

Imunoprofylaxe závažných forem RSV infekce neovlivňuje očkování u dětí – nová indikační kritéria

doc. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA

Ústav pro péči o matku a dítě, 3. LF UK, Praha

Respirační syncytiální virus (respiratory syncytial virus, RSV) je nejčastějším patogenem závažných infekcí dýchacích cest u dětí do 3 let. Prevalence onemocnění je 68,8% v prvním roce života a 82,6% do 2 let věku dítěte. Pro prevenci RSV infekcí u vysoce rizikových dětí (prematurita, chronická plicní onemocnění, srdeční vady) je doporučována aplikace palivizumabu. Palivizumab je monoklonální protilátka proti specifickému epitopu RSV, která neutralizuje virus a inhibuje penetraci virového obalu do plazmatické membrány hostitelské buňky. Podávání palivizumabu neinterferuje se standardním očkováním dítěte. Metaanalýzy prokázaly jednoznačně účinnost palivizumabu ve snížení incidence závažných forem RSV infekcí a aplikace palivizumabu je momentálně součástí Evidence Based Medicine. Aktuálně byla v ČR rozšířena indikační kritéria imunoprofylaxe RSV infekcí pro nedonošené novorozence a změněna lyofilizovaná forma palivizumabu na formu likvidní, která eliminuje potencionální problémy při aplikaci.

Klíčová slova: imunoprofylaxe, respirační syncytiální virus, palivizumab, respirační infekce, indikační kritéria.

Immunoprophylaxis of severe RSV infections does not influence vaccination of children – new indication criteria

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequent pathogen of serious respiratory infections in children under 3 years of age. The prevalence of the disease reaches 68.8% in the first year of life and 82.6% in the children under 2. For prevention of the RSV infections in high-risk infants (prematurity, chronic lung diseases, congenital heart diseases) administration of palivizumab is recommended. Palivizumab is a monoclonal antibody against specific RSV epitope, neutralizing the virus and inhibiting penetration of the viral envelope into the plasmatic membrane of the host cell. The administration of palivizumab does not interfere with the vaccination of the infant. The metaanalyses have consistently shown the efficacy of palivizumab in decrease of severe RSV infections incidence, and the administration of palivizumab is a part of the Evidence Based Medicine at present. Currently, in the Czech Republic the indication criteria for the RSV infection immunoprophylaxis of preterm infants have been extended and the lyophilized palivizumab formulation has been replaced by a liquid one, which eliminates potential problems relating to the administration.

Key words: immunoprophylaxis, respiratory syncytial virus, palivizumab, respiratory infection, indication criteria.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 247–250

Úvod

Respirační syncytiální virus (respiratory syncytial virus, RSV) patří společně s virem parainfluenzy, parotitidy a spalniček do skupiny *Paramyxovirů*. RSV má dva subtypy označované jako A a B. Hlavními antigenními determinanty viru jsou povrchové strukturální proteiny F a G. Protein G zprostředkuje přichycení viru na hostitelskou buňku a je strukturálně odlišný pro jednotlivé subtypy A a B. Protein F zajišťuje penetraci viru do buňky a způsobuje fúzi buněčných membrán (tvorbu syncytia). Protein F má značnou homologii aminokyselinových sekvencí u A i B typu RSV a proto indukuje tvorbu protektivních protilátek proti oběma typům. Vstupní branou RSV do organismu je sliznice dýchacích cest. Inkubační doba je typicky 2–8 dní (1, 2).

Epidemiologie

Infekce RSV má typický sezónní charakter. V České republice začíná RSV sezóna koncem října/začátkem listopadu a končí většinou koncem března/začátkem dubna s maximálním výsky-

tem RSV infekcí v zimních měsících. RSV infekce se vyskytuje celosvětově, postihuje zejména děti do tří let věku a jednotlivé sezóny se mohou lišit v počtu případů a průběhu onemocnění (vliv virulence, globálních a environmentálních faktorů).

Pravděpodobnost infekce je závislá na věku dítěte, celkové morbiditě dítěte a expozici virům. RSV se přenáší kapénkovou cestou a/nebo přímým kontaktem. Prevencí proti šíření RSV jsou standardní hygienicko-epidemiologická opatření (dodržování zásad mytí rukou, používání ústenky při ošetřování dítěte a známkách infekce). Specifickými opatřeními je omezení kontaktu se sourozenci a/nebo dětmi navštěvujícími kolektivní zařízení (škola, škola apod.), adekvátní délka kojení a snížení rizikových faktorů prostředí v rodině (např. kouření rodičů). Ve zdravotnickém zařízení se doporučuje omezení návštěv a plánovaných invazivních výkonů (např. operace) v období výskytu RSV na oddělení. Nejohroženější skupinou pro vznik závažných forem RSV jsou rizikové kojenci ve stáří 2–5 měsíců v průběhu RSV sezóny. Prevalence onemocnění

je 68,8% v prvním roce života a 82,6% do 2 let věku dítěte (2, 4, 7).

