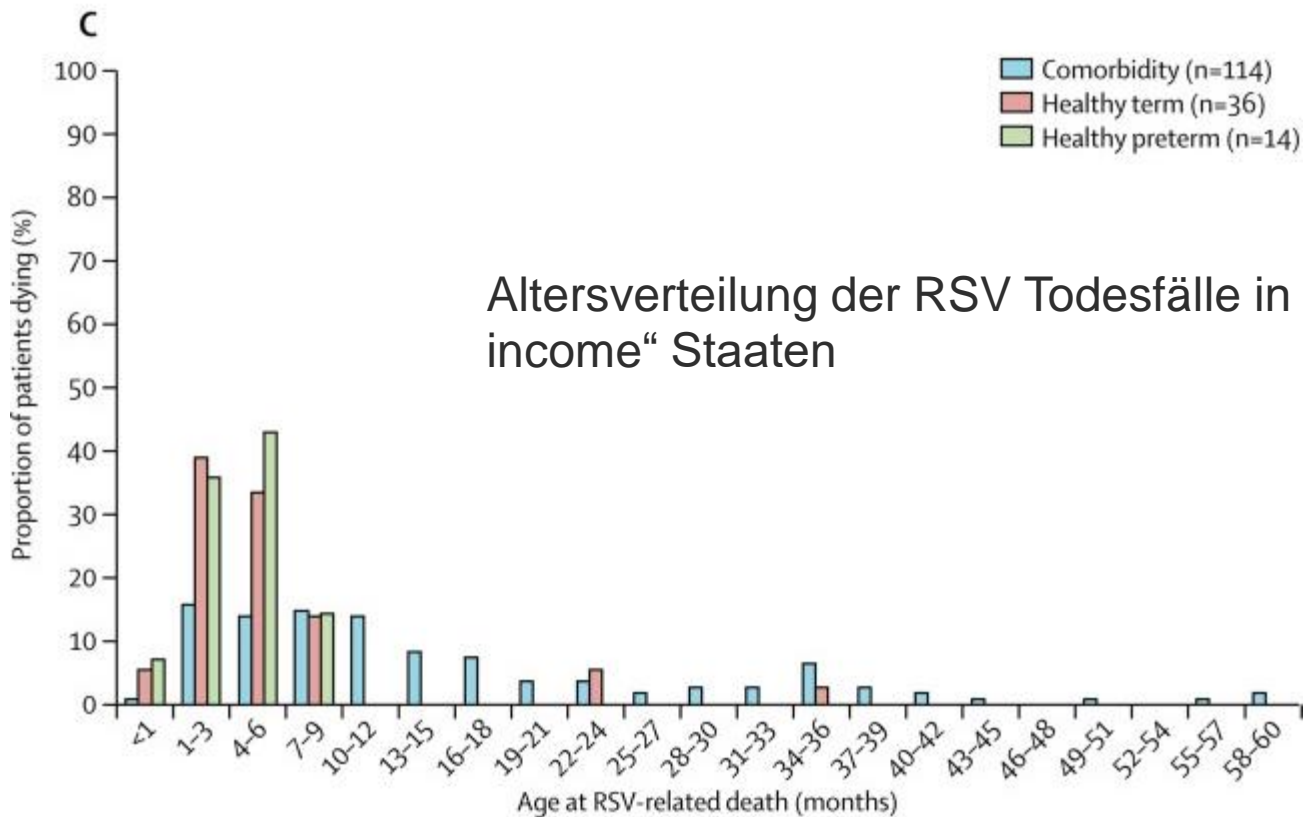
Gender (male:female)	406 (55):339 (45)
Gestational age (wk)	38.5 ± 2.6; 40 (24–42)
Birth weight (g, n = 531)	3089 ± 693; 3220 (600–4680)
Age at admission (mo)	6.7 ± 17; 3 (0.14–241)
LRI score (n = 743)	3.3 ± 1.1; 3 (1–5)
Length of stay (d)	7.8 ± 5.4; 7 (2–100)
Supplemental oxygen	353 (47)
Duration of supplemental oxygen (d)	5.3 ± 5.3; 4 (1–85)
Admission to PICU	120 (16)
Duration at PICU (d)	7.6 ± 7.1; 6 (1–64)
Respiratory support	70 (9.4)
Duration of mechanical ventilation (d)	7.3 ± 6.7; 6 (1–54)
Death caused by RSV	2 (0.27)

Numbers are given as n (%) or mean ± SD; median (minimum–maximum).

Global RSV-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series



Global RSV-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series



Altersverteilung der RSV Todesfälle in “high-income“ Staaten



Mortalität durch RSV

▶ Shi et al. Lancet 2017

- ▶ Schwere [RSV](#) Infektion ist eine der Hauptursachen der globalen Mortalitätsrate bei jungen Kindern; 99% der Todesfälle geschehen in Entwicklungsländern (2015).

▶ Sampalis, J Pediatr 2003:

- ▶ Alle Todesfälle (8.1% versus 1.6%; $P < .001$),
- ▶ und plötzlicher Todesfall (6.1% versus 0.3%; $P < .001$) nach RSV Hospitalisierung in Kanada

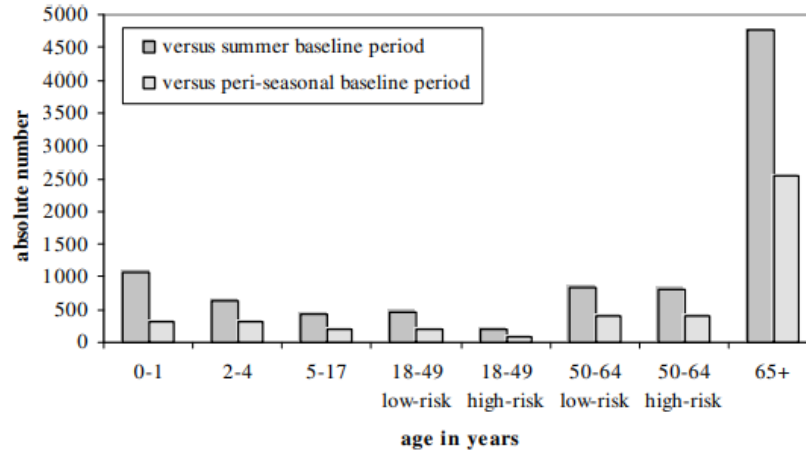


Extending Recommendations for Respiratory Vaccines: Experimental and Non-Experimental studies



