VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus



Santtu Heinonen

# RSV-rokotekehityksen nykytilanne – ratkaisu näköpiirissä?

RS-virusta (respiratory syncytial virus, RSV) vastaan ei ole vuosikymmenien työstä huolimatta onnistuttu kehittämään toimivaa rokotetta. Ainoa markkinoilla oleva RSV-profylaksiin tarkoitettu valmiste, monoklonaalinen vasta-aine palivitsumabi, ei kalliin hintansa ja hankalan antamistapansa vuoksi sovellu laajamittaiseen käyttöön. Viime vuosina kiinnostus RSV-rokotteiden ja uusien vasta-aineiden kehittämiseen on lisääntynyt ja kehitystyö on edennyt harppauksin. Kliinisissä tutkimuksissa on yli 20 rokotetta tai vasta-ainetta. RSV-profylaksin keskeisimpänä kohderyhmänä ovat alle puolivuotiaat imeväiset, joille RSV:n aiheuttama tautitaakka on suurin. Heidän suojaamisekseen kehitetyistä valmisteista lupaavimmat ovat raskaana oleville naisille annettava maternaalinen RSV-rokote sekä pienille imeväisille ennen ensimmäistä RSV-epidemiaa kerta-annoksena annettava pitkävaikutteinen monoklonaalinen vasta-aine.

RSV aiheuttaa merkittävän tautitaakan niin pienille lapsille kuin vanhuksillekin. Se on yleisin pienten, alle yksivuotiaiden imeväisten bronkioliitin aiheuttaja (1). Isommille lapsille ja aikuisille RSV aiheuttaa ylä- ja alahengitystieinfektioita sekä astman pahenemisvaiheita. Suomen kaltaisissa korkean tulotason maissa RSV-infektiot ja erityisesti RSV-bronkioliitti aiheuttavat runsasta sairastavuutta ja sairaalahoitojaksoja jokatalvisten epidemioiden aikana (2–4). RSV:n aiheuttamat kuolemat ovat onneksi hyvin harvinaisia.

Maailmanlaajuisesti tilanne on toinen. On arvioitu, että RSV:n aiheuttamat alahengitystieinfektiot johtavat alle viisivuotiaiden lasten osalta vuosittain 3,2 miljoonaan sairaalahoitojaksoon ja 120 000 kuolemaan. Yli 95 % RSV-infektioihin liittyvistä lasten kuolemista tapahtuu matalan tai keskitulotason maissa (5). Aikuisten ja vanhusten tautitaakasta on niukemmin tutkimustietoa, ja se on lähinnä korkean tulotason maista, joissa RSV-infektioiden arvioidaan johtavan yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä vuosittain 330 000 sairaalahoitojaksoon ja 14 000 kuolemaan (6,7).

RSV-infektion ehkäisyyn tai hoitoon ei vielä ole olemassa viruslääkkeitä eikä rokotteita. Ainoa toistaiseksi markkinoilla oleva RSV-infektion ehkäisyyn rekisteröity valmiste on passiiviseen immunisaatioon tarkoitettu monoklonaalinen vasta-aine palivitsumabi. Sen on todettu estävän tehokkaasti ennenaikaisesti syntyneiden ja perussairaiden imeväisikäisten lasten RSV-infektioita (8,9). Sen käyttöä rajoittavat kuitenkin kallis hinta sekä hankala antamistapa kerran kuukaudessa pistoksina koko RSV-epidemian ajan. Tämän vuoksi palivitsumabi ei sovellu käytettäväksi perusterveille lapsille ja sen käyttö on tiukasti rajattu imeväisikäisiin lapsiin, joilla on perussairautensa (keskosuus, vaikea synnynnäinen sydän- tai keuhkosairaus, immuunipuutos) vuoksi suuri riski sairastua vakavaan RSV-infektioon (10).