Rizikové faktory vzniku RSV infekce

Rizikovými faktory vzniku RSV infekce jsou:

1. Prematurita: riziko závažného průběhu infekce dolních dýchacích cest je u nezralých 10x vyšší.
2. Chronická plicní onemocnění: bronchopulmonální dysplazie, chronické plicní onemocnění, cystická fibróza, syndrom Mikity-Wilson, domácí oxygenoterapie.
3. Srdeční vady: korigované srdeční vady s jednodukorovou cirkulací a závažnou hypoxémií, vrozené srdeční vady (VSV) s významným levo-pravým zkratem indikovaným k operaci, dilatační kardiomyopatie, VSV s významnou plicní hypertenzí, transplantace srdce.
4. Závažné imunodeficiency.
5. Demografické a environmentální faktory: věk matky, výskyt alergických onemocnění v rodině, kojení, počet rodinných příslušníků,

domácí zvířata, sourozenci navštěvující kolektivní zařízení. Enviromentální, demografické a familiární rizikové faktory u nedonošených novorozenců jsou uvedeny v tabulce 1 (1, 2, 8, 9, 10, 11).

Klinická symptomatologie RSV infekce

Klinická manifestace RSV infekce je velmi variabilní a závisí na věku a celkové morbiditě dítěte. V symptomatologii lehkých forem RSV infekcí dominují příznaky postižení horních dýchacích cest (upper respiratory tract infection, URTI) – rhinitis, nasopharyngitis, laryngitis, stridor, dysfonie eventuálně conjunctivitis a otitis media. U těžkých forem jsou postiženy dolní dýchací cesty (lower respiratory tract infection, LRTI). Těžké formy nejčastěji probíhají jako bronchiolitida (43–90 %), pneumonie (5–40 %) a tracheobronchitida (10–30 %).

Závažným symptomem RSV infekce je apnoe. Apnoe může být příčinou i náhlého a neočekávaného úmrtí kojence (SIDS).

Relativně vysoké procento pacientů, kteří prodělali bronchiolitidu vyvolanou RSV infekcí, trpí rekurentní dušností, pískoty (wheezing) nebo abnormalitou plicních funkcí. Po 5–10 letech se u těchto pacientů potvrdila diagnóza chronického astmatu (až 90 %). Celosvětově je chronickým astmatem postiženo až 155 milionů jedinců. Onemocnění RSV vyžaduje každoročně hospitalizaci zejména dětských pacientů a pacientů s rizikovými faktory. Mortalita závažných RSV infekcí se pohybuje kolem 4 % (4, 5, 6, 13).

Diagnostika RSV infekce

Při akutní infekci dýchacích cest můžeme RSV diagnostikovat ze sekretu dýchacích cest:

1. Kultivačně: časově a laboratorně velmi náročné.
2. Sérologicky: průkaz protilátek je možné validně stanovit za 2 týdny po prodělané akutní fázi infekce.
3. Imunofluorescenčně (ev. immunoassay): rychlá detekce antigen, možno použít bedside u lůžka pacienta. Relativně vysoká senzitivita a specifita (85 %), příznivá cena.
4. Polymerase chain reaction (PCR): stanovení nukleové kyseliny viru, velmi přesná a relativně rychlá diagnostika. Nevýhodou je velmi vysoká cena testu (1, 2, 11).

Terapie RSV infekce

Účinná kauzální léčba RSV infekce není zatím dostupná. Současná antivirotika mají velmi limitované použití. Inhalační antivirotikum ribavirin (syntetický nukleosid) je indikován u imunokompromitovaných dětí při terapii závažných virových pneumonií. Aplikace ribavirinu je velmi technologicky náročná, preparát má řadu závažných kontraindikací a nežádoucích účinků. Efektivní a bezpečná orální antivirotika s nízkou cytotoxicitou a selektivní inhibicí virové aktivity jsou ve fázi experimentu a preklinického testování. Terapie RSV infekcí zůstává symptomatologická a adjuvantní (bronchodilatační terapie, inhalační steroidy, systémové kortikoidy, antibiotika, surfactant, antileukotrieny, mimotělní membránová oxygenace apod.) (2, 4, 12).