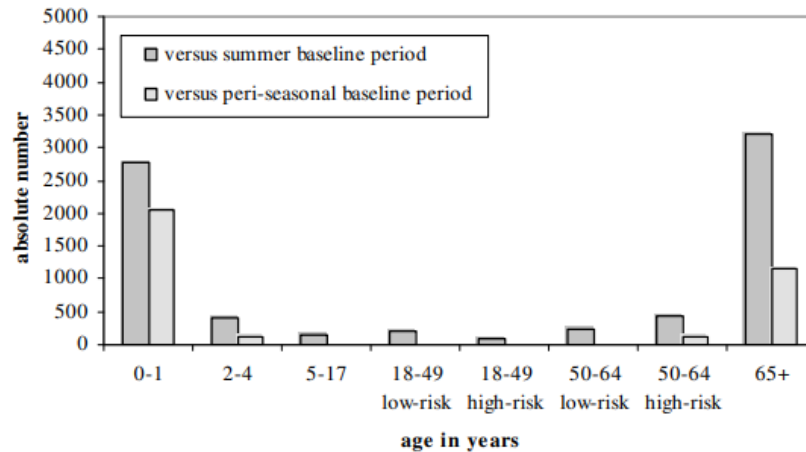
Influenza

Figure 3: Average annual influenza-associated hospitalization burden in the Netherlands



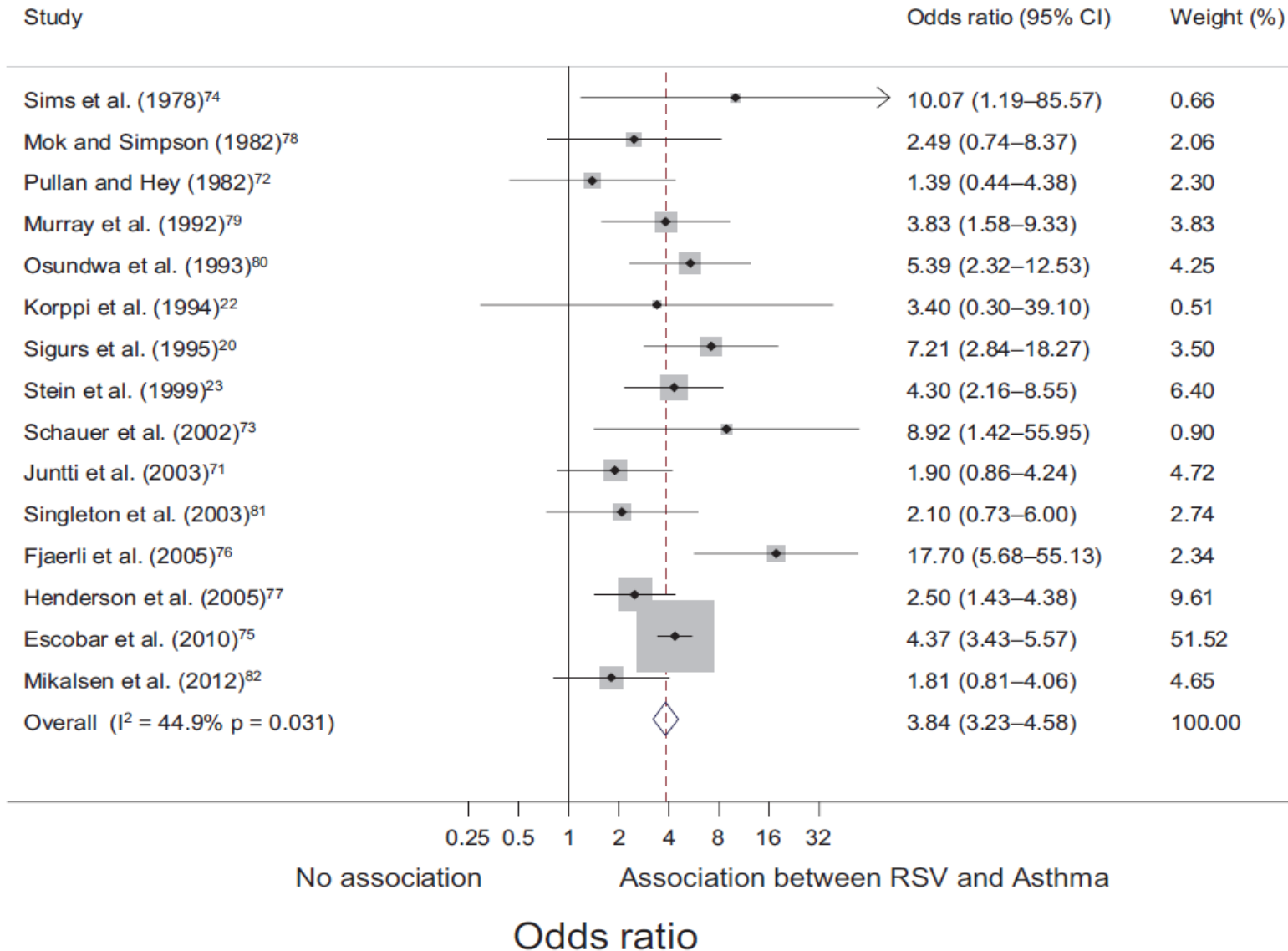
RSV

Figure 4: Average annual RSV-associated hospitalization burden in the Netherlands



Langzeitfolgen nach RSV Infektion

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 32, Number 8, August 2013



ORIGINAL STUDIES
 Association Between Respiratory Syncytial Virus
 Hospitalizations in Infants and Respiratory Sequelae
 Systematic Review and Meta-analysis
 Stéphanie A. Régnier, MSc*† and Jasper Huelb, PhD†