## Rokotteen kehitystyö on ollut vaativaa

Viime vuosina kiinnostus RSV-rokotteiden, vasta-aineiden ja lääkkeiden kehittämiseen on lisääntynyt huomattavasti, ja kliinisissä tutkimuksissa on jo yli 20 RSV-rokotetta tai vasta-ainetta (11). Kiinnostuksen lisääntymiseen on monia syitä. Tarkentunut kuva RSV:n aiheuttamasta maailmanlaajuisesta tautitaakasta on



Duodecim 2020;136:1813–9






| Kohderyhmä | Imeväiset < 6 kk | Lapset > 6 kk | Raskaana olevat naiset | Vanhukset |
|---|---|---|---|---|
| **Peruste** | • Suurin tautitaakka | • Merkittävä tautitaakka<br>• Keskeinen rooli taudin leviämisessä | • Vastasyntyneiden suojaaminen äidiltä saatavilla eväsvasta-aineilla | • Lisääntynyt vakavan taudin riski |
| **Rokottamisessa huomioitavaa** | • Epäkypsä immuunijärjestelmä<br>• Ei aikaisempaa RSV-immuniteettia | • Osalla aikaisempaa RSV-immuniteettia | • Vasta-aineiden riittävä siirtyminen sikiöön (istukan läpi sekä rintamaidon kautta)<br>• Vasta-aineiden riittävän pitkä vaikutusaika<br>• Aikaisempi RSV-immuniteetti | • Immuunijärjestelmän heikkeneminen (immunosenesenssi)<br>• Aikaisempi RSV-immuniteetti |
| **Ensisijaiset rokotetyypit** | • Epäsuora suojaaminen maternaalisilla rokotteilla<br>• Passiivinen immunisaatio pitkävaikutteisilla vasta-aineilla | • Elävät, heikennetyt rokotteet<br>• Vektoripojaiset rokotteet<br>• Pinta-antigeenirokotteet | • Pinta-antigeenirokotteet<br>• Nanopartikkelirokotteet | • Vektoripohjaiset rokotteet<br>• Pinta-antigeenirokotteet<br>• Nanopartikkelirokotteet<br>• Suuremmat rokoteannokset, tehosteaineet |

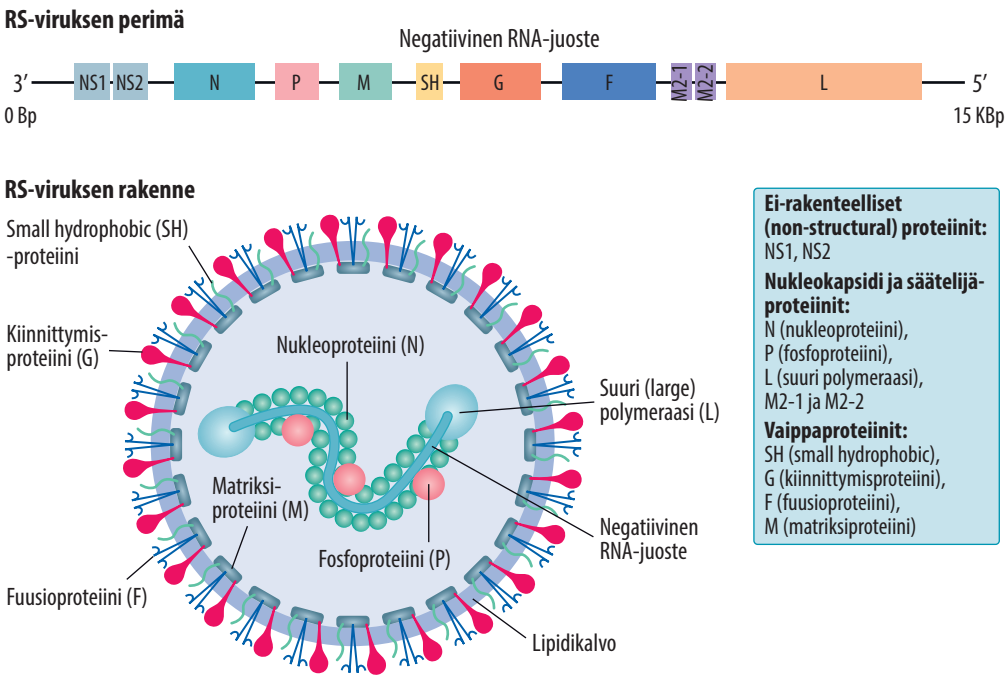
**KUVA 1.** RSV-profylaksin keskeisimmät kohderyhmät ja ryhmien erityispiirteet.

saanut useat toimijat, kuten WHO:n, Bill ja Melinda Gatesin säätiön sekä rokotevalmistajat, nostamaan RSV-rokotteen kehityksen keskeiseksi tavoitteekseen. Rokotteen kehitystyötä on vauhdittanut myös lisääntynyt tieto viruksen rakenteesta, tarttumisesta sekä leviämisestä (12–14).

