

# MOŻLIWE KIERUNKI ZMIAN W PROGRAMIE LEKOWYM PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ RSV (PROGRAM B40)

## FUTURE PROMISING CHANGES IN POLISH NATIONAL PROGRAM FOR RSV PROPHYLAXIS

Ewa Helwich<sup>1</sup>

### STRESZCZENIE

Wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV) jest wiodącą przyczyną zakażeń dróg oddechowych u noworodków urodzonych przedwcześnie. Kluczową rolę w zapobieganiu infekcjom RSV dolnych dróg oddechowych ma immunoprofilaktyka. W artykule podsumowano przebieg i wyniki polskiego programu lekowego Profilaktyki Zakażeń RSV, realizowanego w Polsce od 2008r. Trwają poszukiwania danych na to, że stosowanie profilaktyki byłoby kosztowo efektywne także w innych grupach dzieci.

**SŁOWA KLUCZOWE:** noworodek urodzony przedwcześnie, infekcja RSV, zapobieganie RSV, czynniki ryzyka zachorowania na RSV, Synagis

### ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of respiratory tract infections in children born prematurely. Immunoprophyllaxis remains a key strategy to prevent RSV low respiratory tract infections. The article summarizes the course and results of the Polish National Program for RSV Prophylaxis conducted since 2008. We should find more data in other high risk population, in which prophylaxis would be cost-effective.

**KEY WORDS:** preterm infants, RSV infection, RSV prevention, risk factors of RSV, Synagis

Infekcje wirusem syncytium nabłonka oddechowego (RSV) są najczęściej stwierdzaną etiologią zakażeń dróg oddechowych u noworodków i niemowląt. Ten wysoce zakaźny patogen jest otoczkowym wirusem RNA, należącym do rodziny Paramyksowirusów i rodzaju Pneumowirusów razem z wirusami odry, świnki i paragrypy. Nazwa wirusa pochodzi od zjawiska zlewania się zakażonych komórek, w których dochodzi do replikacji wirusa.

Dotychczas nie ma możliwości uodparniania czynnego za pomocą szczepionki oraz leczenia przyczynowego, a leczenie objawowe jest nastawione na poprawę kondycji ogólnej dziecka, lecz nie skraca czasu choroby. Ciężki przebieg choroby u najmniejszych dzieci często wymaga ich hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii i prowadzenia wsparcia oddechowego lub wentylacji sztucznej.

Jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom tym wirusem jest immunoprofilaktyka Synagisem (nazwa handlowa, nazwa substancji czynnej paliwizumab). Lek ten jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, wykazującym silne działanie neutralizujące wirusa, hamuje również fuzję obydwu podtypów wirusa RS, tzn. szczepów A i B, co uniemożliwia penetrację wirusa RS do nabłonka dróg oddechowych. Pierwsze zalecenia dotyczące zapobiegania

rozwojowi zakażeń wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka wydano w Polsce w 2005 roku.

Program lekowy Profilaktyka Zakażeń RSV (program B40) został wprowadzony w Polsce w 2008 r. staraniem środowisk neonatologicznego i pediatrycznego, początkowo jako program Ministerstwa Zdrowia, następnie – po zaakceptowaniu przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) – jako gwarantowany program lekowy, refundowany przez NFZ. W 2008 roku zrealizowano także projekt badawczy określony jako Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV z zastosowaniem immunizacji paliwizumabem. Było to badanie wielośrodkowe, retrospektywne, nieinterwencyjne, oceniające częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) poddanych immunoprofilaktyce [1, 2]. Na podstawie tego badania oraz analizy wieloletnich danych pochodzących z programów realizowanych w krajach Unii Europejskiej oceniono, że Synagis jest lekiem efektywnym w profilaktyce ciężkich zachorowań wskutek infekcji RSV. Spośród krajów europejskich najdłuższe doświadczenie w zakresie stosowania profilaktyki w populacji ryzyka ma Austria, wynika to z oceny długofalowych narodowych danych epidemicznych oraz analiz pokazujących, że paliwizumab

<sup>1</sup> Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

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

jest lekiem skutecznym i kosztowo efektywnym w zapobieganiu infekcjom RSV u niemowląt wysokiego ryzyka [3, 4].

W 2013 roku program został rozszerzony, a więc do grupy niemowląt objętych profilaktyką zaliczono wszystkie dzieci urodzone do ukończenia 28. tygodnia ciąży oraz wszystkie dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną w pierwszym roku ich życia. Trzecie rozszerzenie kwalifikacji do programu nastąpiło w 2018 roku, dzięki temu uprawnienia do profilaktyki uzyskały bardziej dojrzałe wcześniaki, a mianowicie urodzone przed ukończeniem 33. tygodnia ciąży (32 tygodnie i 6 dni) [5]. Te niemowlęta do ukończenia sześciu miesięcy życia mają prawo do bezpłatnej immunizacji chroniącej przed ciężkim zachorowaniem na RSV [6].