Langzeitfolgen nach RSV

Asthma

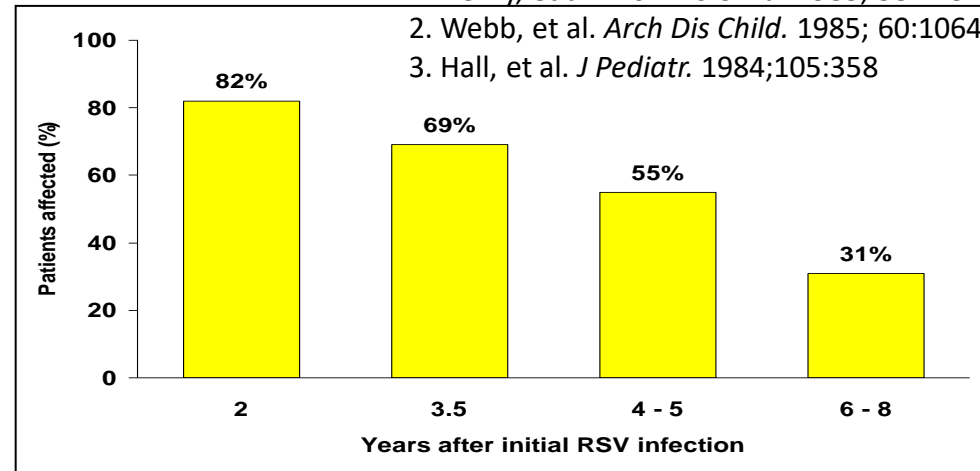
Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life

Nele Sigurs,¹ Fatma Aljassim,^{2,3} Bengt Kjellman,⁴ Paul D Robinson,^{5,6} Fridrik Sigurbergsson,⁷ Ragnar Bjarnason,⁸ Per M Gustafsson^{2,4,9}

In summary, this study shows that severe primary RSV bronchiolitis in the first year of life is frequently followed by allergic asthma persisting into early adulthood. Subjects with RSV with and without current asthma/RW have reduced airway function as measured by spirometry. Ventilation inhomogeneity, a measure of small airway function, is normal in subjects with RSV without current asthma but is linked to current asthma, AHR and ongoing airway inflammation. Our findings suggest that early severe RSV bronchiolitis has lifelong consequences of allergic asthma and airway remodelling.

2010

Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. *Thorax* (2010). doi:10.1136/thx.2009.121582



1. Henry, et al. *Arch Dis Child*. 1983; 58:713
2. Webb, et al. *Arch Dis Child*. 1985; 60:1064
3. Hall, et al. *J Pediatr*. 1984;105:358

Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing

ERIC A. F. SIMOES, MB, BS, DCH, MD, JESSIE R. GROOTHUIS, MD, XAVIER CARBONELL-ESTRANY, MD, PhD, CHRISTIAN H. L. RIEGER, MD, IAN MITCHELL, MA, MB, ChB, LINDA M. FREDRICK, MS, JAN L. L. KMPEN, MD, PhD.

Results The incidences of recurrent wheezing and physician-diagnosed recurrent wheezing were significantly lower in the 191 palivizumab-treated subjects (13% and 8%, respectively) compared with all 230 untreated subjects (26%, $P = .001$ and 16%, $P = .011$, respectively) and with the 154 patients in the subgroup not hospitalized for RSV LRTI (23%, $P = .022$ and 16%, $P = .027$, respectively). The effect of palivizumab treatment remained significant after adjustment for potential confounding variables.

Conclusions Our study suggests that preventing RSV LRTI with palivizumab may reduce subsequent recurrent wheezing in premature infants. (*J Pediatr* 2007;151:34-42)

Diagnose



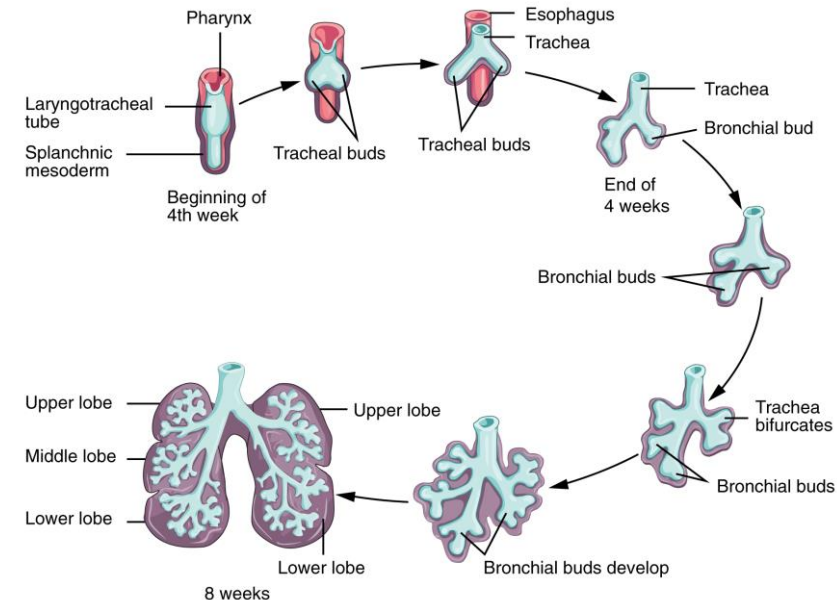
Klinische Zeichen der Atemstörung

Neugeborenes

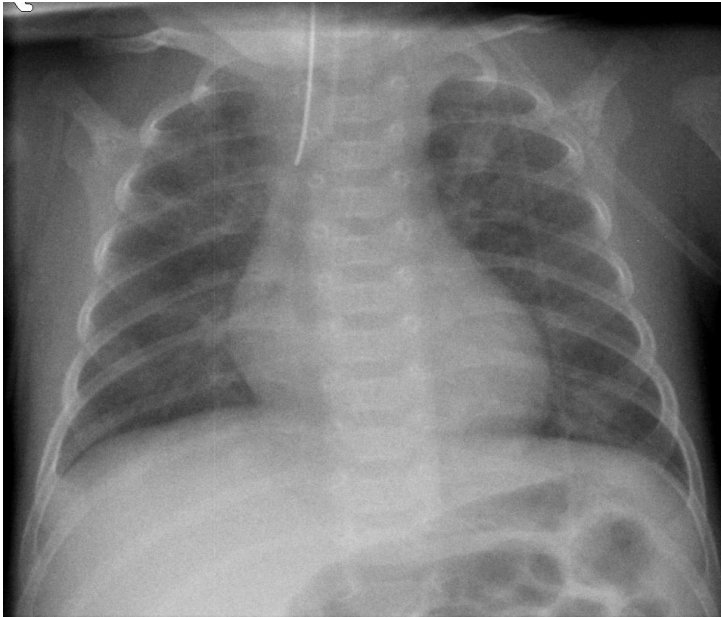
- ▶ Nasenflügeln
- ▶ Stöhnen, Pressen
- ▶ Tachypnoe (>60/min)
- ▶ Einziehungen
subcostal, intercostal, jugulär, sternal
- ▶ Ev. Stridor
- ▶ Apnoen
- ▶ Zyanose