Prevence RSV infekce – očkování

Účinná a bezpečná vakcína pro prevenci RSV onemocnění není momentálně k dispozici (2).

Imunoprophylaxe RSV infekce

K imunoprophylaxi vzniku onemocnění u vysoce rizikových novorozenců se používá preparát palivizumab (Synagis). Palivizumab je lidská monoklonální protilátka (IgG1k) proti specifickému epitopu – strukturálnímu povrchovému glykoproteinu F (fúzní protein) RSV. Palivizumab neutralizuje virus a inhibuje penetraci virového obalu do plazmatické membrány hostitelské buňky prostřednictvím proteinu F. Humanizovaná monoklonální protilátka se skládá z lidských (95 %) a z myších (5 %) sekvencí protilátek. Má silný neutralizující a fúzi inhibující účinek proti A i B subtypu RSV. Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podáváno jednou měsíčně v období předpokládaného rizika RSV v komunitě (v ČR listopad – březen). Optimální je zahájit aplikaci před začátkem RSV sezóny (v ČR poslední týden v říjnu a první týden v listopadu). Další dávky jsou podávány v měsíčních intervalech během sezóny (konec aplikace poslední týden v únoru nebo první týden v březnu).

Účinnost imunoprophylaxe byla prokázána řadou randomizovaných a placebem kontrolovaných studií (celkem u 2831 pacientů). Metaanalýza studií prokázala signifikantní snížení závažných forem RSV komplikací indikovaných k hospitalizaci (RR 0,49, 95 % CI 0,37–0,64). Imunoprophylaxe je indikována u nedonošených novorozenců, u novorozenců s chronickým plicním

Tabulka 1. Rizikové faktory hospitalizace dítěte pro závažné formy RSV infekce (Multivariate Analysis in Single-Country Studies)

	FLIP2	PICNIC	RISK	LOLLIPOP	Munich RSV Study
Počet případů	5 441	1 832	2 514	964	375
Hospitalizace pro RSV, n (%)	202 (3,7)	66 (3,6)	129 (5,1)	28 (3,9)	20 (5,3)
Gestační stáří (týden)	> 32–35	33–< 36	> 32–< 36	32–36	33–35
Země	Španělsko	Kanada	Nizozemí	Nizozemí	Německo
Design studie	Cohort	Cohort	Prospective	Cohort	Cohort
Prognostické faktory					
Chronologický věk v období sezóny	X	X	X	NS	
Rodiče kuřáci (pasivní kouření dítěte první rok života)		X		X	
Kouření matky v těhotenství	X			NS	
Sourozenec navštěvující kolektivní zařízení	X	X	X	NS	X
Růstová restrikce		X		NS	
Délka kojení < 2 měsíce	NS		X	NS	
Výskyt atopie v rodině			X		
Mužské pohlaví		X		NS	X
Návštěva kolektivního zařízení	X	X	X	NS	
X: statisticky signifikantní parameter, NS: non-signifikant (není statisticky významné), prázdné pole – nezhodnoceno					

onemocněním a u dětí se závažnými vrozenými srdečními vadami (**Evidence Based Medicine**).

Ke snížení rizika opakované hospitalizace se doporučuje, aby se pokračovalo v podávání měsíčních dávek palivizumabu po celou sezónu RSV i u dětí, které byly hospitalizovány s RSV (3, 8, 14, 15).

Možné nežádoucí účinky palivizumabu: bolest, lokální reakce po aplikaci – zarudnutí, edém, hematom, febrilie. Velmi vzácně se může manifestovat závažná alergická reakce, dýchací obtíže, urtika, křeče a febrilie.

V současné době byla změněna lyofilizovaná forma palivizumabu na formu likvidní. Likvidní forma eliminuje potencionální problémy při přípravě a aplikaci účinné látky (nedostatečné rozpuštění lyofilizátu, zabránění tvorbě vzduchových bublin při rozpouštění, které mohou být následně aplikovány intramuskulárně a způsobovat bolestivé hematomy).