Profilaktyka, którą obecnie stosujemy w programie lekowym, polega 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 – w Polsce jest to okres od listopada do kwietnia włącznie. Jeśli noworodek rodzi się przed rozpoczęciem sezonu, np. we wrześniu, zdąży otrzymać pięć dawek. Jeżeli początkowy okres życia dziecka kwalifikującego się do bezpłatnej profilaktyki przypada na okres jesienno-zimowy, to pierwsza lub pierwsze dawki immunoprofilaktyki zostaną podane jeszcze w czasie hospitalizacji, a po wypisie do domu będzie ona kontynuowana ambulatoryjnie. Po opuszczeniu szpitala profilaktyka przewidziana dla dziecka zakwalifikowanego do programu polega na comiesięcznych wizytach w ośrodku immunizacyjnym, gdzie przed otrzymaniem kolejnej dawki leku zostaje przeprowadzony wywiad oraz jest wykonane badanie przedmiotowe. Dane na temat monitorowania pacjenta w trakcie stosowania immunoprofilaktyki pozostają w jego dokumentacji medycznej. Dodatkowo wybrane informacje są sprawozdawane do NFZ za pośrednictwem rejestru SMPT (system monitorowania programu terapeutycznego) w aplikacji internetowej. Nadzór nad prawidłowością kwalifikacji pacjentów do programu lekowego jak również nad rejestrami dokumentującymi przebieg immunizacji w poszczególnych województwach sprawują konsultanci wojewódzcy w dziedzinie neonatologii. Pełna profilaktyka paliwizumabem chroni przed hospitalizacją (czyli ciężkim zachorowaniem) z powodu zakażenia RSV. Zmniejszona liczba dawek lub zbyt duże odstępy między dawkami (> 35 dni) zwiększają ryzyko zachorowania.

Rejestr elektroniczny programu umożliwia uzyskanie informacji dotyczącej liczby dzieci z tlenozależnością w 28. dniu życia, co według aktualnej definicji jest równoznaczne z rozpoznaniem BPD. Ostatnie badania wykazują większą wartość oceny stanu pacjenta w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego PMA (ang. postmenstrual age), dlatego jest propozycja nowej definicji BPD [7].

W populacji objętej programem w 2014 r. aż u 85% dzieci rozpoznano BPD, a w 2020 r., po kolejnym

rozszerzeniu, częstość ta zmniejszyła się do 37% (1192/3252 noworodków).

Z tabeli 1 wynika, że w miarę stopniowego rozszerzania programu zwiększała się liczba dzieci objętych programem: od początkowo 557 do 3252 w ostatnim sezonie immunizacji. O ponad dwa tygodnie wzrósł średni wiek ciążowy dzieci kwalifikowanych do programu (29,9), a przeciętna masa urodzeniowa zwiększyła się z 940 g do ponad 1400 g. W ciągu 13 lat trwania programu immunizacji skorzystało z niego ponad 18 tysięcy dzieci.

W grupie niemowląt zakwalifikowanych do programu w sezonie 2020/2021 pięć dawek Synagisu otrzymało 2289 (70%) dzieci, cztery dawki 530 (15%), a trzy dawki 433 (12%). Przeciętna liczba dawek przypadających na jednego uczestnika programu wynosi 4,5, co świadczy o efektywności programu mimo trwającej pandemii Sars-CoV-2.

Pandemia COVID-19 zwiększyła dostępność testów RT-PCR w kierunku RSV, grypy i COVID-19, testy te powinny być rutynowo stosowane w przypadku hospitalizacji z powodu zakażenia układu oddechowego, ponieważ jest to bardzo korzystne z punktu widzenia wyboru sposobu postępowania z dzieckiem. Rozpoznanie infekcji RSV w pierwszy półroczu pierwszego roku życia często łączy się z koniecznością jego hospitalizacji, bo wydolność oddechowa może się pogorszyć nagle. Rozpoznanie grypy obliguje do leczenia przyczynowego oseltamiwirem, a zakażenia COVID-19 – do izolacji i kwarantanny. Szybkie rozpoznanie przyczyn infekcji dróg oddechowych oraz ocena stanu ogólnego dziecka pomagają zdecydować o postępowaniu, tj. ewentualnej konieczności hospitalizacji. Wysoka czułość szybkich testów RT-PCR, które wykrywają wirusa grypy typu A/B & RSV, prowadzi do bardziej skutecznej i dokładnej opieki nad pacjentem. Badanie w miejscu świadczenia opieki zapewnia szybsze uzyskanie wyników niż badania laboratoryjne.