Säugling, Kleinkind

- ▶ Tachypnoe (>50/min.)
- ▶ Grunting
- ▶ Retraktionen

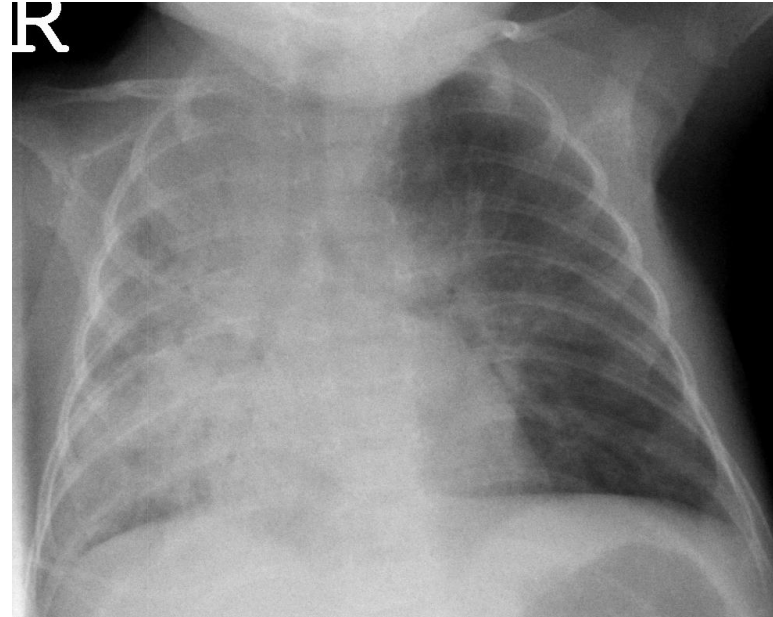


Diagnose



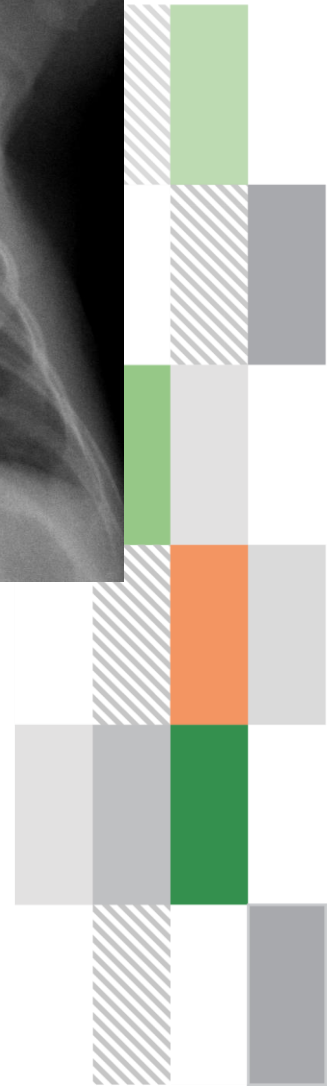
RSV-Bronchiolitis

FG 31 SSW, Zw. 1, chron. Alter 8 Wo.



RSV-Bronchiolitis +
Pneumokokkenpneumonie

FG 31 SSW, Zw. 2, chron. Alter 8 Wo., PVL III



Diagnose

TABLE 1. Inflammatory indices in 31 infants with RSV-positive and 17 infants with RSV-negative bronchiolitis

Differences were not significant despite IT ratio ($P = 0.005$).

	Mean Index	
	RSV-positive bronchiolitis ($n = 31$)	RSV-negative bronchiolitis ($n = 17$)
PCT ($\mu\text{g/l}$)	0.19 (0–0.42)*	0.24 (0–1.15)
IL-6 (ng/l)	4.91 (0–29)	3.53 (0–18)
CRP (mg/l)	8.99 (0–53)	7.94 (0–33)
WBC ($\times 10^9/\text{l}$)	10.6 (5.1–18.2)	11.6 (5.1–22.6)
Lymphocytes (%)	53 (18–88)	50 (21–84)
IT ratio	0.03 (0–0.15)	0 (0)

* Number in parentheses, range.

WBC, white blood cells; IT ratio, Immature to total neutrophils ratio.



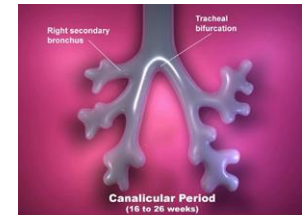
Risikofaktor Frühgeburtlichkeit

- ▶ Kleine, unreife, vorgeschädigte Atemwege
- ▶ Unreifes Immunsystem
- ▶ Inkompletter Transfer mütterl. AK
- ▶ Inadäquate zelluläre Immunität (notwendig für Virus Clearance)

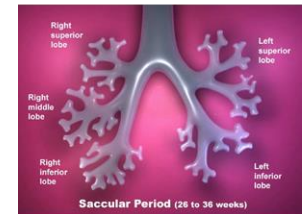


Lung Development at Various Gestational Ages²¹

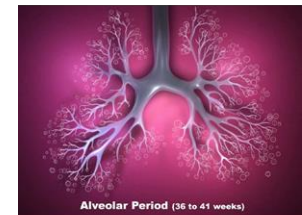
	30 Weeks Gestation	34 Weeks Gestation	Full Term
Lung Volume (mL)	63	93	177
Surface Area (m ²)	1.2	2	4.5
Air Space Wall Thickness (µm)	19.7	16.4	12.2



16 – 26 SSW



26 -36 SSW



36 – 41 SSW

RISK FACTORS

UpToDate 2022

Patients at risk for severe LRTI include:

- ▶ Säuglinge < 6 Monate, Geburt in der 1. Hälfte der RSV Saison, Krabbelstube, ältere Geschwister
- ▶ Zugrundeliegende Lungenerkrankung (BPD, CF)
- ▶ FG < 35 SSW
- ▶ Kinder mit hämodyn. sign. Herzfehler (CHD-congenital heart disease)
- ▶ Tabakrauchexposition
- ▶ Human immunodeficiency virus (HIV)-exponierte Kinder,
- ▶ Down Syndrom
- ▶ Immunkompromitierte Kinder (severe combined immunodeficiency, leukemia, or hematopoietic cell or lung transplant)
- ▶ Kinder < 5 Jahren mit sozialer Belastung (eg, lack of running water in the home, young maternal age)
- ▶ Asthma
- ▶ Erwachsene mit kardiopulm. Erkrankung; Leben in großer Seehöhe > 2500 m, Heiminsassen, chronische Lungenerkrankung oder funktionelle körperliche Einschränkung.

