

PRACA POGLĄDOWA

ROZSZERZONE KRYTERIA PROFILAKTYKI RSV U NIEMOWLĄT W POLSCE

THE WIDENED CRITERIA FOR RSV PROFILAXIS IN INFANTS AT RISK IN POLAND

✉ EWA HELWICH

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie



Ewa Helwich
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa
Tel.: 22 32 77 406
sekretariat.neonatologii@imid.med.pl

Wpłynęło: 05.06.2018
Zaakceptowano: 03.07.2018
Opublikowano on-line: 27.08.2018

Cytowanie: Helwich E. Rozszerzone kryteria profilaktyki RSV u niemowląt w Polsce. *Postępy Neonatologii* 2018;24(1):25–28. doi: 10.31350/postepyneonatologii/2018/1/PN2018005

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Prawie wszystkie dzieci w pierwszych dwóch latach życia chorują na RSV. Największe ryzyko ciężkiego zachorowania występuje u noworodków urodzonych przedwcześnie z BPD, a także bez BPD, oraz u noworodków z wrodzoną wadą serca. W tej grupie dzieci ryzyko hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV jest największe w pierwszych miesiącach życia. Obecnie jedynym skutecznym środkiem zapobiegającym ciężkiemu zachorowaniu jest paliwizumab, monoklonalne humanizowane przeciwciało. Preparat ten jest stosowany w postaci iniekcji domięśniowych co miesiąc w okresie zwiększonego ryzyka zakażenia RSV (w Polsce od października do kwietnia). Skuteczność paliwizumabu w zmniejszaniu częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV potwierdza wiele badań prospektywnych. Dotychczas w Polsce profilaktykę stosowano jedynie u noworodków urodzonych do 28 tygodnia wieku ciążowego, przed ukończeniem przez nie pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia sezonu profilaktyki oraz u dzieci z BPD. W bieżącym roku Program Lekowy Profilaktyki RSV obejmie także noworodki urodzone do 33 tygodnia wieku ciążowego, przed ukończeniem przez nie sześciu miesięcy w stosunku do sezonu zwiększonego ryzyka zachorowania.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus syncytium nabłonka oddechowego, paliwizumab, noworodki urodzone przedwcześnie

ABSTRACT:

RSV is known to infect almost all children by the age of 2 years. Preterm infants with or without bronchopulmonary disease (BPD) and those with congenital heart disease (CHD) are at greatest risk of lower respiratory tract infection. The risk of RSV-associated hospitalization is the highest in the first few months of life of these infants. Palivizumab, a humanized monoclonal antibody, is currently the only intervention for the prevention of severe RSV disease. It is administered via intramuscular injection monthly during the RSV season (in Poland from October up to April). Support for the efficacy of palivizumab in reducing RSV hospitalization rates in preterm infants with or without BPD comes from many prospective

studies. Up until this year, Polish national guidelines have restricted the use of palivizumab to preterm infants born <28 wGA and <1 year at the season start date and infants in the first year of life with BPD. From now on the Polish National Drug Program will take into account infants born <33 wGA and <6 months at the season start date.

KEY WORDS: respiratory syncytial virus (RSV), palivizumab, preterm infants

WSTĘP

Program zapobiegania ciężkim zakażeniom dolnych dróg oddechowych, wywoływanym przez wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV) istnieje w Polsce od 2008 roku. Dotychczas do programu były kwalifikowane noworodki urodzone znacznie przedwcześnie, tj. w wieku 28 tygodni plus zero dni (28+0), oraz wszystkie z dysplazją oskrzelowo-płucną (w skrócie BPD, od nazwy angielskiej). Z uwagi na doświadczenia własne oraz liczne publikacje podkreślające potrzebę prowadzenia profilaktyki w szerszej niż dotychczas grupie noworodków urodzonych przedwcześnie, w marcu bieżącego roku Ministerstwo Zdrowia podjęło decyzję o objęciu programem finansowanym ze środków publicznych także grupy noworodków urodzonych w wieku ciążowym do 33 tygodni. Dotychczas nie udało się opracować szczepionki przeciwko wirusowi RS, a jedyną metodą profilaktyki jest uodpornienie bierne w postaci swoistych przeciwciał podawanych domięśniowo co miesiąc w okresie zwiększonego ryzyka zachorowania [1, 2]. Synagis jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, wykazującym silne działanie neutralizujące wirusa, a także hamującym fuzję obydwu podtypów wirusa RS, tzn. szczepów A i B.

OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻEŃ RSV

Zakażenie RSV wywołuje zmiany zapalne. Naczynia włosowate stają się nieszczelne, dlatego płyn gromadzi się w tkankach, powodując obrzęk. Wydzielany w większej ilości płyn, śluz i masy martwicze nie są skutecznie usuwane, ponieważ rzęski nabłonka oddechowego są porażone. Dochodzi do zwężenia oskrzelików, co utrudnia przepływ powietrza. Śluz zatyka oskrzeliki (zwłaszcza końcowe), dlatego pewna ilość powietrza dostaje się do pęcherzyków płucnych, ale nie może się wydostać, ponieważ uniemożliwiają to czopy śluzu. Ten efekt zastawkowy jest powodem nadmiernego rozdęcia płuc.

Wirus RS wywołuje bardzo zróżnicowane objawy chorobowe:

- u starszych dzieci i dorosłych są to banalne infekcje kataralne (nieżyt nosa, złe samopoczucie, przebieg z gorączką lub bez, osłuchowo – szmer pęcherzykowy, fuczzenia udzielone);

- u noworodków i niemowląt (podczas pierwszego zakażenia):
- zapalenia płuc,
- zapalenia oskrzelików.

Ryzyko ciężkiego zachorowania jest największe w populacji noworodków/niemowląt urodzonych przedwcześnie z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała (ELBV), z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) oraz z hemodynamicznie istotnymi wadami serca; u noworodków urodzonych przedwcześnie z bardzo małą urodzeniową masą ciała (VLBW) takie ryzyko również jest znacznie większe niż u dzieci urodzonych w prawidłowym terminie [1, 3] (tabela 1).

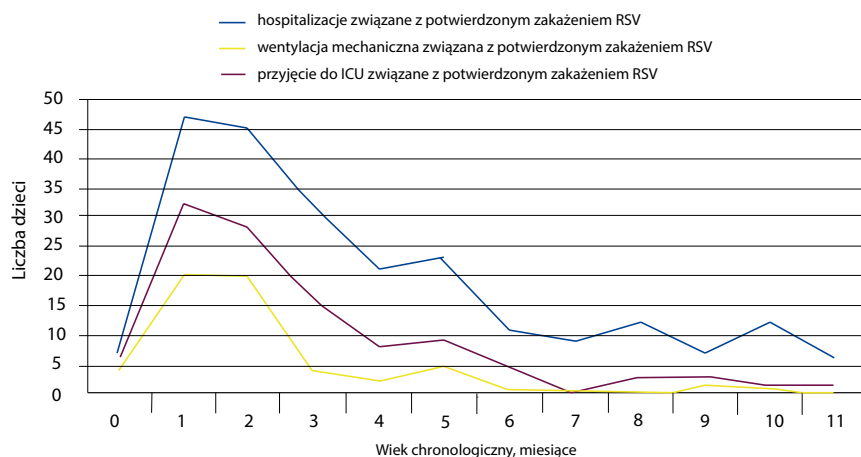
W tej populacji jest najwięcej zachorowań na zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc o ciężkim przebiegu, z niewydolnością oddychania. Wynika to z niedojrzałej budowy dróg oddechowych, wąskich oskrzeli łatwo ulegających dodatkowej obturacji w przebiegu zmian zapalnych. Jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia, wymagający najczęściej leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii.

PROGRAM ZAPOBIEGANIA ZAKAŻENIOM WIRUSEM RS

Ponieważ nie ma możliwości leczenia przyczynowego zakażeń (brak szczepień i skutecznego leczenia przeciwwirusowego), bardzo ważną rolę odgrywa profilaktyka. Publikowane dane wykazują, że największe ryzyko ciężkiego zachorowania wiąże się z pierwotną infekcją, natomiast w przypadku reinfekcji zagrożenie to jest znacznie mniejsze [5, 6]. Obecnie jedynym wprowadzonym do praktyki środkiem skutecznie zapobiegającym zakażeniom RSV jest

Tab. 1. Czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu RSV [4].

Czynniki ryzyka	Skorygowany odsetek częstości IRR (95% CI)
Dysplazja oskrzelowo-płucna	10,7 (8,4–13,6)
Wrodzona wada serca	2,8 (2,3–3,3)
≤28. tyg. ciąży	2,4 (1,8–3,3)
29.<33. tyg. ciąży	2,2 (1,8–2,7)
33.<36. tyg. ciąży	1,8 (1,6–2,1)
Inne czynniki ryzyka (astma, mukowiscydoza, niedobór odporności)	2,3 (2,1–2,6)



Ryc. 1. Następstwa zakażenia RSV u wcześniaków urodzonych w wieku płodowym 29–32 tygodnie [2].