## CO NALEŻY ZMIEŃĆ W STRATEGII ZAPOBIEGANIA RSV?

Obecnie programem profilaktyki w Polsce są objęte niemowlęta do ukończenia pierwszego roku życia, urodzone w wieku ciążowym  $\leq 28$  tygodni lub z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz niemowlęta, które nie ukończyły szóstego miesiąca życia, urodzone w wieku ciążowym  $\leq 32$  tygodni [6].

Do populacji niemowląt z grupy wysokiego ryzyka należą także dzieci z wrodzonymi, hemodynamicznie istotnymi wadami rozwojowymi serca, oczekujące na korekcyjny zabieg kardiochirurgiczny (tab. 2). Nie zostały one włączone do programu prowadzonego przez neonatologów, ale profilaktyka zachorowań na RSV jest prowadzona u nich przez kardiologów także bezpłatnie.

Z rycin 1 i 2 wynika, że nieco bardziej dojrzałe wcześniaki (urodzone między 33. a 35. tygodniem

Tab. 1. Program profilaktyki zakażeń wirusem RS – podsumowanie 13 sezonów.

Ogólnopolski Program Profilaktyki zakażeń wirusem RS Podsumowanie 13 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	2020/21
Dziewięć tysięcy profilaktyka													
<b>Liczba</b>	557	464	582	556	626	1035	1108	1118	1212	1256	3258	3400	3252
Średni wiek niemowlęcy	27,2	26,8±1,4	27,1±1,47	26,7±1,5	26,7±1,6	27,2±2,0	-	-	-	27,8	-	29,7	29,9
Średnia masa urodzeniowa	341±281	331±238	3070±232	303±232	302±240	3014 ± 308	-	3029	-	3028	-	-	3431
Średnia liczba dni w szpitalu na jedno dziecko	3,8±1	2,7±0,8	3,7±1	3,7±1	3,8±1	3,9±1	4,3±1	4,1±1	-	-	4,5	4,6	4,5

W ciągu trzynastu lat profilaktyką objęto łącznie **18 387** dzieci.

Dane nieopublikowane, uzyskane z NFZ, dostępne dla Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii

Tab. 2. Czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu RSV.

Czynnik 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 do < 33 tyg. ciąży	2,2 (1,8-2,7)
33 do < 36 tyg. ciąży	1,8 (1,6-2,1)
Inne czynniki ryzyka (astma, mukowiscydoza, niedobór odporności)	2,3 (2,1-2,6)

Grupą referencyjną do obliczenia skorygowanego odsetka częstości IRR były dzieci z grupy niskiego ryzyka (nie należące do grup ryzyka)

Boyce TG et al. J Pediatr 2000;137:865-70

wieku ciążowego) także są obciążone większym ryzykiem ciężkiego zachorowania i koniecznością hospitalizacji niż noworodki urodzone o czasie.

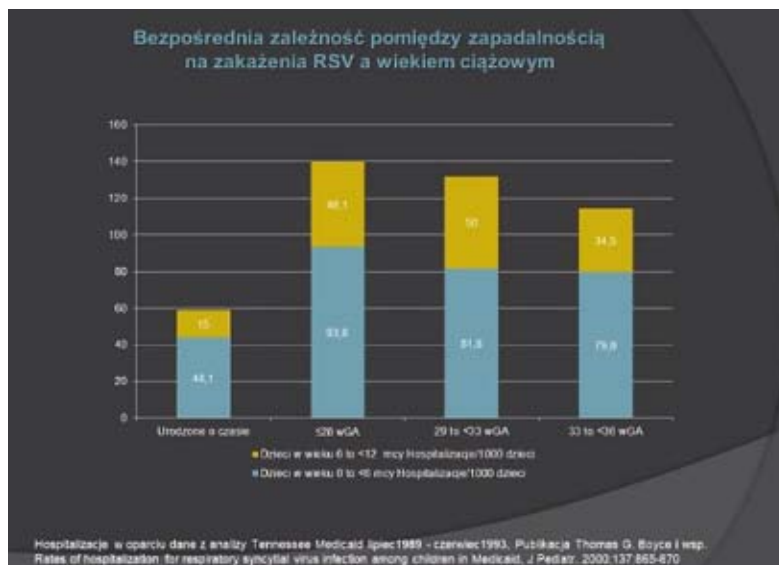
Objęcie tej populacji profilaktyką w trzech pierwszych miesiącach życia, a więc gdy ryzyko ciężkiego zachorowania jest największe, jeśli przypada na sezon zakażeń RSV, mogłoby okazać się kosztowo efektywne [8]. Ilustracją tego może być badanie, którego celem była ocena konsekwencji przebytego ciężkiego zakażenia RSV w grupie umiarkowanych i późnych wcześniaków [9]. Analiza była przeprowadzona na podstawie wyników siedmiu prospektywnych badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w latach 2000–2014. Badaniem objęto te niemowlęta urodzone z ciąży trwającej od 33 (330/7) do 35 tygodni (356/7), które nie otrzymały immunoprofilaktyki. Analizowano dane dotyczące pierwszego zakażenia RSV wymagającego

hospitalizacji w trakcie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowania.

