

# ZAKAŻENIA RSV – JAK IM ZAPOBIEGAĆ?

## RSV INFECTIONS – HOW TO PREVENT THEM?

Iwona Sadowska-Krawczenko<sup>1</sup>

### STRESZCZENIE

Zakażenia wirusem syncytium nabłonka oddechowego (ang. RSV respiratory syncytial virus) są najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu oddechowego u dzieci. Największe ryzyko ciężkiego zachorowania występuje u noworodków urodzonych przedwcześnie, szczególnie u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u noworodków z wrodzoną wadą serca. Nadal brak jest skutecznych leków oraz szczepień przeciwko RSV, dlatego najważniejsza jest profilaktyka. Obecnie jedynym skutecznym środkiem zapobiegającym ciężkiemu zachorowaniu jest paliwizumab, monoklonalne humanizowane przeciwciało.

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

### ABSTRACT

Infections caused by the respiratory syncytial virus (RSV) are the most common etiological factor of respiratory tract infections in children. The greatest risk of serious illness is in preterm infants, especially those with bronchopulmonary dysplasia and those with congenital heart disease. There are still no effective drugs and vaccinations against RSV, so the most important thing is prevention. Currently the only effective agent in preventing severe illness is palivizumab, a monoclonal humanized antibody.

**KEY WORDS:** respiratory syncytial virus, palivizumab, preterm infants

Od 2019 roku najczęściej wspomnianym i omawianym wirusem jest koronawirus SARS CoV-2, lecz nie możemy zapominać, że wirus syncytium nabłonka oddechowego (ang. respiratory syncytial virus – RSV) to najczęstszy czynnik etiologiczny zakażeń układu oddechowego, szczególnie groźnych dla najmłodszych dzieci. Wirus ten wywołuje ponad 80% ostrych zakażeń układu oddechowego u dzieci w wieku poniżej roku, jest również przyczyną ponad 90% przypadków zapalenia oskrzelików oraz ponad 50% zapaleń płuc [1]. Na świecie co roku choruje 33 mln osób, w tym 17% stanowią dzieci w wieku poniżej sześciu miesięcy. Każdego roku 3 mln chorych jest hospitalizowanych, a 45% tej grupy to dzieci w wieku poniżej sześciu miesięcy. Z powodu zakażeń wirusem RS co roku na świecie umiera 60 000 dzieci w wieku poniżej pięciu lat [2, 3]. W 2015 roku w krajach o wysokich dochodach wystąpiło 2,8 mln zakażeń RSV u dzieci, które nie ukończyły pięciu lat, ponad 380 000 zakażonych było hospitalizowanych, a 3300 dzieci zmarło [1].

### PRZEBIEG KLINICZNY I KONSEKWENCJE ZAKAŻENIA

Sezon zakażeń RSV przypada na okres jesienno-zimowy. Zakażenie wirusem RS u dorosłych

i starszych dzieci może przebiegać łagodnie: obserwuje się nieżyt górnych dróg oddechowych, złe samopoczucie, gorączkę. Natomiast u noworodków i niemowląt przebieg choroby zazwyczaj jest znacznie cięższy, dochodzi do zapalenia oskrzelików, płuc, a u części dzieci występują bezdechy. Na ciężki przebieg choroby szczególnie są narażone noworodki urodzone przedwcześnie, z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz z istotnie hemodynamiczną wadą serca. W konsekwencji duża część najmłodszych dzieci wymaga hospitalizacji, pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjnej. Ciężka niewydolność oddechowa oraz bezdechy mogą zagrażać życiu dziecka. Co gorsza, przechorowanie zakażenia wirusem RS może być przyczyną długoterminowych powikłań, takich jak nawracający świszczący oddech, astma, obniżona wydolność płuc, a dotyczy to zarówno noworodków urodzonych przedwcześnie, jak i noworodków urodzonych o czasie [4–7]. Ponadto bezdech lub/i ciężka niewydolność oddechowa mogą doprowadzić do uszkodzenia mózgu oraz do niepełnosprawności. Wszystkie te czynniki istotnie obniżają jakość życia oraz generują wysokie koszty utrzymania chorego.