W badanej grupie dzieci w wieku 29–35 tyg. ciąży liczba wymagających hospitalizacji z powodu RSV wyniosła n=702; wymagających wentylacji mechanicznej z powodu RSV wyniosła n=134; przyjęć do ICU z powodu RSV wyniosła n=288.

paliwizumab (nazwa handlowa Synagis). Preparat ten jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, a jego działanie polega na uniemożliwianiu penetracji wirusa RS do nabłonka dróg oddechowych. W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach wykazano, że immunoprofilaktyka RSV zmniejsza odsetek hospitalizacji z powodu ciężkiego zakażenia RSV niemowląt urodzonych przedwcześnie do 35 tygodnia ciąży [3, 7].

W Polsce profilaktyka RSV jest prowadzona w ramach programu lekowego objętego refundacją. Koszty tej profilaktyki są dość wysokie, więc dla większości rodzin ponoszenie ich nie byłoby możliwe, w związku z tym profilaktykę objęto programem bezpłatnym dla pacjentów. W 2008 roku po raz pierwszy zrealizowano Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV z zastosowaniem immunizacji paliwizumabem. Program ten objął wszystkie dzieci urodzone w wieku płodowym do 28 tygodnia plus 0 dni (28+0) oraz wszystkie dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD). Klinicznym wyrazem dysplazji oskrzelowo-płucnej jest konieczność stosowania tlenoterapii o stężeniu powyżej 21% co najmniej do 28 doby życia dziecka. Immunizację przeprowadza się jednorazowo, a należy ją rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia. Profilaktyka polega na podaniu minimum trzech a maksymalnie pięciu dawek paliwizumabu w sezonie zakażeń, trwającym w polskim klimacie od października do kwietnia. Efekt znacznego obniżenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych potwierdziły polskie badania wykonane w grupie dzieci otrzymujących profilaktykę w sezonie 2008/2009 w ramach Ogólnopolskiego Programu Zapobiegania RSV [8].

Biorąc pod uwagę opublikowane dane na temat epidemiologii zakażeń RSV oraz obowiązujące w krajach UE zasady kwalifikacji do immunoprofilaktyki paliwizumabem, dotyczące szerszej niż w naszym kraju grupy pacjentów urodzonych przedwcześnie, podjęto próbę charakterystyki hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w polskich szpitalach w czasie sezonu 2016/2017. Dane na temat epidemiologii zakażenia w populacji polskiej, pochodzące z opublikowanych badań naukowych, pokazują, że podobnie jak

w innych krajach europejskich u dzieci w wieku poniżej pięciu lat wirus RS jest najczęstszą przyczyną zakażeń układu oddechowego wymagających leczenia szpitalnego [9, 10]. Jest on również przyczyną większości przypadków zapaleń oskrzelików i zapaleń płuc u dzieci w dwóch pierwszych latach ich życia. Dane te jednak są ubogie i niekompletne, ponieważ obejmują małe grupy pacjentów z pojedynczych ośrodków, nie można więc na ich podstawie określić sytuacji epidemiologicznej w skali kraju. Problemem jest także niedostateczna częstość wykonywania testów w kierunku RSV u dzieci hospitalizowanych z powodu infekcji dróg oddechowych (w niektórych województwach zaledwie 20% oddziałów niemowlęcych wykonuje testy). Mimo trudności, na które członkowie Nadzoru Krajowego w dziedzinie neonatologii natrafili podczas zbierania informacji na temat zachorowalności spowodowanej przez RSV, udało się im ustalić, że w sezonie 2016/2017 zmarło co najmniej sześćdziesiąt dzieci z powodu zakażenia RSV o ciężkim przebiegu. Były to dzieci urodzone w wieku ciążowym od 24 do 32 tygodni, z masą urodzeniową 740–2140 g. Dwoje zmarłych dzieci było skrajnymi wcześniakami. U dwojga dzieci spośród czworga urodzonych w 31.–32. tygodniu ciąży współistniała wrodzona wada serca. Do rozwoju objawów niewydolności oddechowej wskutek zakażenia doszło u dzieci między drugim a 16 tygodniem życia. We wszystkich przypadkach przeprowadzone testy potwierdziły zakażenie RSV. Pomimo stosowania intensywnego leczenia, obejmującego zarówno konwencjonalną wentylację mechaniczną, jak również wentylację oscylacyjną (HFO), obserwowano u dzieci narastającą niewydolność oddechową, która doprowadziła do ich śmierci. U żadnego z dzieci nie stosowano profilaktyki z użyciem paliwizumabu: czworo dzieci nie spełniało kryterium związanego z wiekiem ciążowym, dwoje dzieci (które były skrajnymi wcześniakami) objętych wielospecjalistycznym leczeniem w szpitalu nie mogło otrzymać profilaktyki, ponieważ program dopuszczał jedynie ambulatoryjne jej stosowanie w akredytowanym ośrodku.

