

RSV INFEKCE – SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY A IMUNOPROFYLAZE

MUDr. Martin Čihař¹, MUDr. Karel Liška², MUDr. Klára Klenková¹

¹Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neonatologické oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Respiratory syncytial virus (RSV) je nejčastější příčinou bronchiolitid a pneumonií u dětí do 3 let věku. Předčasně narozené děti, děti s chronickým plicním onemocněním a děti s vrozenými srdečními vadami mají zvýšené riziko těžkého průběhu RSV infekce. Závažný je nejen akutní průběh onemocnění, ale i pozdní morbidita. Léčba je většinou pouze podpůrná a postupy jsou často kontroverzní. Imunoprofylaxe je v současné době optimálním přístupem.

Klíčová slova: respiratory syncytial virus (RSV), nezralost, léčba, profylaxe.

RSV INFECTION – CURRENT THERAPY AND PREVENTION STRATEGIES

The respiratory syncytial virus (RSV) is the major cause of bronchiolitis and pneumonia in children up to the age of 3. Premature infants, infants with chronic lung disease and children with congenital heart disease are at a high risk of RSV infection. This infection not only manifests as a serious acute phase but also there is a high incidence of late morbidity. RSV treatment modalities are mainly supportive and often controversial, immunoprophylaxis being the optimal approach.

Key words: respiratory syncytial virus (RSV), prematurity, treatment, prophylaxis.

Úvod

RSV je středně velký RNA virus, který byl poprvé popsán v roce 1956 Morissem jako příčina infekce dolních dýchacích cest u opic. Virus patří do skupiny paramyxoviridae. Množí se v cytoplazmě napadených buněk.

Na povrchu viru detekujeme dva hlavní antigeny – glykoproteiny G a F. Rozeznáváme 2 skupiny RSV, které se liší pouze v antigenu G. Antigen F (fúzní) je společný. Tento glykoprotein umožňuje průnik viru do buňky, způsobuje fúzi buněčných membrán (tvorbu syncytia) a vyvolává protilátkovou odpověď. Protilátky proti F antigenu ochraňují tedy proti oběma skupinám RSV (3).

Epidemiologie

Infekce RSV má typicky sezónní charakter. Sezóna začíná každoročně koncem října a končí většinou v dubnu. Jednotlivé sezóny se mírně liší v počtu onemocnění.

Do 2 let věku onemocní prakticky všechny děti (68,8 % v 1. roce, 82,6 % do 2 let). Maximum výskytu je mezi 2. až 5. měsícem věku. Po prodělání onemocnění nevzniká dlouhodobá imunita (maximálně 2–3 měsíce). Závažnější formy se vyskytují u chlapců (1,5:1).

RSV je příčinou 75 % bronchiolitid a 40 % pneumonií ve věku do 3 let. Závažnost onemocnění s věkem klesá (3, 6).

Rizikovými faktory pro závažný průběh infektu jsou:

- nezralost
- chronické plicní onemocnění (bronchopulmonální dysplázie, cystická fibróza)
- vrozená srdeční vada (především vady s levoprávním zkratem)
- všechny stavy spojené s poruchou imunity (vrozené deficiency, HIV, onkologičtí pacienti atd.). Riziko hospitalizace z důvodu infekce dolních dýchacích cest je u nezralých dětí (pod 35. gestační týden) do 2 let věku 10× vyšší než u dětí donošených a činí 10 %.

Přibližně 40 % všech primárních RSV infekcí vede k závažnému průběhu dolních dýchacích cest. Mortalita se udává u rizikových skupin 4 %. Jen v USA je RSV důvodem 100 000 hos-

pitalizací a 4 000 úmrtí ročně (18). Dle údajů WHO zemře na světě každoročně 12 milionů dětí na infekci dolních dýchacích cest. Jedna třetina těchto úmrtí je v důsledku RSV infekce (dalším nejčastějším patogenem je *Haemophilus influenzae*) (18).