Populacją zwiększonego ryzyka zakażeń RSV są noworodki urodzone przedwcześnie, a zachorowanie i hospitalizacja oraz konieczność prowadze-

<sup>1</sup> Katedra Neonatologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Adres do korespondencji: Iwona Sadowska-Krawczenko, Katedra Neonatologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, e-mail: iwonasadowska@cm.umk.pl, tel. 52 365 55 68, fax 52 365 57 62

nia wentylacji inwazyjnej zależą od urodzeniowego tygodnia życia dziecka.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że zakażenia RSV są powszechne, ich konsekwencje często są długotrwałe, a do grupy zwiększonego ryzyka należą noworodki urodzone przedwcześnie.

## LECZENIE I ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM RSV

Możliwości leczenia zakażenia RSV są ograniczone. Nie zaleca się stosowania leków rozkurczających oskrzela, kortykosteroidów czy rybawiryny. Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko zakażeniom RSV. Za uznane leczenie objawowe uważa się prawidłowe utlenowanie oraz nawodnienie pacjenta. Wobec tak niewielu możliwości leczenia zakażeń RSV najważniejsze jest zapobieganie [1]. Obecna pandemia SARS CoV-2 spowodowała, że podstawowe metody prewencji zakażeń układu oddechowego są lepiej stosowane. Do tych prostych sposobów należy częste mycie rąk, izolowanie chorych, unikanie skupisk ludzkich, zachowanie dystansu, szczególnie od osób z objawami zakażenia dróg oddechowych. Ponadto obecnie obowiązujące noszenie masek również ogranicza transmisję wirusa RS. Jednak te metody są tylko częściowo skuteczne, a wirus RS jest łatwo zakaźny. Metodą o udowodnionej skuteczności klinicznej, zalecaną przez ekspertów, jest immunoprofilaktyka prowadzona za pomocą paliwizumabu [8, 9]. Paliwizumab (nazwa handlowa Synagis) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, a jego działanie polega na wiązaniu się z glikoproteiną F (*fusion*) wirusa RS, co uniemożliwia penetrację RSV do nabłonka dróg oddechowych [10].

Zgodnie z aktualnymi przepisami Ministerstwa Zdrowia w Polsce obowiązuje program lekowy w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem RS. Od września 2018 roku do tego programu są kwalifikowane nie tylko dzieci, które w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria: wiek ciążowy poniżej 28 tygodni lub rozpoznana dysplazja oskrzelowo-płucna; w programie mogą brać udział także dzieci, które w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły szóstego miesiąca życia, a ich wiek ciążowy wynosi 29–32 tygodni [11]. Program profilaktyki zakażeń RSV polega na podaniu maksymalnie pięciu, lecz nie mniej niż trzech dawek paliwizumabu, w odstępach miesięcznych, w sezonie zakażeń RSV, trwającym od 1 października do 30 kwietnia. Preparat jest podawany domięśniowo w dawce 15 mg/kg m.c. Liczba podanych dawek zależy od czasu dzielą-

cego dzień urodzenia dziecka od zakończenia sezonu zakażeń RSV. Bardzo ważne jest, by pierwszą dawkę podać dziecku przed wypisaniem go ze szpitala, jeśli następuje to w sezonie zakażeń RSV. Skuteczność immunoprofilaktyki zakażeń RSV została potwierdzona w wielu badaniach. Jednak sukces program w dużej mierze zależy od przestrzegania zaleceń, czyli podania jak największej liczby dawek, zachowania miesięcznego okresu między dawkami oraz podania pierwszej dawki przed sezonem zakażeń [12, 13]. Warto dodać, że analiza ekonomiczna programu wykazuje jego opłacalność w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie oraz dzieci z powikłaniami płucnymi wcześniactwa. Potwierdza to między innymi metaanaliza, której wyniki opublikowano w *Pediatrics* w 2019 roku [14].

## JAK WYGLĄDAŁA REALIZACJA PROGRAMU IMMUNOPROFILAKTYKI RSV W SEZONIE 2019/2020?

Immunizacji poddano w 66 ośrodkach 3527 (94,2%) dzieci z 3743 uprawnionych do udziału w programie. Warto zauważyć, że w sezonie 2018/2019 wskaźnik rekrutacji wynosił 87%. Zwraca uwagę to, że immunizacją objęto znacznie mniejszy odsetek dzieci w granicznym wieku wskazań, czyli 28 t.c. (86%) oraz 32 t.c. (74%), co może wskazywać na błędne zrozumienie zasad kwalifikacji do programu immunoprofilaktyki RSV.