WHO ja alan asiantuntijat ovat määritelleet RSV-rokotekehityksen ensisijaisiksi kohderyhmiksi 1) alle puolivuotiaat imeväiset (joko suoralla passiivisella immunisaatiolla tai rokottamalla raskaana olevat naiset), 2) yli puolivuotiaat lapset, 3) raskaana olevat naiset sekä 4) vanhukset (KUVA 1) (15,16). Myös RSV-lääkkeiden kehitystyössä on viime vuosina otettu edistysaskeleita, ja useita niin lasten kuin aikuistenkin lääkeaineita on kliinisissä tutkimuksissa (13,17). Vaikka viruslääkkeitäkin tarvittaisiin, suurin maailmanlaajuinen terveysvaikutus olisi odotettavissa valmisteella, joka suojaisi alle puolivuotiaita imeväisiä vakavalta taudilta ja joka saataisiin käyttöön myös matalan ja keskitulotason maissa.

Idea RSV-rokotteesta ei ole uusi, mutta rokotteen kehitystyö on ollut vaativaa. Ensimmäinen RSV-rokote tuli kliinisiin tutkimuksiin jo 1960-luvulla, vain muutama vuosi sen jälkeen, kun virus oli tunnistettu vuonna 1957. Tuolloin formaliinilla inaktivoitu RSV-rokote (FI-RSV) epäonnistui antamaan suojaa infektiolta. Tämän lisäksi rokotteen saaneille seronegatiivisille imeväisille kehittyi myöhemmin RSV-infektion yhteydessä tavallista vaikeampi taudinkuva: näistä lapsista 80 % joutui sairaalahoitoon ja kaksi kuoli (18). Tämä vakava tapahtuma pysäytti RSV-rokotekehityksen vuosikymmeniksi.

Myöhemmissä tutkimuksissa todettiin, että rokotteen voimistama tauti (vaccine enhanced disease, VED) johtui todennäköisesti siitä, että FI-RSV-rokotteen käynnistämä vasta-ainetuotanto johti ei-suojaavien, heikon aviditeetin vasta-aineiden muodostamiseen. Myös sytotoksisten T-solujen muodostuminen todettiin puutteelliseksi FI-RSV-rokotteen saamisen jälkeen. Yhdessä nämä tekijät johtivat Th2-tyyppiseen auttaja-T-soluvasteeseen ja vaikeampaan taudinkuvaan RSV-infektion yhteydessä (19,20). Rokotekehitystä vaikeuttavat myös kliinistä tehoa osoittavien merkkiaineiden (correlates of protection) puuttuminen sekä luonnollisen RSV-infektion aiheuttama puutteellinen suoja.




**KUVA 2.** RS-virus on negatiivijuosteinen vaipallinen RNA-virus, jonka genomi koostuu kymmenestä geenistä, jotka koodaavat yhtätoista proteiinia (7). Viruksen lisääntymisen ja rokotekehityksen kannalta keskeisimmät proteiinit ovat G-proteiini, joka vastaa viruksen kiinnittymisestä isäntäsolun pintaan, sekä F (fuusio) -proteiini, jolla on keskeinen tehtävä viruksen ja solukalvon yhteensulautumisessa (fuusioitumisessa) sekä viruksen pääsyssä solun sisään.

## Viruksen rakenne ja pinta-antigeenit

RSV on vaipallinen negatiivijuosteinen RNA-virus. Sen genomi koostuu kymmenestä geenistä, jotka koodaavat yhtätoista proteiinia (KUVA 2). Viruksen lisääntymisen sekä rokote- ja lääkekehityksen kannalta keskeisimmät proteiinit ovat kiinnittymis (G) -proteiini, joka vastaa viruksen kiinnittymisestä isäntäsolun pintaan, sekä fuusio (F) -proteiini, jolla on keskeinen tehtävä viruksen ja solukalvon yhteensulautumisessa (fuusioitumisessa) ja viruksen pääsyssä solun sisään.