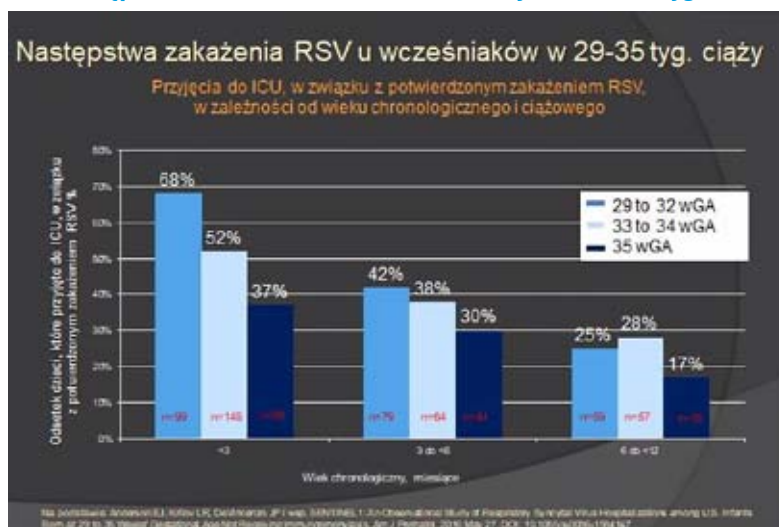
Grupa 267 dzieci była hospitalizowana z powodu RSV (RSVH), mediana wieku 8,4 tygodni. Częstość RSVH wynosiła 3,41%, mediana czasu hospitalizacji – 5,7 dni. Spośród badanych niemowląt 22,2% wymagało leczenia na oddziale intensywnej terapii przez 8,3 dni (mediana). Tlenoterapię stosowano przez 4,9 dni (mediana) u 70,4% dzieci, w tej grupie wentylacja mechaniczna była prowadzona u 12,7% przez 4,8 dni.

Porównanie kosztów leczenia zakażonych RSV noworodków, które nie otrzymały immunizacji, bo urodziły się w bardziej zaawansowanym wieku płodowym, pokazuje, że włączenie ich do programu byłoby efektywne kosztowo. Podobnie u niemowląt, u których rozpoznano ciężką postać dysplazji

Ryc. 1. Bezpośrednia zależność pomiędzy zapadalnością na zakażenia RSV a wiekiem ciążowym.



Ryc. 2. Następstwa zakażenia RSV dzieci urodzonych w 29–35 tygodniu ciąży.



oskrzelowo-płucnej i u których stwierdza się skłonność do nawracających epizodów obturacji oskrzeli, istnieje wysokie ryzyko ciężkiego zachorowania na infekcje dróg oddechowych wywołane RSV także w drugim roku życia. W przypadku pomyślnej ewolucji zmian w płucach w ciągu dwóch pierwszych lat życia noworodek urodzony przedwcześnie ma szansę korzystnej ich przebudowy i pomyślnego dalszego rozwoju. Nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych u dzieci z BPD wstrzymują proces korzystnej przebudowy ich płuc w kierunku zdrowia. Ochrona przed zachorowaniem na RSV w postaci profilaktyki Synagisem i włączenie do programu lekowego także w drugim roku życia mogłoby okazać się korzystne. Powyższe propozycje powinny stać się przedmiotem rozważań klinicystów i specjalistów od farmakoekonomii.

## PIŚMIENNICTWO

- Rutkowska M, Helwich E, Borecka R i wsp. Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie palivizumab. *Ped Pol* 2011;86(4):317-325.
- 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.
- Stein RT i wsp. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2016 Oct 14. doi: 10.1002/ppul.23570
- Simoes E, Bont L, Manzoni P. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infect Dis Ther* 2018;7:87-120.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych I marca 2018 (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018, 13).
- Helwich E, Borecka R. Profilaktyka zakażeń RSV. W: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*. Red. zbiorowa. Wyd. IV. Media-Press Sp. z o.o. Warszawa 2021: 415.
- Rutkowska M, Bober-Olesińska K. Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD) – nowa definicja, zasady zapobiegania i leczenia. W: *Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce*. Red. zbiorowa. Wyd. IV. Media-Press Sp. z o.o. Warszawa 2021: 242.
- Luna M, Manzoni P, Paes B i wsp. Expert consensus on palivizumab for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatric Respiratory Reviews* 2020;33:35-44.
- Anderson E. Burden of severe respiratory syncytial virus disease among 33-35 weeks' gestational age infants born during multiple respiratory syncytial virus seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:160-167.

data przyjęcia pracy - 4.01.2022  
data akceptacji - 24.01.2022