## JAKIE CZYNNIKI WPŁYWAJĄ NA REALIZACJĘ PROGRAMU?

Realizacja programu zależy od wielu czynników. Możemy je podzielić na zależne od personelu medycznego, od rodziców/opiekunów oraz od czynników zewnętrznych. Na personelu spoczywa obowiązek przekazania rzetelnych informacji rodzicom dziecka oraz prawidłowej kwalifikacji i realizacji programu. Zauważono, że realizacja programu była istotnie mniejsza w dwóch grupach dzieci: urodzonych w 28 i 32 tygodniu ciąży. Należy pamiętać, że do programu są kwalifikowane dzieci, aż do ukończenia 29 (28 + 6 dni) i 33 (32 + 6 dni) tygodnia ciąży. W niektórych ośrodkach podawano mniej dawek paliwizumabu, rezygnowano z ostatniej dawki, ponieważ dziecko było duże i w ocenie lekarza występowało znikome ryzyko ciężkiego zakażenia RSV. Natomiast rodzice nie zawsze zgłaszali się na umówione wizyty, np. z powodu kataru u dziecka. Utrudnieniem była też duża odległość od miejsca zamieszkania dziecka do ośrodka immunizacyjnego. W sezonie 2019/2020 istotnym problemem była pandemia COVID-19, która zakłóciła re-

alizację programu u niektórych pacjentów. Czasem wynikało to z obaw rodziców przed odwiedzeniem placówki zdrowia, a czasem to personel ograniczał wizyty tzw. pacjentów z zewnątrz. Część rodziców miała problem z przyjazdem do ośrodków, ponieważ ze względu na pandemię zalecano niekorzystanie ze środków transportu publicznego.

W kilku badaniach analizowano czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń. Z badań tych wynika, że bardzo ważne jest zrozumienie celu programu i sposobu jego realizacji przez lekarzy i pielęgniarki/położne opiekujące się wcześniakami. To umożliwia rzetelne przekazanie rodzicom dzieci informacji o chorobie i celu programu. Wykazano, że korzystny wpływ na realizację programu ma wyższe wykształcenie matki, pozytywne nastawienie rodziców do programu oraz takie cechy noworodka, jak niższa masa urodzeniowa, problemy medyczne oraz młodszy wiek dziecka w chwili włączenia do programu. Natomiast niekorzystnie wpływa brak zrozumienia celu profilaktyki przez rodziców, częściowo związany z ich niższym wykształceniem [15]. Wprawdzie rzadko spotykamy się z odmową rodziców udziału w programie, warto jednak podkreślić, że kluczowe znaczenie ma zrozumienie sensu programu przez rodziców. Jak ważna jest odpowiednia rozmowa z rodzicami, wykazano w opublikowanym w 2018 roku badaniu, w którym analizowano przyczyny różnic w realizacji immunizacji w trzech ośrodkach neonatologicznych w Holandii. W ośrodku, w którym realizacja immunizacji była istotnie gorsza, nie przedstawiano tej interwencji jako rozsądnej opcji terapeutycznej, zalecaną przez medyków, ale pozostawiano decyzję rodzicom, których informowano o braku stuprocentowej skuteczności interwencji. Podawano też liczbę NNT (ang. number needed to treat) określającą, u ilu chorych należy zastosować określoną interwencję, żeby jeden z nich skorzystał z niej, zakładając, że nie skorzystałby, gdyby u wszystkich zastosowano interwencję kontrolną. Interpretacja NNT według autorów badania przekracza możliwości przeciętnego rodzica. To, że interwencja rzadko ma 100% skuteczność, jest oczywiste dla specjalistów, lecz nie dla rodziców. W omawianym badaniu wykazano, że w ośrodku, który pozostawiał decyzję rodzicom, realizacja programu wynosiła tylko 8%, a w dwóch pozostałych 98% i 99% [16]. Ciekawym rozwiązaniem alternatywnym wobec realizacji immunizacji w wybranych ośrodkach byłaby immunizacja w domu pacjenta. W Wielkiej Brytanii w latach 2017–2018 w ten sposób poddano immunizacji 67 pacjentów z wadami serca i zanotowano bardzo dużą zgodność z wytycznymi z korzyścią dla pacjenta [17].