Závažná však není jen časná morbidita a mortalita. Velmi významná je také pozdní morbidita. Děti, které prodělaly bronchiolitidu, mají v 5,5 letech 6× častěji bronchodilatační terapii (33 versus 5,5 %), 1,8× častěji záchvaty kašle (66 versus 37 %) a 2,8× častěji trpí epizodami spastického dýchání (43 versus 15 %). Jiný zdroj uvádí, že tyto děti mají v šesti letech ve 40–50 % astma (13, 14).

Klinický obraz

Klinicky se RSV infekce projeví jako faryngitis, laryngitis, bronchitis, bronchiolitis nebo bronchopneumonie. U 40 % primárně infikovaných dojde k poškození dolních dýchacích cest.

Inkubační doba je 4 až 5 dnů. Prvními příznaky jsou rýma a zánět nosohltanu. Kašel se objevuje po 2 až 3 dnech. Teplota není výrazná. U nozokomiálních infekcí nezralých dětí jsou velmi časté apnoické paúzy.

Onemocnění trvá 7 až 21 dní. Průměrná doba hospitalizace je 4 až 7 dní.

Respirační selhání přichází v souvislosti s obstrukcí dýchacích cest (bronchiolitis) nebo v důsledku těžkých restriktivních parenchymatózních změn (pneumonie).

V patologicko-anatomickém obraze nacházíme virem indukovanou nekrózu respiračního epitelu, hypersekreci hlenu a edém submukózy s následnou hyperinflací či kolapsem distální plicní tkáně (3).

Diagnostika

Sérologické vyšetření je spolehlivé. Jsou však nutné dva odběry k průkazu sérokonverze a výsledek je k dispozici pozdě. Sérologie nám tedy nepomůže rozhodnout o etiologii v akutní fázi infektu.

Spolehlivé a hlavně rychlé jsou sety k přímému průkazu antigenu. Provedení testu je jednoduché. Všechny typy

testů jsou dodávány jednotlivě, takže není nutno čekat až se v laboratoři shromáždí více vzorků.

Rtg vyšetření je u bronchiolitid v 10 % normální, v 50 % je přítomen air trapping. Ve zbyvajících případech je patrná peribronchitida, intersticiální změny nebo atelektázy.

Léčba

V současnosti neexistuje kauzální terapie. Účinnost virostatika ribavirinu (analog guanosinu) byla posledními studiemi zpochybněna. Aplikace ribavirinu je technicky obtížná. Lék má mutagenní účinky a navíc není ani u nás registrován (11, 12).

Léčba je tedy symptomatická a podpůrná. U těžších forem je nutné zajistit dostatečný přívod tekutin, preventivně aplikovat antibiotika (vysoké riziko superinfekce) a pečovat o dýchací cesty.

Názory na podávání kortikoidů a bronchodilatancí jsou v literatuře značně rozdílné (4, 5, 17). Imunoglobuliny, ani specifické, nejsou v léčbě účinné, neboť virus má schopnost přestupovat přímo z buňky do buňky, aniž by mohl být neutralizován protilátkou (7).

Pokud dojde k respiračnímu selhání, je indikována řízená ventilace. Neexistuje univerzální doporučení jak dítě ventilovat. U malých dětí je při této infekci zvýšené riziko barotraumat. Je tedy nutno minimalizovat interferenci s ventilátorem (většinou je indikována razantní sedace). Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) je některými pracovníky doporučována.

U nejmladších dětí jsou nejtěžší formy infekcí někdy spojeny s plicní hypertenzí. V této situaci je indikována inhalace kyslíčnicku dusnatého (15).

Pokud nejzávažnější případy respirační insuficience nejsou zvládnutelné ventilační podporou, potom je indikována extrakorporální membránová oxygenace (ECMO). Publikováno je až 96 % přežití (10).

