

12 LAT POLSKIEGO PROGRAMU PROFILAKTYKI RSV U NOWORODKÓW URODZONYCH PRZEDWCZEŚNIE

12 YEARS OF THE POLISH NATIONAL PROGRAM FOR RSV PROPHYLAXIS IN PRETERM INFANTS

Ewa Helwich¹, Róża Borecka²

STRESZCZENIE

Wirus syncytium nabłonka oddechowego (ang. respiratory syncytial virus – RSV) jest wysoce zakaźnym patogenem, będącym główną przyczyną epidemii zakażeń dróg oddechowych, powtarzających się każdego roku. U dzieci urodzonych przedwcześnie objawy infekcji dolnych dróg oddechowych, wywołanych przez RSV, rozwijają się w postaci zapalenia oskrzeli, ciężkiego zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc z niewydolnością oddechową wymagającą hospitalizacji i wentylacji mechanicznej. Ze względu na brak leczenia przyczynowego zakażenia tym wirusem oraz brak skutecznej szczepionki zapobiegającej rozwojowi choroby jedyną możliwością jej uniknięcia jest immunoprofilaktyka polegająca na podawaniu paliwizumabu. Artykuł podsumowuje dotychczasowy przebieg Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki RSV, prowadzonego od 2008 roku, podaje wyniki oraz aktualne zalecenia dotyczące realizacji immunizacji w stanie epidemii spowodowanej przez koronawirusa Sars-CoV-2.

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

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is a highly contagious pathogen and the leading cause of annually recurring epidemics of respiratory tract infections. In children born prematurely symptoms of RSV-induced lower respiratory tract infections develop in the form of bronchitis, severe bronchiolitis or pneumonia with respiratory failure requiring hospitalisation and mechanical ventilation. Due to the lack of causal treatment for RSV infection and no effective vaccine to avert of this disease, the only way to prevent it is immunoprophylaxis based on palivizumab. The article summarizes the course and results of the Polish National Program for RSV Prophylaxis conducted since 2008 and the current recommendations for conducting immunization in an epidemic caused by the Sars-CoV-2 coronavirus.

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

W 2019 roku w Polsce urodziło się 21 174 dzieci z masą ciała poniżej 2500 g, co stanowi 5,6% całej populacji noworodków. Spośród noworodków urodzonych przedwcześnie 981 (4,6%) nie przeżyło pierwszego roku, a to stanowi 66% wszystkich zgonów niemowląt. Wczesniactwo wiąże się więc z ryzykiem zgonu. Powikłania wczesniactwa mogą być pierwotną przyczyną zgonu w pierwszym roku życia, jak również są główną przyczyną zachorowalności w okresie niemowlęcym.

Najczęstszą przyczyną zakażeń dolnych dróg oddechowych w okresie niemowlęcym i wczesnego dzieciństwa jest wirus syncytium nabłonka oddechowego (ang. respiratory syncytial virus – RSV) [1]. Ten wysoce zakaźny patogen jest otoczkowym wirusem RNA, należącym do rodziny Paramyksowirusów i rodzaju Pneumowirusów razem z wirusami odry, świnki i par grypy. Nazwa wirusa pochodzi od zjawiska zlewania się

zakażonych komórek, w których dochodzi do replikacji wirusa.

W Polsce sezon zwiększonego ryzyka zakażeń wirusem RS trwa pięć miesięcy: od listopada do kwietnia. Zachorowalność i śmiertelność w wyniku RSV są zwiększone w niektórych dobrze zdefiniowanych grupach wysokiego ryzyka, takich jak: wcześniaki z dysplazją oskrzelowo-płucną (*bronchopulmonary dysplasia* – BPD) i bez dysplazji oraz dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, a także z trisomią 21 pary chromosomów, z mukowiscydozą, wadami wrodzonymi, nowotworami i ciężkimi zaburzeniami odporności [2]. W tej populacji często ostre zakażenia dolnych dróg oddechowych rozwijają się w postaci zapalenia oskrzeli, ciężkiego zapalenia oskrzelików albo zapalenia płuc z niewydolnością oddechową. Ciężki przebieg tego zakażenia u wcześniaków wynika z braku przeciwciał