## JAK MOŻEMY POPRAWIĆ REALIZACJĘ PROGRAMU?

Dla lepszej realizacji programu duże znaczenie ma rzetelna wiedza o zakażeniach RSV oraz ich immunoprofilaktyce. Ponadto istotna jest prawidłowa organizacja realizacji programu, co jest szczególnie trudne w obecnej sytuacji epidemiologicznej w kraju i na świecie. W pierwszym etapie jest niezbędna prawidłowa kwalifikacja dzieci, prowadzona przez wszystkie oddziały, na których rodzą się wcześniaki. Wskazane jest, aby na bieżąco sporządzać spis pacjentów, którzy kwalifikują się do programu, oraz informować rodziców o celach i zasadności immunizacji. Za realizację programu są odpowiedzialne wyznaczone ośrodki w kraju, obecnie jest ich 62. Koordynują one realizację programu, pilnują terminów kolejnych wizyt. Ważne jest, aby rodzice wiedzieli, do kogo powinni się zwrócić na przykład w celu zmiany terminu wizyty. Warto wyznaczyć osobę za to odpowiedzialną, może to być sekretarka medyczna.

## WNIOSKI

Zakażenia RSV są istotnym czynnikiem zachorowalności w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie, ponadto wiążą się z poważnymi konsekwencjami wczesnymi i późnymi.

Immunoprofilaktyka zapobiega zakażeniom RSV, a prawidłowa realizacja aktualnych zaleceń jest podstawą sukcesu.

Wiedza i dobra organizacja są najważniejszymi elementami prawidłowej realizacji programu profilaktyki zakażeń RSV.

## PIŚMIENNICTWO

1. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014 Dec;35(12):519–530. doi: 10.1542/pir.35-12-519
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL 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 modelling study. *Lancet* 2017;390:946–958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
3. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F i wsp. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *The Lancet Global Health* 2017;5(10):e984–e991. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30344-3.
4. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM i wsp. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791–1799. doi: 10.1056/NEJMoa1211917
5. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS i wsp. IRIS (Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincytial) Study Group. Long-term burden and respiratory effects of respiratory syncytial virus hospitalization in preterm infants – The SPRING Study. *PLoS One* 2015;10:e0125422.

6. Mejias A, Wu B, Tandon N i wsp. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 Jan;31(1):47–56. doi: 10.1111/pai.13131
7. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J i wsp. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:257–264.
8. Luna MS, Manzoni P, Paes B i wsp. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* 2020 Feb;33:35–44. doi: 10.1016/j.prrv.2018.12.001
9. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wyd. III. 2019.
10. ChPL preparatu Synagis. <https://www.abbvie.pl/content/dam/abbvie-dotcom/pl/documents/Synagis-Charakterystyka-Produktu-Leczniczego-14lis2019.pdf>
11. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>
12. Stewart DL, Ryan KJ, Seare JG i wsp. Association of RSV-related hospitalization and non-compliance with palivizumab among commercially insured infants: a retrospective claims analysis. *BMC Infect Dis* 2013;13:334.
13. Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB i wsp. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2014;14:261.
14. Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics* 2019 May;143(5):e20184064. doi: 10.1542/peds.2018-4064. PMID: 31040196
15. Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. *Expert Rev Respir Med* 2018;12(1):27–42.
16. Kooiman LMP, Kamps AWA, Dassel ACM i wsp. Practice variation among Dutch paediatricians in palivizumab prescription rates: the importance of parental counselling approach. *Acta Paediatr* 2019 Jul;108(7):1345–1349. doi: 10.1111/apa.14689. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30536910
17. Quek FF, Tulloh RMR. Does a pilot programme of home-based administration of palivizumab improve equity of access? Association of General Paediatrics and Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. G123(P). <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-rcpch.119>

*data przyjęcia pracy – 5.11.2020*  
*data akceptacji – 25.11.2020*