G-proteiinin genomi vaihtelee suuresti eri RSV-kantojen välillä. F-proteiinin geneettinen vaihtelu on selvästi niukempaa, ja se onkin valikoitunut keskeiseksi rokotekehityksen antigeeniksi. F-proteiini esiintyy kahdessa eri konformaatiossa: fuusioitumista edeltävässä metastabiilissa prefuusio- eli pre-F- ja fuusioitumisen jälkeisessä stabiilissa postfuusio- eli post-F-konformaatiossa. Vuonna 2013 onnistuttiin stabiloimaan ja kuvantamaan pre-F-konformaation tarkka rakenne (12). Tämän jälkeen useat tutkimukset ovat osoittaneet, että pre-F-konformaation eri epitooppeja vastaan suunnatut vasta-aineet ovat voimakkaasti neutraloivia ja liittyvät lievempään taudinkuvaan (21,22).

Kliinisiin tutkimuksiin asti edenneissä rokotteissa on käytetty antigeenina myös muun muassa RSV:n nukleoproteiinia (N), joka osallistuu viruksen replikaation ja uusien virusten kokoamiseen, ja matriksiproteiinia (M), joka osallistuu viruksen RNA-transkription säätelyyn sekä ionikanavana toimivaa SH-proteiinia (small hydrophobic -proteiini) (14).

## Kohderyhmät ja rokotetyypit

RSV-profylaksin keskeiset kohderyhmät on esitetty KUVASSA 1. Kehitteillä olevat rokotteet voidaan vaikutusmekanismeinsa ja rakenteensa perusteella jakaa neljään ryhmään: partikkeli-

**TAULUKKO.** Kliinisissä tutkimuksissa nykyisin olevien RSV-rokotteiden ja vasta-aineiden lukumäärä kohderyhmän ja valmisteen tyypin mukaan jaoteltuna (11).

| | Maternaaliset rokotteet | Lapsille annettavat rokotteet | Aikuisille ja vanhuksille annettavat rokotteet |
|---|---|---|---|
| Nanopartikkelirokotteet | 1 | 1 | 1 |
| Elävät, heikennetyt rokotteet | – | 7 | – |
| Pinta-antigeeni (subunit) -rokotteet | 3 | 1 | 5 |
| Vektoripohjaiset rokotteet | – | 2 | 2 |
| Monoklonaaliset vasta-aineet | – | 3 | – |

pohjaisiin (particle-based), vektoripohjaisiin, pinta-antigeeni- (subunit) sekä eläviin heikennettyihin rokotteisiin. Oman kategoriansa muodostavat passiiviseen immunisaatioon tarkoitetut monoklonaaliset vasta-aineet (TAULUKKO) (11).

## Maternaaliset rokotteet

Maternaalisen rokotteen tavoitteena on suojata vastasyntynyttä lasta ensimmäisen puolen vuoden ajan äidiltä saaduilla vasta-aineilla. Vasta-aineet siirtyvät sikiöön aktiivisesti istukan kautta ja myöhemmin imeväisikäiseen lapseen äidinmaidon kautta. Rokote saattaa suojata lasta myös epäsuorasti estämällä äidin RSV-infektion tai vähentämällä äidin viruksenseritystä RSV-infektion yhteydessä. Maternaalisten rokotteiden tehon kannalta keskeistä on riittävien vasta-ainepitoisuuksien saavuttaminen sikiössä ja riittävän pitkä vasta-aineiden puoliintumisaika syntymän jälkeen.

Pisimmällä maternaalisen RSV-rokotteen kehityksessä on nanopartikkelipohjainen rokote, joka koostuu Sf19-hyönteissolulinjassa bakulovirusvektorin avulla tuotetuista RSV:n F-proteiineista, jotka ovat sekä pre-F- että post-F-konformaatioissa. Rokotetta tutkittiin vaiheen III PREPARE-tutkimuksessa, jossa oli mukana 4 636 raskaana olevaa naista yhdestätoista eri maasta. Tutkittavat rokotettiin kertaalleen viimeisen raskauskolmanneksen aikana (raskausviikoilla 28–36).