¹ Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

² Oddział Dziecięcy, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Myślenice

Adres do korespondencji: Ewa Helwich, Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa, e-mail: ewa.helwich@imid.med.pl, tel. 22 327 74 06

uzyskanych od matki przed urodzeniem (płód uzyskuje pulę przeciwciał dopiero między 32 a 35 tygodniem ciąży), niedojrzałości własnych mechanizmów odpornościowych oraz niedojrzałej budowy dróg oddechowych i wąskiego światła oskrzeli łatwo ulegających dodatkowej obturacji w przebiegu zmian zapalnych. Ta populacja dzieci jest zagrożona niewydolnością oddechową i wymaga leczenia w szpitalu, często na oddziale intensywnej terapii, z zastosowaniem wsparcia oddychania lub pełnej wentylacji sztucznej. Częstość hospitalizacji dzieci urodzonych przedwcześnie z powodu zakażeń RSV jest 2–3 razy wyższa niż w przypadku niemowląt urodzonych o czasie [3], a ciężka choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez ten patogen stanowi zagrożenie życia i generuje wysokie globalne koszty leczenia [4].

Dane dostępne w Polsce i wynikające z zapisów gromadzonych w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla programu lekowego zapobiegania RSV pokazują, że u większości dzieci przedwcześnie urodzonych objętych profilaktyką jest rozpoznawana BPD. Popularnie program ten jest nazywany „programem synagisowym”, gdyż jego istotą jest immunizacja swoistą immunoglobuliną ludzką o nazwie paliwizumab (substancja czynna), czyli Synagis (nazwa handlowa), w czasie sezonu podwyższonego ryzyka zachorowań spowodowanych RSV.

Spośród krajów europejskich Austria dysponuje najdłuższym, bo już 20-letnim doświadczeniem stosowania profilaktyki w populacji ryzyka. Dane wynikające z oceny długofalowych narodowych wskaźników epidemicznych wykazują, że paliwizumab jest lekiem kosztowo efektywnym w zapobieganiu infekcjom RSV u niemowląt z grupy wysokiego ryzyka [5].

STRATEGIE ZAPOBIEGANIA

Profilaktyka pozostaje kluczową strategią zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wywołanej przez RSV. Obecnie jedynym wprowadzonym do praktyki klinicznej środkiem skutecznie zapobiegającym zakażeniom jest paliwizumab. Preparat ten jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, uniemożliwiającym wirusowi RS penetrację 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 i dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca [6, 7].

Dotychczasowe doświadczenia z preparatem paliwizumab zachęciły do rozpoczęcia badań nad nowymi preparatami przeciwciał monoklonalnych. Ostatnio opublikowano wyniki badania II fazy, prowadzonego w grupie zdrowych niemowląt urodzonych w 29–35 tygodniu ciąży (t.c.) w ich pierwszym sezonie zwiększonego ryzyka występowania zakażeń RSV; w badaniu oceniano

domięśniowe podanie pojedynczej dawki preparatu zapewniającego ochronę w czasie trwania całego sezonu występowania zakażeń. Ponieważ wyniki tego badania wykazały redukcję liczby wizyt lekarskich i hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV w tej grupie dzieci, są planowane badania fazy II/III i III [8]. Niestety, obecnie nie ma żadnego przeciwciała ocenianego w badaniach klinicznych w populacji skrajnych wcześniaków [2].

Pierwsze próby opracowania szczepionki przeciwko RSV podjęto jeszcze w latach 60. ubiegłego wieku, lecz szczepionka przeciwko RSV okazała się nieskuteczna w zapewnieniu ochrony dzieciom, ponadto jej podanie wywoływało szereg ciężkich następstw u zaszczepionych dzieci. Obecnie około 28 szczepionek przeciwko RSV znajduje się w fazie badań przedklinicznych. W fazie badań klinicznych jest 17 różnych substancji. WHO szacuje, iż szczepionka antyRSV będzie dostępna na rynku w ciągu 5–10 lat.