Therapie und Prophylaxe



Therapie der RSV Infektion ist limitiert - Mayo Clinic 2021

Supportive measures

Hospital care

- ▶ If the RSV infection is severe, a hospital stay may be necessary. Treatments at the hospital may include:
 - ▶ Intravenous (IV) fluids
 - ▶ Humidified oxygen
 - ▶ A breathing machine (mechanical ventilation) rare cases
- ▶ An inhaler (bronchodilator) or steroids are not proved to be helpful in treating RSV infection.



Krilow, Expert Review of Anti-infective Therapy, 2014: Update treatment and prevention

- ▶ Behandlung ist rein supportiv
- ▶ Studien zur Wirksamkeit von Bronchodilatoren, Kortikosteroiden und Montelukast ergaben kein schlüssiges Ergebnis mit klinischem Benefit
- ▶ Ribavirin zeigte einen marginalen klinischen Benefit (bei ICU Patienten) und ist obsolet
- ▶ Palivizumab lediglich in der Prophylaxe hilfreich
- ▶ Zukünftige Behandlungen oder Präventionsmaßnahmen:
 - ▶ Motavizumab
 - ▶ antivirale Präparate
 - ▶ anti-inflammatorische Medikamente
 - ▶ Impfung gegen RSV



Neue Therapeutika

▶ ALX-0171

- ▶ Inhaled fusion inhibitor nanobody

▶ ALN-RSV01

- ▶ Inhaled RNA therapeutic (targeting RSV-N)

▶ Rilematovir (INI-53718678)

▶ Presatorvir (GS-5806)

▶ EDP-938

- ▶ Targets RSV-N protein (actually published in the NEJM)



EDP-938: RSV Inhibitor

Adda et al. NEJM 2022

- ▶ Potentieller RSV Inhibitor
- ▶ Dieser Inhibitor interferiert mit einem Protein das dem Virus erlaubt sich zu replizieren
 - ▶ Gemessen wurden die “viral load” (totale Virusmenge die eine Person in sich trägt) und
 - ▶ klinische Symptome (Schleimproduktion) nach Erhalt von entweder EDP-938 oder Placebo.
- ▶ Die Teilnehmer mussten positiv auf RSV getestet sein
- ▶ Ergebnis: Virale Last war geringer und auch die klinischen Symptome weniger in der EDP-938 Gruppe
- ▶ Und das Sicherheitsprofil war vergleichbar zwischen beiden Gruppen



RSV und Palivizumab

- ▶ Paramyxoviridae Familie
- ▶ RSV Typ A und B
- ▶ Oberflächenglykoproteine F (Fusion) und G (attachment)
- ▶ F-Glycoprotein zu 95% ident zwischen beiden Typen
- ▶ Saisonale Infektion kalte Jahreszeit (Okt/Nov - Mar/Apr)
- ▶ Neutralisierende AK bieten Schutz (Cmin 40µg/mL)
- ▶ Palivizumab _ humanisierter monoklonaler AK der an das F-Glykoprotein bindet
- ▶ Wird mtl. 5 x 15mg/kgKG/Gabe Nov. - März gegeben
- ▶ 50 und 100 mg Ampullen Palivizumab (Synagis™) liquid

Expert Consensus on Palivizumab use for Respiratory Syncytial Virus in Developed Countries.



Paediatric Respiratory Reviews
2018, Dec 1, online first



2.615
Impact Factor

► This group recommended palivizumab for:

- preterm infants (<29 and ≤31 weeks gestational age [wGA] and ≤9 and ≤6 months of age, respectively; high-risk 32-35 wGA),
- former preterm children ≤24 months with chronic lung disease/bronchopulmonary dysplasia,
- children ≤24 months with significant congenital heart disease;
- and other high-risk populations, such as children ≤24 months with Down syndrome, pulmonary/neuromuscular disorders, immunocompromised, and cystic fibrosis.
- Up to 5 monthly doses should be administered over the RSV season.
- It is our impression that the adoption of these guidelines would help reduce the burden of RSV.



Österreichische Empfehlungen zur RSV Prophylaxe I

- ▶ FG < 29 SSW über die 1. Saison, bei Entlassung am Ende einer Saison (<9-12 Monate) für die darauffolgende (Ia)
- ▶ FG 29-32 SSW (wenn Alter < 6 Monate) für die 1. Saison (Ia), bei Entl. am Ende einer Saison qualifizieren sie sich nicht mehr für die darauffolgende Saison. Voraussetzung 4 Punkte im Risikoscore. (IIIb)
- ▶ FG 33-35 SSW (wenn Alter < 3 Monate) für die 1. Saison. Voraussetzung 4 Punkte im Risikoscore. Das sind etwa 10-15% der Kohorte von FG 33-35 SSW. (Ia)
- ▶ FG ohne BPD keine Indikation für 2. Saison
- ▶ FG mit BPD (Beatmung oder Sauerstoffbedarf im postmenstruellen Alter von 36 SSW) für die 1. Saison (Ia). Bei therapiepflichtiger BPD im 2. Lebensjahr auch für eine 2. Saison (IIb)

Der österreichische Risikoscore

Frühgeborene von 29+0 - 32+6 SSW

Risikofaktor	Punkte
Chronologisches Alter <6 Monate	2
Neurologische Erkrankung (zerebrale Infarkte, Hydrocephalus, PVL, IVH 3/PVH)	1
Gewicht <1500 Gramm	1
Entlassung während der RSV-Saison (zwischen 1.10. und 31.3.)	1
Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5
Besuch einer Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Enge Wohnverhältnisse und niedriger sozioökonomischer Status	0,5
Summe