Rokote osoittautui turvalliseksi ja immunogeeniseksi, mutta sen teho jäi odotettua vaatimattomammaksi. Tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman, alle kolmen kuukauden iässä todetun oireisen RSV-infektion, osalta rokotteen teho ei ollut tilastollisesti merkitsevä (39 %, etukäteen asetettu 97,52 %:n luottamusväli –1–64 %). Rokote oli kuitenkin tehokkaampi toissijaisia päätetapahtumia ja vaikeampioireista tautia vastaan. Rokote esti sairaalahoitoon johtaneista RSV-infektioista 46 % ja vaikeista RSV-infektioista 59 %, kun analyysiin otettiin mukaan myös tutkimuskeskusten ulkopuolisista sairaaloista kerätyt tiedot. Rokotteen teho näitä kahta toissijaista päätetapahtumaa vastaan myös säilyi merkitsevänä puolen vuoden ikään asti (23).

Nähtäväksi jää, riittääkö tämä odotettua vaatimattomampi teho lääkeviranomaisille, minkälaista näyttöä vielä vaaditaan ja eteneekö valmiste lopulta rekisteröintivaiheeseen. Nanopartikkelirokotteen lisäksi kolme muuta maternaalista pinta-antigeenirokotetta on kliinisissä vaiheen I tai II tutkimuksissa (11).

## Pienten lasten rokotteet

Pienille, yli puolivuotiaille lapsille suunnitellut rokotteet ovat pääasiassa joko vektoripohjaisia tai eläviä, heikennettyjä rokotteita. Kaksi vektoripohjaista, pienille lapsille suunnattua rokotetta on edennyt vaiheen I ja II kliinisiin tutkimuksiin. Molemmissa valmisteissa käytetään hyväksi adenovirusvektoria.

Ad26.RSV.preF-rokote pohjautuu lisääntymiskyvyttömään ihmisen adenoviruskantaan (tyyppi 26), joka ilmentää stabiloitua pre-F-proteiinia. Rokotetta tutkitaan 12–24 kuukauden ikäisillä lapsilla (24). Toinen adenoviruspohjainen rokote ChAd155-RSV pohjautuu lisääntymiskyvyttömään simpanssin adenovirukseen (tyyppi 155), joka ilmentää kolmea RSV:n proteiinia: F:ää, N:ää ja M2-1:tä. Rokotetta tutkittiin ensin seropositiivisilla 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla, ja käynnissä on

tutkimus, jossa rokotetta annetaan 6–7 kuukauden ikäisille seronegatiivisille lapsille (25).

Molempia rokotteita annetaan 2–3 annosta kuukauden välein, ja valmistajien tavoitteena on kehittää rokote, joka voitaisiin antaa alle yksivuotiaille lapsille normaalin rokotusohjelman ohessa ja joka suojaisi lapsia RSV-infektiolta ensimmäisten elinvuosien aikana. Myös nanopartikkelirokotetta on tutkittu vaiheen I tutkimuksessa 2–6-vuotiailla lapsilla, mutta tuloksia ei ole julkaistu.

Yhteensä seitsemän elävää, heikennettyä virusta sisältävää pienten lasten rokotetta on vaiheen I tutkimuksissa. Elävän heikennetyn rokotteen kehitystyössä haasteena on heikentää virusta riittävästi niin, että se on turvallinen, mutta ei kuitenkaan liikaa, jotta virus pystyy lisääntymään hengitysteissä ja saa aikaan riittävän voimakkaan ja suojaavan immuunivasteen.

Kolmea näistä rokotteista kehitetään yhteistyössä Yhdysvaltojen National Institute of Healthin (NIH) ja kaupallisen rokotevalmistajan kanssa. Näissä rokotteissa RSV:n genomia on muokattu käänteisen genetiikan (reverse genetics) menetelmiä hyödyntämällä.

Δ-M2-2-deleetiolla on onnistuttu heikentämään viruksen replikaatiota mutta samalla lisäämään antigeenien ilmentymistä. Vaiheen I tutkimuksessa 6–24 kuukauden ikäisille lapsille nenään annettu rokote osoittautui turvalliseksi ja immunogeeniseksi (26). Δ-NS2 (non-structural-proteiinin) deleetio puolestaan vähentää viruksen kykyä heikentää isännän interferonivastetta, ja siten se tehostaa immuunivastetta. Myös Δ-NS2-heikennetty rokote osoittautui turvalliseksi ja immunogeeniseksi 6–24 kuukauden ikäisille lapsille (27).