Obecnie badania dotyczą zarówno populacji pediatrycznej, jak i kobiet w ciąży oraz pacjentów w wieku podeszłym. Celem szczepienia wykonywanego w ciąży (w drugim lub trzecim trymestrze) jest zwiększenie miana przeciwciał antyRSV przechodzących od matki przez łożysko powyżej progu ryzyka dla rozwoju choroby o ciężkim nasileniu oraz utrzymanie tego przypuszczalnie ochronnego stężenia przez dłuższy okres, najlepiej co najmniej przez trzy pierwsze miesiące życia [2].

Ze względu na istotne różnice pomiędzy badanymi populacjami należy pamiętać o rozbieżnościach dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepienia, a także o strategii immunizacji.

LECZENIE

Obecnie mamy możliwość diagnostyki etiologii zakażenia dróg oddechowych za pomocą wymazów z nosa i szybkich testów diagnostycznych. Jednak pomimo prowadzenia od wielu lat badań brak jest dostępnych terapii i interwencji o udowodnionej skuteczności w ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV. Stosowane leczenie obejmuje głównie terapię objawową, w tym tlenoterapię, wentylację mechaniczną i nawadnianie [9]. Większość badanych leków przeznaczonych do stosowania w leczeniu zakażeń RSV jest oceniana w populacji pacjentów dorosłych. Do nielicznych obiecujących cząsteczek należy wziewne nanociało przyłączające się do białka F wirusa RS. W badaniu II fazy cząsteczka była oceniana w grupie około 180 dzieci (w wieku 1–24 miesiące) hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych, wywołanego przez RSV. W badaniu osiągnięto pierwszorzędu punktu końcowy, którym była ocena w wymazach z nosa czasu potrzebnego do spadku wirerii poniżej granicy wykrywalności testu. W badaniu nie oceniano istotnych klinicznie wyników leczenia, takich jak: ciężkość przebiegu zakażenia, konieczności hospitalizacji, stosowania tlenoterapii czy mechanicznej wentylacji [2].

DOŚWIADCZENIA POLSKIE

W Polsce pierwsze zalecenia dotyczące zapobiegania rozwojowi zakażeń wirusem RS u dzieci z grupy wysokiego ryzyka wydano w 2005 roku. W 2008 roku po raz pierwszy realizowano Ogólnopolski Program Profilaktyki RSV z zastosowaniem immunizacji paliwizumabem. Było to wielośrodkowe, retrospektywne, nieinterwencyjne badanie oceniające częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z BPD po poddaniu ich immunoprofilaktyce [10, 11, 12]. W 2013 roku program został rozszerzony i do grupy niemowląt objętych profilaktyką zaliczono wszystkie dzieci urodzone przed ukończeniem 28 tygodnia ciąży oraz wszystkie dzieci z BPD w pierwszym roku ich życia. Trzecie rozszerzenie kwalifikacji do programu nastąpiło w marcu 2018 roku, dzięki temu uprawnienia do profilaktyki uzyskały bardziej dojrzałe wcześniaki, mianowicie urodzone przed ukończeniem 33 tygodnia ciąży (32 tygodnie i 6 dni) [13]. Ta grupa niemowląt do ukończenia sześciu miesięcy ma prawo do bezpłatnej immunizacji chroniącej przed ciężkim zachorowaniem na RSV [14].

Pandemia koronawirusa utrudniła prowadzenie immunoprofilaktyki w końcowym etapie sezonu 2019/2020. Rodziców obawiających się kontaktów ze służbą zdrowia staraliśmy się zapewnić o odpowiednim przygotowaniu wizyt kontrolnych i niezbędności ukończenia profilaktyki. Obecnie, z perspektywy czasu, który upłynął od początku pandemii, można stwierdzić, że narażenie niemowląt na zachorowanie spowodowane przez Sars-CoV-2 jest mniejsze niż narażenie na RSV, a przebieg zakażenia w przypadku RSV jest nieporównywalnie cięższy. W związku z tym mimo istniejących trudności czasu pandemii nie powinno się rezygnować z realizacji programu profilaktyki zachorowania na RSV.