Frühgeborene von 33+0 - 35+6 SSW

Risikofaktor	Punkte
Chronologisches Alter <3 Monate	1
Neurologische Erkrankung (zerebrale Infarkte, Hydrocephalus, PVL, IVH 3/PVH)	1
Gewicht <10. Perzentile	1
Entlassung während der RSV-Saison (zwischen 1.10. und 31.3.)	1
Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5
Besuch einer Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung	0,5
Enge Wohnverhältnisse und niedriger sozioökonomischer Status	0,5
Summe

Österreichische Empfehlungen zur RSV Prophylaxe II

- ▶ Alle hämodynamisch signifikanten CHD < 12 Monaten für die 1. Saison (Ia).
- ▶ Einzelfalldiskussion für partiell korr. CHD oder Herztransplant. 2. Lj. für Prophylaxe über 2. Saison. (IIb)
- ▶ Pulmonologische Indikationen (CF, PCD, ILD, CDH) jeweils 1. Saison (IIIb, IV)
- ▶ Immundefekte (SCID, AIDS) und schwere Immunsuppression (Transplantationen in frühester Kindheit, Myelosuppression) über 1. Saison (IIIb,IV)
- ▶ NME 1. Saison (IIIb, IV).

Pharmaökonomie Palivizumab



Resch B. et al, Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 4, 2008

- ▶ **Cost-Effectiveness of Palivizumab Against RSV-Infection in High-Risk Children in Austria**

Nuijten Mark J.C. et al, Pharmacoeconomics 2007; 25(1): 55-71

- ▶ **Cost Effectiveness of Palivizumab for RSV Prophylaxis in High-Risk Children - A UK Analysis**

Resch B, Sommer C, Nuijten MJ, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, Mueller WD.

- ▶ **Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):e1-8**

- ▶ **Palivizumab ist kosteneffektiv, ausgedrückt in \$ /QALY**

Treatment/ medical intervention	Costs per QALY/LYG*
Livastatin (hyperlipidemia)	4,700 – 2.024,800
Beta-blocker (myocardial infarction)	20,200
Captopril (hypertension)	28,400 - 111,600
Pneumococcal vaccination	35,390 – 338,400
Varicella vaccine	28,100
Palivizumab in preterm infants	22,713 – 1.855,000
Palivizumab in BPD	31,408 – 34,090
Palivizumab in CHD	4,559 – 114,337

* US \$ responding to the publication year

Der „cut-off value“ für ein QALY war immer \$ 50.000 bzw. was die Gesellschaft dafür bereit war auszugeben

Resch. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2008; 8 (6):529-538



Compliance und Adherence

Etwa die **Hälfte aller Rehospitalisierungen erfolgt im Intervall zwischen 1. und 2. Injektion!**

Results from The Palivizumab Outcomes Registry (2000-2001), Parnes et al., Pediatric Pulmonology 2003;35:484-9

Serumspiegelkonzentrationen (**Cmin \geq 40 $\mu\text{g/ml}$**):

Nach 1. Inj. (Intervall 28-30 d):	29 - 68 % < Cmin
Nach 2. Inj.:	0 - 14 % < Cmin
Nach 3. Inj.:	0 - 9 % < Cmin
Nach 4. Inj.:	0 - 4 % < Cmin
Nach 5. Inj.:	0 - 5 % < Cmin

Daten aus 3 Studien (≤ 35 SSW u/o BPD), Pediatric Drugs 2004; 6:177-97



Prophylaxe

- ▶ Elternaufklärung
- ▶ Expositionsvermeidung
- ▶ Händedesinfektion
- ▶ **Palivizumab** 15 mg/kgKG i.m.
monatl. über die RSV-Saison



Neue monoklonale AK mit langer Halbwertszeit

► MEDI 8897 - Nirsevimab



Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants N Engl J Med 2020;383:415-25

Monoklonaler Antikörper mit langer HWZ; 1x Gabe für den ersten Winter

- ▶ November 2016 - November 2017; 1453 Kinder 2:1 randomisiert
- ▶ Nirsevimab (969) oder Placebo (484) at the start of the RSV season.
- ▶ FG 29+0 - 34+6 unter einem Jahr vor der 1. RSV Saison
- ▶ 50 mg Nirsevimab oder NaCL 0,9%
- ▶ END POINTS
- ▶ Primary: RSV-LRTI (inpatient or outpatient) bis 150 Tage nach Injektion (i.m.)
- ▶ Secondary: RSV Hospitalisierung; LRTI of any cause und all respiratory hospitalization



	Nirsevimab	Placebo	Risikoreduktion (%) = CI95%	p-value
medically attended RSV-LRTI	2.6%	9.5%	70.1% (52.3 - 81.2)	<0.001
RSV LRTI hospitalization	0.8%	4.1%	78.4% (51.9 - 90.3)	<0.001

Medley Study - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children



- ▶ Letter to the Editor: “Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity” N Engl J Med 2022; 386:892-894
- ▶ 7 RSV Infektionen:
 - ▶ 4 of 616 infants [0.6%] receiving nirsevimab and 3 of 309 infants [1.0%] receiving palivizumab