Erityyppistä lähestymistapaa edustaa rekombinantti Bacillus Calmette–Guérin (BCG) -rokote (rBCG-N-hRSV). Se ilmentää RSV:n N-proteiinia ja on ainoa RSV-rokote, jota on suunniteltu annettavaksi vastasyntyneille (28). Sitä on kuitenkin tutkittu vasta aikuisilla vaiheen I tutkimuksessa, eikä tuloksia ole julkaistu.

## Aikuisten ja vanhusten rokotteet

Useat rokotevalmistajat ovat kehittäneet myös aikuisille ja vanhuksille tarkoitettuja RSV-rokotteita. Pisimmälle aikuistenkin rokotteissa on edennyt nanopartikkelirokote. Vaikka rokote oli osoittautunut immunogeeniseksi vaiheen I ja II tutkimuksissa, se ei isossa, 11 850 henkilön vaiheen III tutkimuksessa tehonnut yli 60-vuotiaiden oireista RSV-infektiota vastaan (29).

Tutkimus toteutettiin yhden RSV-epidemian aikana, jolloin oireisten RSV-infektioiden määrä jäi odotettua pienemmäksi molemmissa ryhmissä (lumeryhmässä 1,97 % vs rokoteryhmässä 1,72 %). Pettymyksestä huolimatta rokotteen kehittäminen kuitenkin jatkuu, ja käynnissä on erilaisten annosten ja tehosteaineiden yhdistelmien tutkiminen vaiheen II tutkimuksessa (30). Vaiheen I ja II aikuis- ja vanhustutkimuksiin on edennyt myös kuusi pinta-antigeenirokotetta sekä kolme vektoripohjaista rokotetta (11).

## Monoklonaaliset vasta-aineet

Palivitsumabin hyvä teho RSV-infektioiden ehkäisyssä sekä keskosena syntyneillä että synnynnäistä sydänvikaa sairastavilla suuren riskin lapsilla osoittaa monoklonaalisten vasta-aineiden mahdollisuudet RSV-profylaksissa (8,9). Palivitsumabin epäkäytännöllinen an-

### Ydinasiat

- RSV-infektiot aiheuttavat suuren tautitaakan erityisesti alle puolivuotiaille imeväisille.
- Viime vuosina RSV-rokotteiden ja vasta-aineiden kehitys on kiihtynyt, ja kliinisissä tutkimuksissa on jo yli 20 valmistetta.
- Keskeiset RSV-profylaksin kohderyhmät ovat alle puolivuotiaat imeväiset, yli puolivuotiaat lapset, raskaana olevat naiset ja vanhukset.
- Pienten imeväisten suojaamisessa lupaavimmat tulokset on saatu passiiviseen immunisaatioon tarkoitetulla pitkävaikutteisella vasta-aineella ja maternaalisella rokotteella.

tamistapa ja kallis hinta kuitenkin estävät sen laajamittaisen käytön. Tämä on saanut rokotevalmistajat kehittämään pitkävaikutteisempia ja edullisempia vaihtoehtoja palivitsumabille. Tavoitteena on vasta-aine, joka annettaisiin yhtenä pistoksena ennen RSV-epidemian alkua ja joka olisi hinnoiteltu siten, että sitä voitaisiin antaa tavanomaisten rokotteiden tapaan myös terveille imeväisikäisille lapsille ennen heidän ensimmäistä RSV-epidemiaansa.

Pisimmällä monoklonaalisten vasta-aineiden kehitystyössä on nirsevimabi (aikaisemmalta nimeltään MEDI8897). Kun palivitsumabi kohdistuu F-proteiinin pre-F- ja post-F-konformaatioiden epitooppeihin, kohdistuu nirsevimabi ainoastaan pre-F-konformaatiossa olevaan epitooppiin. Vasta-aineen neutralisaatiokyky onkin yli 50-kertainen palivitsumabiin verrattuna. Lisäksi YTE-teknologialla, jossa vasta-aineen Fc-alueeseen kohdennetaan kolme pistemutaatiota (M252Y, S254T, T256E) vasta-aineen puoliintumisaika on saatu pidennettyä kolminkertaiseksi palivitsumabiin verrattuna (31).