Profilaktyka polega na podaniu minimum trzech, 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 do końca sezonu zakażeń RSV comiesięcznych wizyt w ośrodku realizującym program celem oceny stanu zdrowia (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku. Dane na temat monitorowania pacjenta w trakcie stosowanej immunoprofilaktyki pozostają w jego dokumentacji medycznej. Dodatkowo wybrane informacje są przekazywane do NFZ za pośrednictwem rejestru SMPT w aplikacji internetowej. Nadzór nad prawidłowością kwalifikacji pacjentów do programu lekowego jak również nad rejestrami dokumentującymi przebieg immunizacji w poszczególnych województwach pełni konsultanci wojewódzcy w dziedzinie neonatologii.

Z tabeli 1 wynika, że w miarę rozszerzania programu, dokonywanego co parę lat, zwiększała się liczba dzieci nim objętych: od początkowo 557 do 3527 pacjentów w ostatnim sezonie immunizacji. O ponad trzy tygodnie wzrósł średni wiek ciążowy dzieci kwalifikowanych do programu, a przeciętna masa urodzeniowa zwiększyła się z 940 g do ponad 1400 g. Rejestr elektroniczny programu umożliwia uzyskanie informacji dotyczących liczby dzieci z tlenozależnością, co według definicji jest równoznaczne z rozpoznaniem BPD. W populacji objętej programem w 2014 roku aż u 85% dzieci rozpoznano BPD, a w 2020 roku, po kolejnym rozszerzeniu, częstość ta zmniejszyła się do 33% (1192/3527 noworodków).

Tab. 1. Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV – podsumowanie 12 sezonów.

Sezon	2008/09*	2009/10*	2010/11*	2011/12*	2012/13*	2013/14*	2014/15**	2015/16**	2016/17**	2017/18**	2018/19**	2019/20**	Podsumowanie
Liczba dzieci	557	464	582	556	626	995	1108	1118	1212	1256	3250	3527	15 251
Wiek ciążowy, średnia ± SD, tyg.	26,6 (2,0)	26,6 (1,4)	26,6 (1,5)	26,7 (1,5)	26,7 (1,6)	27,2 (2,0)				27,8		29,8	
Urodzeniowa masa ciała, średnia ± SD, g	941,5 (280,5)	931,5 (237,8)	917,9 (251,6)	953,2 (232,5)	961,8 (240,1)	1014,5 (307,8)		1029		1028		1418	
Dawki/dziecko	3,6	2,7	3,7	3,9	3,8	4,3	4,3	4,1				4,5	

* Dane opublikowane w *Developmental Period Medicine*, 2018 [12].

** Dane nie opublikowane, uzyskane z NFZ.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW OSTATNIEGO SEZONU IMMUNIZACJI

W sezonie 2019/2020 immunizowano łącznie 3530 dzieci urodzonych w całej Polsce i zakwalifikowanych do programu Profilaktyka zakażeń wirusem RS. Przeciętny wiek płodowy zakwalifikowanych pacjentów wynosił 29,8 tygodni, a masa urodzeniowa 1418 g. Spośród 2460 niemowląt zakwalifikowanych do udziału w programie (70%) otrzymało pięć dawek Synagisu, 530 (15%) cztery dawki, a 433 (12%) trzy dawki. Przeciętna liczba dawek przypadających na jednego uczestnika programu wynosiła 4,5.