TREATMENT GROUPS AND REGIMENS

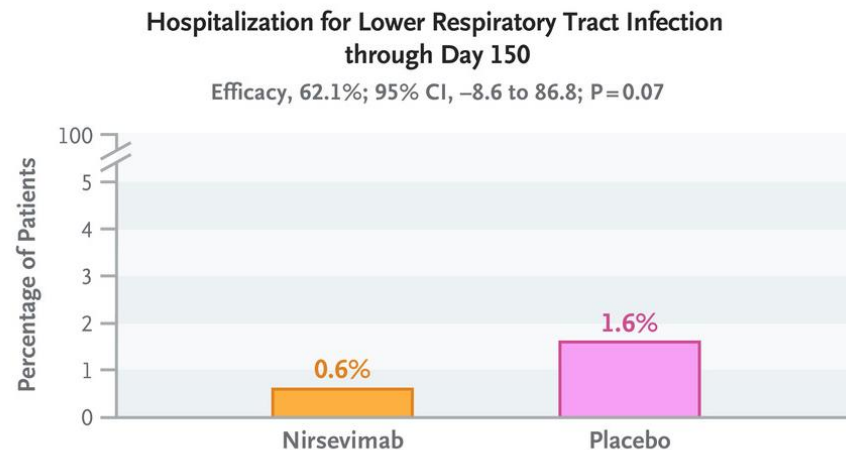
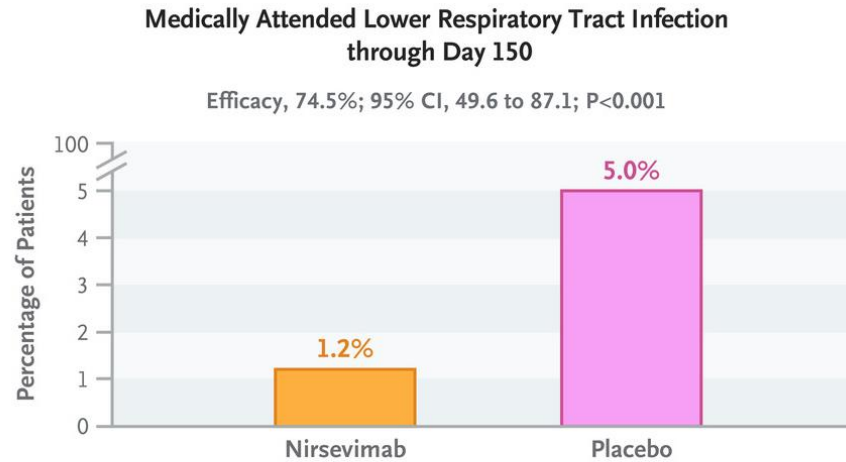
Subjects will be randomly assigned to receive study drug as described in the Study Design section and presented below:

Cohort	Season 1			Season 2		
≤ 35 Wochen Preterm (N = 750)	MEDI8897 (N = 500)	Dose 1	50 mg (if < 5 kg) or 100 mg (if ≥ 5 kg) IM	Not applicable		
		Doses 2, 3, 4, 5	Placebo IM			
	Palivizumab (N = 250)	Doses 1, 2, 3, 4, 5	15 mg/kg IM			
CLD/CHD (N = 750)	MEDI8897 (N = 500)	Dose 1	50 mg (if < 5 kg) or 100 mg (if ≥ 5 kg) IM	MEDI8897 (N = 500)	Dose 1	200 mg IM
		Doses 2, 3, 4, 5	Placebo IM		Doses 2, 3, 4, 5	Placebo IM
	Palivizumab (N = 250)	Doses 1, 2, 3, 4, 5	15 mg/kg IM	MEDI8897 (N = 125)	Dose 1	200 mg IM
				Palivizumab (N = 125)	Doses 2, 3, 4, 5	Placebo IM
					Doses 1, 2, 3, 4, 5	15 mg/kg IM



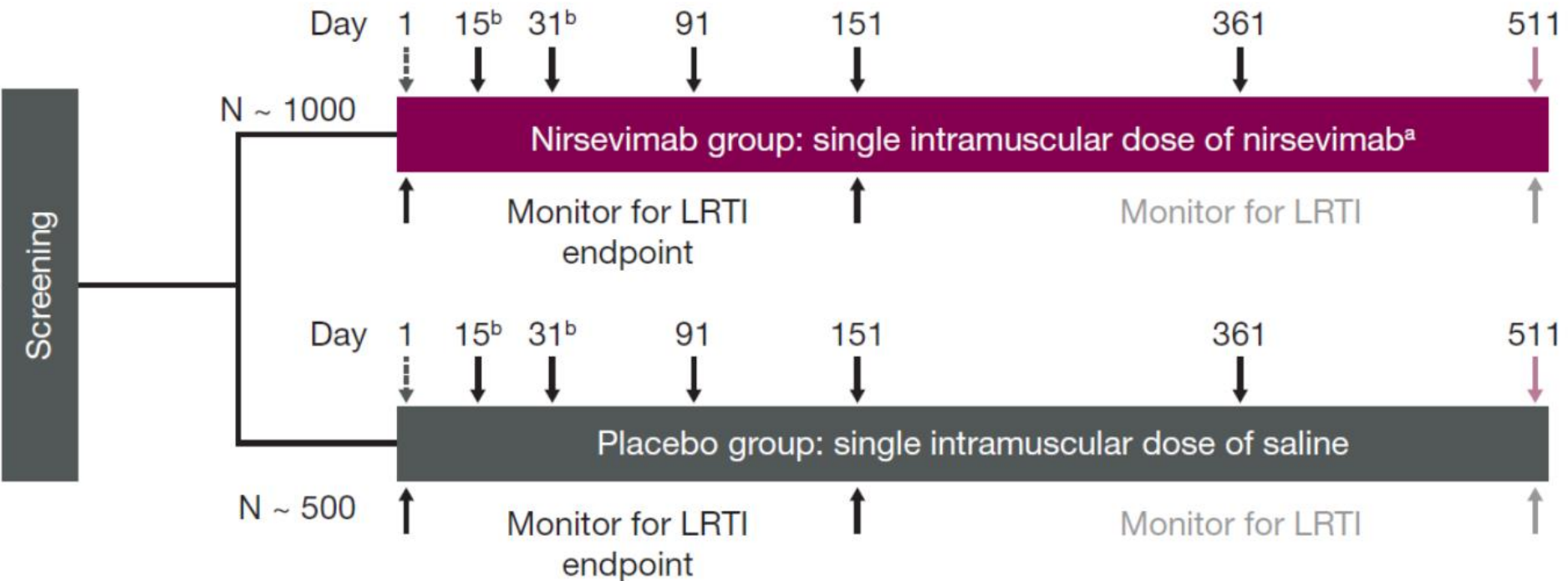
Melody Study- Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. Hammitt et al. N Engl J Med 2022; 386:837-846

- ▶ 2:1 randomisiert Nirsevimab vs. Placebo
- ▶ > 34 SSW, gesund
- ▶ Primärer Effizienz Endpunkt: beim Arzt wegen RSV-LRTI bis 150 Tage nach Injektion
 - ▶ RSV Hospitalisierung