Nová indikační kritéria imunoprolaxe RSV infekce (změny zvýrazněny) – Česká neonatologická společnost

- Novorozenci gestačního stáří $\leq 28 + 6$ s diagnostikovanou bronchopulmonální dysplazií (BPD). Pro tyto pacienty platí věkový limit 12 měsíců a/nebo 12 měsíců od propuštění z perinatologického centra.
- Novorozenci gestačního stáří $\leq 28 + 6$ a/nebo porodní hmotností $\leq 1\,000$ gramů bez BPD narození maximálně 6 měsíců před začátkem a/nebo propuštění v průběhu RSV sezóny.
- **Novorozenci gestačního stáří 29 + 0 - 31 + 6 porodní hmotností $\leq 1\,500$ gramů bez BPD narození maximálně 6 měsíců před začátkem RSV sezóny a/nebo propuštění v průběhu RSV sezóny (1. 11. – 31. 3.).**
- Všichni novorozenci s BPD bez ohledu na gestační stáří, kteří vyžadovali léčbu BPD/CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny. Tito novorozenci mají nárok na imunoprolaxi do 2 let věku.
- Hospitalizovaní nezralí novorozenci, ohrožení nozokomiální RSV infekcí mají nárok na aplikaci 1 dávky Synagisu.

Indikační kritéria imunoprolaxe RSV infekce – Česká společnost dětské pneumologie (zpracováno podle aktuálního indikačního formuláře odborné společnosti)

- Všichni novorozenci s BPD, bez ohledu na gestační týden, kteří vyžadovali léčbu BPD/

CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny a nebyli indikováni neonatologem a jsou v péči pneumologické ordinace. Tito novorozenci mají nárok na imunoprolaxi do 2 let věku (možnost aplikovat Synagis i 2 sezóny).

- Děti na domácí oxygenoterapii do 2 let věku dítěte – Z 991.
- Děti po operaci plic do 2 let věku dítěte – Z 924.
- Wilson Mikity syndrom do 2 let věku dítěte – P 270.

Indikační kritéria imunoprolaxe RSV infekce – Česká společnost dětské kardiologie (zpracováno podle aktuálního indikačního formuláře odborné společnosti)

- Děti s jednodukorovou cirkulací nebo závažnou hypoxémií.
- Děti se srdečním selháním: vrozené vady srdce (VSV) s významným levo-pravým zkratem indikovaným k operaci nebo dilatační kardiomyopatie.
- Děti s významnou plicní hypertenzí.
- Děti po transplantaci srdce.

Výše uvedená kritéria jsou určena dětem do 2 let věku.

Závěr

Imunoprolaxe RSV infekcí palivizumabem je účinným prostředkem pro snížení závažných forem RSV infekce u rizikové a jasně definované populace dětí (viz indikační kritéria). **Imunoprolaxe neovlivňuje očkovací kalendář dítěte** (účinek imunoprolaxe je odlišný od mechanismu očkování).

Ošetřující lékař by měl každého indikovaného pacienta odeslat na příslušné pracoviště, které provádí aplikaci palivizumabu (perinatologická centra, pneumologové pro děti a dorost, dětská kardiocentra). Imunoprolaxe má nejenom krátkodobý, ale také dlouhodobý efekt (snížení pískotů a bronchiálního astmatu).

Literatura

1. Čihař M. RSV infekce v dětském věku. Klinický průběh, možnosti léčby a imunoprolaxe. Vakcinologie 2009; 3: 50–53.
2. Kopriva F, Mihál V. Respirační syncytiální virus – možnosti prevence a léčby. Klinická farmakologie a farmacie. 2012; 26(4): 3–7.
3. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrcina V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 4: CD006602. doi: 10.1002/14651858.

4. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012: 609–617.

5. Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G, Gouyon JB, Lanari M. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27(10): 891–899.

6. Carbonell-Estrany X, Bont L, Doering G, Gouyon JB, Lanari M. Clinical relevance of prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm infants born between 33 and 35 weeks gestational age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27(10): 891–899.

7. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? Crit Care Med. 1990; 18(12): 1357–1359.

8. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jimenez J, Fernandez-Colomer B, Guzman-Cabanas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27(9): 788–793.

9. Gijtenbeek RG, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJ. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. Eur J Pediatr. 2015; 174(4): 435–442.

10. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23(9): 806–814.

11. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. Eur J Pediatr. 2003; 162(4): 230–236.

12. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. Respir Res. 2008; 9: 78.

13. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med. 2013; 368(19): 1791–1799.

14. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. Pediatr Res. 2011; 70(2): 186–191.

15. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. Pediatrics. 2010; 125(1): e35–51.

Článek doručen redakci: 10. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 17. 8. 2015

doc. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA

Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157, 147 00 Praha 4
z.stranak@seznam.cz