Program był realizowany we wszystkich województwach w Polsce przez 64 szpitale akredytowane do jego prowadzenia. Najliczniejszą grupę dzieci zakwalifikowano do udziału w programie w województwach: mazowieckim (593), śląskim (471), wielkopolskim (290), małopolskim (285) i dolnośląskim (261). Akredytacja, a więc zawarcie umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ) w sprawie realizacji programu, umożliwia immunizację w warunkach szpitalnych (w okresie od urodzenia do wypisu) i ambulatoryjnych po wypisie. Możliwość rozpoczęcia immunizacji dziecka w czasie pobytu w szpitalu ma istotne znaczenie, jeśli noworodek rodzi się w trakcie sezonu zwiększonego ryzyka zakażenia, bo to chroni dziecko w pierwszych trzech miesiącach życia, kiedy ryzyko ciężkiego zachorowania spowodowanego przez RSV jest największe [13]. W takich przypadkach należy zdecydować, kiedy zastosować pierwszą immunizację. Decyzja ta jest uzależniona od masy ciała dziecka (u skrajnie małych noworodków masa mięśniowa uda, gdzie wykonuje się iniekcję, jest niewielka) i – jak wspomniano poprzednio – od ryzyka zakażenia, związanego z trwaniem sezonu zwiększonej wirerii.

Dodatkową trudność dla sprawnej i terminowej realizacji immunizacji po wypisie stanowi obecnie stan epidemii spowodowanej przez koronawirusa Sars-CoV-2 ze względu na zalecenia dotyczące unikania wzajemnych kontaktów na terenie placówek służby zdrowia i w transporcie. Zadaniem neonatologów jest uświadomienie rodzicom pacjentów, że dla najmłodszych dzieci wirus RS jest groźniejszym patogenem niż koronawirus zarówno pod względem zakaźności w tej specyficznej populacji, jak i następstw ewentualnego zakażenia. Odstąpienie od profilaktyki zakażeń RSV lub jej skracanie mogłoby się przyczynić do osłabienia ochrony, jaką stanowi program, a także do wzrostu częstości poważnych zachorowań. Jest zalecane, aby w miarę możliwości transport dziecka do placówki immunizującej nie odbywał się transportem publicznym, a wizyty w ambulatorium były tak planowane, aby pacjenci nie stykali się ze sobą. Ścisłe przestrzeganie powyższych zaleceń powinno zapewnić rodzicom naszych pacjentów poczucie bezpieczeństwa.

PIŚMIENNICTWO

1. Shi T, McAllister D, O'Brien K i wsp. 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 modeling study. *Lancet* 2017;390:946–958. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8
2. 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
3. Paes B. Respiratory syncytial virus in otherwise healthy prematurely born infants: a forgotten majority. *Am J Perinatol* 2018;35:541–544. doi:10.1055/s-0038-1637762
4. Sanchez-Luna M, Elola F, Fernandez-Perez C i wsp. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004–2012. *Curr Med Res Opin* 2016;32:693–698. doi:10.1185/03007995.2015.1136606
5. Resch B, Sommer C, Nuijten M i wsp. 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. doi:10.1097/INF.0b013e318235455b
6. 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
7. 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
8. Griffin MP, Yuan Y, Takas T i wsp. Single-dose Nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Eng J Med* 2020;383:415–425. doi:10.1056/NEJMoa1913556
9. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC i wsp. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014 Nov;134(5):e1474–502. doi:10.1542/peds.2014-2742
10. Rutkowska M, Helwich E, Borecka R i wsp. Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. *Pediatr Pol* 2011;86(4):317–325. doi:10.1016/S0031-3939(11)70495-4
11. Helwich E, Chojnacka A, Czeszyńska B i wsp. Profilaktyka zakażeń RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie w pierwszym roku ich życia. *Postępy Neonatologii* 2013;2,19:69–72.
12. Borecka R, Lauterbach R. Compliance with the RSV immunoprophylaxis dosing schedule in the Polish registry for palivizumab (2008–2014). *Developmental Period Medicine* 2018;22(4):308–314.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych 1 marca 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13).
14. Helwich E, Borecka R. Profilaktyka zakażeń RSV. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Media-Press Sp. z o.o. Warszawa 2019:333–337.

Potencjalny konflikt interesów: Róża Borecka była pracownikiem AbbVie Sp. z o.o.

data przyjęcia pracy – 06.08.2020

data akceptacji – 26.08.2020