Melody: study design

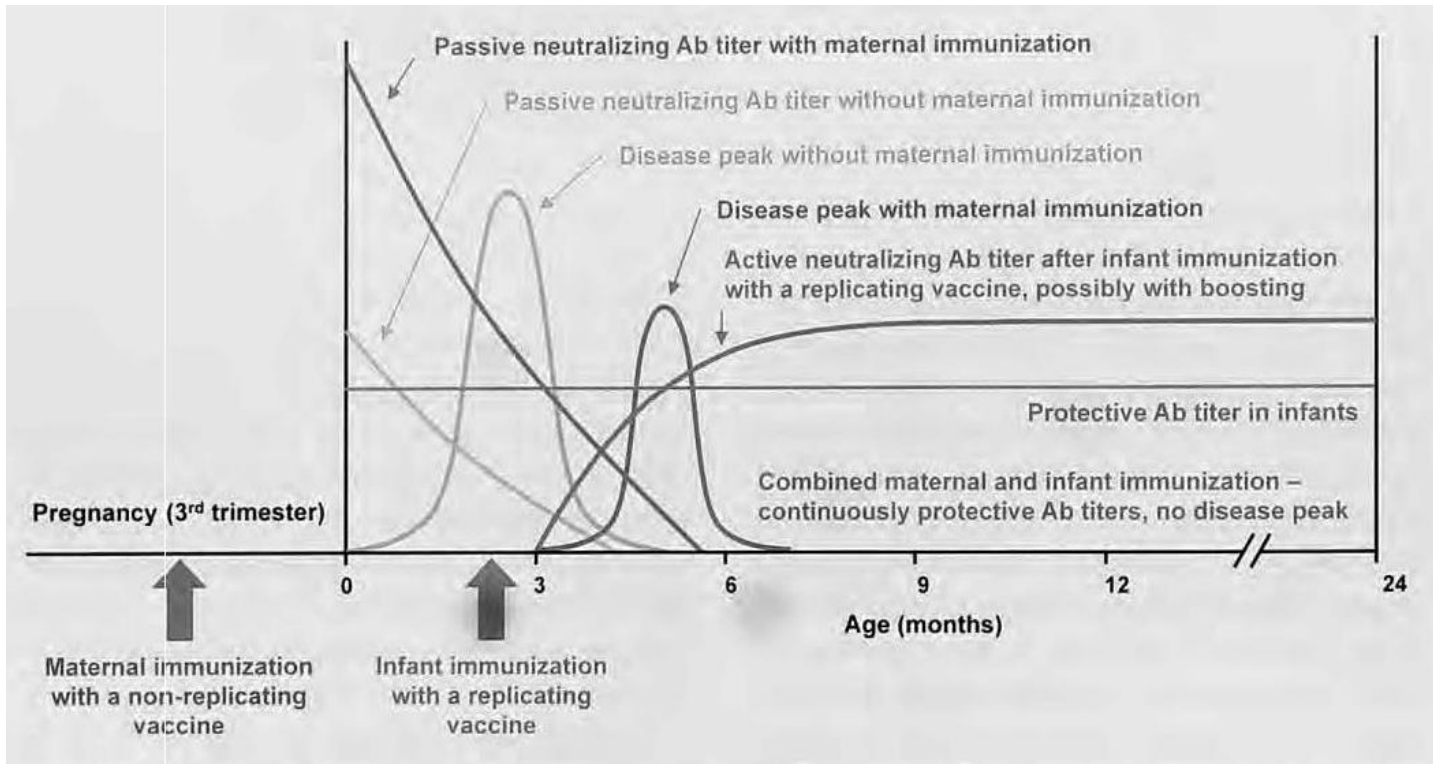
- ▶ 2:1 random. Placebo kontrolliert Phase 2/3 Studie



RSV vaccines



Vakzine - Modell



Bagnoli/Rappuoli (Novartis). Advanced Vaccine Research Methods for the Decade of Vaccines; 2015



Vaccination of pregnant women with respiratory syncytial virus vaccine and protection of their infants

- ▶ Mahdi et al., N Engl J Med. 2020 Jul 30; 383(5): 426-439.
- ▶ Primärer Endpunkt: RSV-LRTI 0-90 Tage nach Impfung
 - ▶ Placebo vs. vaccine recipients **2.45% vs. 1.48%**; Vakzine Effizienz (VE) 39.4% (p=0.0278)
- ▶ RSV-LRTI hospitalization **3.7% vs. 2.1%**; VE 44.4%
- ▶ RSV-LRTI with severe hypoxemia **0.98% vs. 0.51%**, VE 48.3%
- ▶ NNT (women vaccinated) **88 / 82** MS RSV LRTI / hypox RSV LRTI

- ▶ Vordefinierte Ziele wurden nicht erreicht
- ▶ Prinzipiell konnte Effektivität (reduziert kindliche RSV-Infektion im ersten Lebenshalbjahr) nachgewiesen werden



Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection

Bernhard Resch

TYPE	PRECLINICAL	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Approved
LIVE-ATTENUATED/CHIMERIC	RSV Sendal virus Delta-G RSV PIV1/RSV BCG/RSV SeV/RSV	RSV LID ΔM2-2 RSV D46 cp ΔM2-2 RSV cps2 RSV Δ N52 Δ 131 RSV Medi Δ M2-2			
WHOLE-INACTIVATED	RSV				
PARTICLE-BASED	VLP Nanorings Peptide microparticle	RSV BLP RSV F nanoparticle	RSV F nanoparticle	RSV F nanoparticle	→
SUBUNIT	RSV G Protein RSV F Protein	RSV F protein DPX – RSV – SH protein	RSV F protein		
NUCLEIC ACID	RNA DNA				
GENE-BASED VECTORS	Adenovirus Alphavirus MVA	Adenovirus	MVA		
Combination/IMMUNO-PROPHYLAXIS	Anti-F Mab DNA prime, particle boost DNA + protein combo		Anti-F MAb	Anti-F MAb	Anti-F MAb →

Figure 1. Actual proceedings in the RSV vaccine and monoclonal antibody development (Adapted from Ref. 115.)



Nature online NEWS FEATURE

10 December 2021

The race to make vaccines for a dangerous respiratory virus - RSV

- ▶ **GSK, Janssen, Moderna and Pfizer** now each have global phase III trials under way in tens of thousands of older adults. GSK leads the pack, and Rappuoli says he expects to have interim results in early 2022.



Danke für die Aufmerksamkeit