Očkování

Dosud nebyla vyvinuta očkovací látka. Vývoj je složitý. Vakcína musí být aplikována novorozenci, který má však nezralý imunitní systém s velmi nízkou odpovědí na glykoproteiny. Kromě toho imunogenicita RSV je velmi nízká.

Varováním je tragédie, která se udála v šedesátých letech v USA (9). Děti byly očkovány formalinem inaktivovanou vakcínou. Ve druhé sezóně po očkování měly tyto děti 4x vyšší mortalitu na RSV. Tento jev nebyl spolehlivě vysvětlen.

V současné době není naděje, že by byla vakcína k dispozici do 10 let. Probíhá vývoj řady očkovacích látek, z nichž jako nejnadějnější se jeví vakcína na bázi purifikovaného bílkovinného antigenu.

Bude-li v budoucnu očkování k dispozici, potom vznikne velký problém s jeho zařazením do očkovacího kalendáře (aplikace bude nutná každé 3 měsíce).

Imunoprofylaxe

Jak jsme již výše uvedli, běžné ani hyperimunní globuliny nejsou v léčbě účinné.

V prevenci jsou běžné imunoglobuliny rovněž neúčinné vzhledem k nízkému titru protilátek.

V prevenci infekcí byl použit hyperimunní globulin RespiGam (firmy Medimmune), který se u indikovaných skupin preventivně podával v devadesátých letech v USA. Preparát byl účinný. U dětí, kterým byl aplikován, došlo ke snížení rizika hospitalizace o 59 %. Preparát však měl řadu nevýhod. Musel být aplikován v dávce 15 ml/kg v intravenózní infuzi trvající 6 hodin. Infuze byla nutná každý měsíc. Bylo zde i riziko přenosu infekcí krevním derivátem. Imunoprofylaxe navíc interferovala s ostatním očkováním. Od podávání tohoto preparátu bylo postupně upuštěno (16, 19).

Nejnovějším imunoglobulinem, který je velmi účinný a je v současné době zaváděn do praxe, je přípravek Synagis (generický název palivizumab). Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti RSV. Synagis se aplikuje v USA od roku 1998 a v zemích Evropské unie od roku 1999.

Synagis

Cílem této protilátky je neutralizace RS viru vazbou na povrchový antigen F. Technologie výroby je velmi sofistikovaná. Jedná se o imunoglobulin třídy G, který se tedy skládá ze 2 těžkých a ze 2 lehkých řetězců. Koncové segmenty těchto řetězců (takzvané CDR segmenty) jsou zodpovědné za vazbu antigenu (21).

Výroba probíhá následujícím způsobem: Myši jsou infikovány RSV. Je jim vyjmuta slezina a jsou izolovány B lymfocyty. Tyto lymfocyty produkují myší monoklonální protilátku proti RSV. Tyto B buňky jsou sloučeny s myšími myelomovými buňkami, které jsou schopné množení v tkáňových kulturách. Vzniká tedy hybridní buňka, která je schopná množení a produkuje myší monoklonální protilátku. Následuje složitý proces humanizace, kdy jsou CDR segmenty transplantovány na lidský imunoglobulin G. Výsledný produkt je tedy z 95 % lidský (humanizovaný), pouze vazebná část (CDR) je myší (8).

Výroba probíhá v bioreaktorech, kde z původně vyrobených 5 ml vznikne během 9 týdnů 10 tisíc litrů kultury, od které se odfiltrují buňky, preparát se chromatograficky vyčistí a lyofilizuje. Závěrečným produktem jsou lahvičky o obsahu 50 a 100 mg. Ředí se 1 ml sterilní vody. Po naředění je roztok 6 hodin stabilní.

Dávkování bylo doporučeno tak, aby hladina palivizumabu neklesla pod 40 µg/ml, což je hladina, která in vitro vede k redukci replikace RSV o 99 % (8). Synagis se podává intramuskulárně v dávce 15 mg/kg (100 mg je v 1 ml) každý měsíc. Doporučeno je 5 dávek v průběhu sezóny.