Nirsevimabin tehoa raskausviikoilla 29–34 ennenaikaisesti syntyneisiin terveisiin lapsiin tutkittiin 1 453 lapsen vaiheen II b tutkimuksessa. Tutkimukseen rekrytoitiin alle kahdeksan kuukauden ikäisiä lapsia, jotka eivät olleet oikeutettuja palivitsumabiprofylaksiin. Ennen RSV-kauden alkua tutkittavat satunnaistettiin saamaan pistoksena lihakseen yhden annoksen nirsevimabia tai lumetta. Nirsevimabi osoittautui tehokkaaksi ja vähensi 5 kuukauden seuranta-aikana lääkärikäyntiin johtaneita RSV-infektioita 70 % ja sairaalahoitoon johtaneita RSV-infektioita 78 % (32).

Tulokset olivat sen verran lupaavia, että sekä Yhdysvaltojen (FDA) että Euroopan lääkeviranomaiset (EMA) ovat antaneet nirsevimabille erityisstatuksen, jonka tavoitteena on nopeuttaa valmisteen saamista markkinoille. Vaiheen III tutkimus terveillä, täysiaikaisena syntyneillä lapsilla on juuri käynnistynyt. Samaan aikaan vaiheen II tutkimuksessa verrataan nirsevimabia palivitsumabiin suuren riskin lapsilla, jotka sairastavat vaikeaa keuhkosairautta tai synnynnäistä sydäntautia.

Toinen kliiniseen tutkimukseen asti edennyt pitkävaikutteinen monoklonaalinen vasta-aine on MK-1654 (33). Sitä tutkitaan käynnissä olevassa vaiheen I tutkimuksessa sekä ennenaikaisesti että täysiaikaisena syntyneillä alle kahdeksan kuukauden ikäisillä lapsilla (34).

## Lopuksi

Pitkän hiljaisen jakson jälkeen RSV-rokotteiden ja vasta-aineiden kehitys on edennyt viime vuosina vauhdilla. Kliinisissä tutkimuksissa on jo yli 20 valmistetta. Keskeisimmän kohderyhmän muodostavat RSV-infektioista eniten kärsivät alle puolivuotiaat imeväiset. Toistaiseksi lupaavimmat tulokset tämän ikäryhmän osalta on saatu pitkävaikutteisella, kerta-annoksena annettavalla vasta-aineella, joka vähensi ennenaikaisesti syntyneiden lasten RSV-infektioita 70 %.

WHO ja rokotevalmistajat ovat nostaneet RSV-rokotteen kehityksen keskeiseksi tavoitteeksi, eikä nykytilanteessa vaikuta epärealistiselta toivoa, että ensimmäiset RSV-rokotteet olisivat markkinoilla 5–10 vuoden kuluessa. Keskeistä tulevien RSV-profylaksin tarkoitettujen valmisteiden vaikuttavuuden kannalta on varmistaa, että ne tulevat saataville myös matalamman tulotason maihin, joissa RSV-infektioiden tautitaakka on suurin. ■

* * *

Kiitän professori Ville Peltolaa käsikirjoituksen kommentoinnista ja rakentavasta palautteesta.

**SANTTU HEINONEN, LT, lastentautien erikoislääkäri, kliininen opettaja**
Helsingin yliopisto ja yliopistollinen sairaala
HUS, Uusi lastensairaala
Lastentautien tutkimuskeskus
Twitter: @HeinonenSanttu