Na podstawie przytoczonego raportu przygotowano wystąpienie do Ministerstwa Zdrowia w sprawie konieczności

rozszerzenia programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z nowymi kryteriami uczestniczenia w programie ukazało się 1 marca 2018 roku.

Zgodnie z rozszerzonymi kryteriami kwalifikacji profilaktykę otrzymają także dzieci urodzone w wieku ciążowym 29–32 tygodnie, jeśli w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyły szóstego miesiąca życia. Ograniczenie okresu stosowania immunoprofilaktyki do sześciu miesięcy wynika z ustaleń największego badania wieloośrodkowego SENTINEL oceniającego częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV u niemowląt urodzonych przedwcześnie od 29 do 35 tygodnia ciąży [2]. Badanie to wyraźnie stwierdza, że częstość występowania i stopień nasilenia zakażenia RSV są najwyższe w pierwszych miesiącach życia dziecka.

Zasady profilaktyki nie ulegną zmianie: będzie ona polegała na podaniu minimum trzech i maksymalnie pięciu dawek paliwizumabu w sezonie zakażeń. Liczba iniekcji wykonanych u konkretnego dziecka zależy od czasu jego urodzenia w stosunku do okresu zwiększonego ryzyka zachorowań. Jeśli noworodek urodzi się przed rozpoczęciem sezonu, np. we wrześniu, zdąży otrzymać pięć dawek.

Dzieci zakwalifikowane do immunoprofilaktyki paliwizumabem wymagają comiesięcznych wizyt w ośrodku realizującym program do końca sezonu zakażeń RSV celem oceny stanu zdrowia (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku. Dane uzyskane podczas monitorowania pacjenta w trakcie stosowanej immunoprofilaktyki są włączane do jego dokumentacji medycznej. Natomiast wybrane informacje są przekazywane do NFZ za pośrednictwem rejestru SMPT w aplikacji internetowej. Nadzór nad tymi rejestrami w poszczególnych województwach pełnią konsultanci wojewódzcy w dziedzinie neonatologii.

Rozszerzenie programu profilaktyki powoduje, że w tym zakresie przestaliśmy znacznie się różnić od innych krajów UE. Grupę dzieci, które dotychczas nie są objęte profilaktyką przeciw RSV (choć zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych powinny ją otrzymywać), stanowią niemowlęta z wrodzonymi, hemodynamicznie istotnymi wadami serca.

PROBLEMY WYMAGAJĄCE ROZWIĄZANIA

W związku z istotnym zwiększeniem się liczby noworodków/niemowląt kwalifikowanych do programu jest

konieczna akredytacja dodatkowych szpitali do prowadzenia immunizacji i jej monitorowania. Należałoby umożliwić prowadzenie immunizacji dzieci zakwalifikowanych do programu również w trakcie ich hospitalizacji, a nie tylko ambulatoryjnie (jak w dotychczasowym programie), to bowiem zmniejszy ryzyko zakażenia szpitalnego.

W celu monitorowania sytuacji epidemiologicznej jest potrzeba prowadzenia rejestru zakażeń RSV. Taki rejestr pomógłby także obliczyć efektywność kosztową programu.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO:

1. Simoes E, Bont L, Manzoni P i wsp. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Inf Dis Ther* 2018;7(1):87–120 [doi: 10.1007/s40121-018-0188-z]
2. Anderson E, Krilov L, DeVincenzo J i wsp. SENTINEL1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol* 2017;34(1):51–61 [doi: 10.1055/s-0036-1584147]
3. Feltes T, Cabalka A, Meissner H, Piazza F, Carlin D i wsp. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532–540 [doi: 10.1067/S0022-3476(03)00454-2].
4. Boyce T, Mellen B, Mitchel E Jr i wsp. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6):865–870 [doi: 10.1067/mpd.2000.110531]
5. Glezen W, Taber L, Frank A i wsp. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140(6):543–546 [doi: 10.1001/archpedi.1986.02140200053026]
6. Ohuma E, Okiro E, Ochola R. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: the influence of age and previous infection or reinfection and disease. *Am J Epidemiol* 2012;176(9):794–802 [doi: 10.1093/aje/kws257]
7. Impact RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531–537 [doi: 10.1542/peds.102.3.531]
8. Rutkowska M, Helwich E, Borecka R, Gadzinowski J, Polak K, Czyżewska M, Kościeszka A, Kornacka M, Klimek M. Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. *Ped Pol* 2011;86(4):317–325
9. Torbicka E, Wilczyński J. Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Ped Pol* 1992;67:235–242
10. Pancer K, Ciągła A, Gut W i wsp. Infections caused by RSV among children and adults during two epidemic seasons. *Polish Journal of Microbiology* 2011;60(3):253–258