K ověření účinnosti a bezpečnosti bylo provedeno mnoho studií, z nichž nejvýznamnější je pilotní studie Impact RSV Study z let 1996–1997 (20). Do této studie bylo zařazeno 139 center z USA, Kanady a Velké Británie. Zařazeno bylo 1 502 rizikových dětí. Zásadním výsledkem byla redukce nutnosti hospitalizovat rizikové děti z 10 % na 4,8 % (pozdější studie prokázaly ještě vyšší účinnost – REACH program 1,5 %, Outcomes Study 2,3 %, Expanded Access Program 1,2–3,7 %). Dále byla prokázána kratší doba hos-

pitalizace, kratší doba oxygenoterapie a počet dětí vyžadujících ventilační podporu byl nižší. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s placebem. Rovněž imunogenicitu preparátu nebyla prokázána.

Na základě provedených studií bylo vypracováno doporučení AAP (American Academy of Pediatrics) (1). K podávání palivizumabu jsou indikovány následující skupiny pacientů:

1. děti s bronchopulmonální dysplazií (BPD) do věku 24 měsíců, pokud ještě vyžadují léčbu (steroidy, diuretika atd.)
2. děti narozené před 32. týdnem do věku 6 měsíců
3. děti narozené před 28. týdnem do 12 měsíců věku (v době začátku RSV sezóny).

Z imunoprolaxe mohou rovněž profitovat děti s těžkými kombinovanými imunodeficity a s AIDS. Aplikace dětem se srdečními vadami dosud nebyla doporučena.

Publikována byla rovněž indikační kritéria pro evropské země, která jsou prakticky totožná (2).

Imunoprolaxe RSV v České republice

Přípravek Synagis® byl v České republice registrován v roce 2000. Bylo tedy třeba definovat naše specifická indikační kritéria s přihlédnutím k ekonomickým možnostem. Na základě diskuze ve výboru ČNeoS (Česká neonatologická společnost) byl vytvořen metodický pokyn, který byl posléze akceptován Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Tímto metodickým pokynem je zajištěna regulace preskripce přípravku (10 % ve srovnání s doporučením AAP), jednotnost postupu imunoprolaxe a další sledování pacientů.

V sezóně 2000/2001 byl v České republice zahájen program imunoprolaxe, do kterého byly zařazeny děti s nejtěžšími formami BPD (bronchopulmonální dysplazie).

Indikace jsou ČNeoS stanoveny takto:

1. novorozenci narození v 28. gestačním týdnu nebo dříve, u kterých byla diagnostikována bronchopulmonální dysplazie (dle definice CLD – oxygenoterapie, ventilační či distenční terapie ve 36. postkoncepčním týdnu)
2. novorozenci narození i ve vyšším gestačním týdnu, u kterých je rentgenologicky potvrzena emfyzematózně-bulózní forma BPD.

Pro všechny tyto pacienty platí věkový limit 1 rok v době začátku RSV sezóny (listopad).

Literatura

1. American Academy of Pediatrics. Prevention of respiratory syncytial virus infection: Indications for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. Pediatrics, 1998; 102: 1211–1216.
2. Carbonell X, Guiffre L, Kimpen J, Adam D. Guidelines for the use of Synagis (Palivizumab), a humanized monoclonal antibody, for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in high-risk infants: a consensus opinion. Infections in Medicine, 16, supplement G, 1999: 29–33.
3. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Virology, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: 1313–1351.
4. De Boeck K, Van de Aa N, Van Lierde S. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. J Pediatr 1997; 131: 919–921.
5. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. Pediatrics 1998; 101: 361–368.

Koordinačním pracovištěm (vedením centrálního registru pacientů) je určeno Novorozenecké oddělení s JIRP, FN v Motole (MUDr. Martin Čihař).