**SIDONNAISUUDET**
Muut sidonnaisuudet (Tutkijalääkäri HUS, Meilahden rokotetutkimuskeskus (MeVac))

**VASTUUTOIMITTAJA**
Pekka Lahdenne

**KIRJALLISUUTTA**

1. Meissner HC. Viral bronchiolitis in Children. N Engl J Med 2016;374:62–72.
2. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. J Infect Dis 2017;215:17–23.
3. Heinonen S, Süvari L, Gissler M, ym. Transient tachypnea of the newborn is associated with an increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 2019;38:419–21.
4. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, ym. Respiratory syncytial virus infections in children 0-24 months of age in the community. J Infect 2020;80:69–75
5. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, ym. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet 2017;390:946–58.
6. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, ym. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus–associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis, julkaistu verkossa 18.4.2019. DOI: 10.1093/infdis/jiz059.
7. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. BMJ 2019;366: l5021.
8. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, ym. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD006602.
9. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, ym. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013;368:1791–9.
10. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 2014;134:415–20.
11. RSV vaccine and mAb snapshot. Seattle: PATH 2019. www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/.
12. McLellan JS, Chen M, Leung S, ym. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. Science 2013;340:1113–7.
13. Mazur NI, Martinón-Torres F, Baraldi E, ym. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. Lancet Respir Med 2015;3:888–900.
14. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, ym. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. Lancet Infect Dis 2018;18:295–311.
15. Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, ym. Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development. Vaccine 2013;31(Suppl 2):B209–15.
16. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, ym. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. Vaccine 2016;34:190–7.
17. Xing Y, Proesmans M. New therapies for acute RSV infections: where are we? Eur J Pediatr 2019;178:131–8.
18. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, ym. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. Am J Epidemiol 1969;89:405–21.
19. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, ym. Respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice previously immunized with formalin-inactivated virus induces enhanced pulmonary inflammatory response with a predominant Th2-like cytokine pattern. J Virol 1996;70:2852–60.
20. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. Clin Vaccine Immunol 2015;23:189–95.
21. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, ym. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. Sci Transl Med 2015;7:309ra162.
22. Capella C, Chaiwatpongsakorn S, Gorrell E, ym. Prefusion F, postfusion F, G antibodies, and disease severity in infants and young children with acute respiratory syncytial virus infection. J Infect Dis 2017;216:1398–406.
23. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, ym. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. N Engl J Med 2020;383:426–39.
24. A study to evaluate the safety, reactogenicity, and immunogenicity of adenovirus serotype 26 based respiratory syncytial virus pre-fusion (Ad26. RSV.Pre-F) vaccine in RSV-seronegative toddlers 12 to 24 months of age. Clinical Trials. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606512.
25. Respiratory syncytial virus (RSV) investigational vaccine in Infants Aged 6 and 7 months likely to be unexposed to RSV. Clinical Trials. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03636906.
26. McFarland EJ, Karron RA, Muresan P, ym. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate with deletion of rna synthesis regulatory protein M2-2 is highly immunogenic in children. J Infect Dis 2018;217:1347–55.
27. Karron RA, Luongo C, Mateo JS, ym. Safety and immunogenicity of the respiratory syncytial virus vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L in RSV-seronegative children. J Infect Dis 2020;222:82–91.
28. Rey-Jurado E, Soto J, Gálvez N, ym. A safe and efficient BCG vectored vaccine to prevent the disease caused by the human respiratory syncytial virus. Hum Vaccin Immunother 2017;13:2092–7.
29. Novavax announces topline RSV F vaccine data from two clinical trials in older adults. Novavax press release 15.9.2016. http://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-topline-rsv-f-vaccine-data-two-clinical-trials.
30. Safety and immunogenicity study to evaluate single- or two-dose regimens of RSV F vaccine with and without aluminum phosphate or Matrix-M1TM adjuvants in clinically-stable older adults. Clinical Trials. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03026348?term=novavax&recrs=abdefm&draw=2&rank=4.
31. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, ym. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. Sci Transl Med 2017;9:eaaj1928.
32. Griffin PM, Yuan Y, Takas T, ym. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med 2020;383:415–25.
33. Tang A, Chen Z, Cox KS, ym. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. Nat Commun 2019;10:4153.
34. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MK-1654 in infants (MK-1654-002). Clincal Trials. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03524118.



**SUMMARY**

**Advances in RSV vaccine and antibody development**

Currently there are no vaccines available against RSV. The only product available for RSV immunoprophylaxis is the monoclonal antibody palivizumab, but due to its high cost and challenging dosage schedule, the use is strictly limited to high-risk groups. The past decade has seen rapid increase in the interest and resources invested in the development of RSV vaccines and antibodies. Currently, there are >20 vaccines or antibodies in clinical trials. The main target population for RSV immunoprophylaxis and vaccine development are infants <6 months of age that suffer from the highest burden of illness. Promising strategies to protect young infants include maternal vaccination and passive immunization using monoclonal antibodies with extended half-life.