Dávkovací schéma

Každý indikovaný pacient dostane 5 intramuskulárních injekcí v měsíčních intervalech. Jednotlivá dávka je 15 mg/kg. V případě, že je pacient indikován až v průběhu RSV sezóny, je počet dávek příslušně redukován tak, aby imunoprolaxe byla ukončena nejpozději do konce dubna. Imunoprolaxe neinterferuje s jiným očkováním.

Přípravek Synagis® je registrován jako X. Je tedy zdravotnickému zařízení hrazen mimo lékový paušál jak v ambulantním, tak v hospitalizačním režimu.

Perinatologická centra indikují každoročně do 15. 10. své pacienty. Odešlou vyplněné speciální formuláře na adresu koordinačního pracoviště (centrálního registru). Koordinační pracoviště garantuje správnost indikace. Indikační formulář potvrzený koordinačním centrem je nezbytným podkladem pro schválení revizním lékařem. Vlastní imunoprolaxe by měla být zahájena nejpozději ve 2. polovině listopadu. Aplikace první dávky proběhne v perinatologickém centru. Zbylé dávky je možno delegovat na praktického pediatra. Rodiče i praktičtí lékaři jsou informováni, že v případě hospitalizace dítěte z důvodu infekce dýchacích cest je nutno v příslušné nemocnici provést serologické vyšetření na RSV.

V sezóně 2000/2001 bylo do programu zařazeno 30 dětí. Pouze 4 byly hospitalizovány pro respirační infekci. U těchto případů se však nejednalo o RSV etiologii.

V současné době probíhá druhá sezóna imunoprolaxe, ve které bylo do programu zařazeno celkem 46 dětí.

Pro období 2002/2003 se pokusíme rozšířit indikační kritéria o nezralé děti ohrožené nozokomiální infekcí. Pokud by se na oddělení, které pečuje o nezralé novorozence, prokázal výskyt RSV infekce, potom by pacientům z příslušného ošetřovacího boxu byla aplikována jedna dávka palivizumabu.

Závěr

Problematické RSV infekcí byla dosud u nás věnována pouze malá pozornost. Přitom se jedná o časté onemocnění se závažným průběhem i následky.

Imunoprolaxe přípravkem Synagis® u přísně indikovaných rizikových skupin se jeví jako optimální možnost prevence nejtěžších případů RSV infekce. I když naše zkušenosti jsou zatím malé, výsledky potvrzují účinnost a bezpečnost přípravku.

6. Grenough A. The impact of RSV disease, Expanding the horizons of pediatric RTI, September 2–3, 1999, Lisbon, Portugal.
7. Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. Antimicrob. Agents Chemother 1997; 31: 1882–1886.
8. Johnson S, Oliver C, Prince GA. Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. J Infect Dis 1997; 176: 1215–1224.
9. Kapiakian AZ, Mitchell RH, Chanock RM. An epidemiological study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. Am J Epidemiol 1969; 89: 405–421.
10. Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A. Role of ECMO in treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. Arch Dis Child 1995; 73: 91–94.

11. Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, et al. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22: 566–572.
12. Moler FW, Sreihart CM, Ohmit SE, et al. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J. Pediatr* 1996; 128: 422–428.
13. Murray M, Webb MS, Callagan C, et al. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 482–487.
14. Noble V, Murray M, Webb MS, et al. Respiratory status and allergy 9 to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 315–319.
15. Patel NR, Hammer J, Nichani S. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 81–87.
16. Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 135: 546–548.
17. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292–295.
18. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *The Lancet*, 1999; 354: 847–852.
19. Simoes AE, Sondheimer HM, Top FH. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group, *J Pediatr* 1998; 133: 492–499.
20. The Impact Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus monoclonal antibody prophylaxis. *Pediatrics*, 1998; 102: 531–537.
21. Top F. Clinical Overview of a Novel High-Tech, Monoclonal RSV Antibody. A Symposium on Novel Approaches in Prophylaxis of RSV, October 16, 1998; Paris.