

Maria Borszewska-Kornacka¹, Agnieszka Mastalerz-Migas²

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym w polskiej populacji pacjentów pediatrycznych z perspektywy ekspertów

Artykuł stanowi obszernie streszczenie pracy:

Maria K. Borszewska-Kornacka, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Teresa Jackowska, Iwona Paradowska-Stankiewicz, Ernest Kuchar, Jan Mazela, Ewa Helwich, Marcin Czech, Ryszard Lauterbach, Jarosław Pinkas, Mirosław Wielgoś, Jacek Wysocki.

Respiratory syncytial virus infections in Polish pediatric patients from an expert perspective.

Vaccines (Basel) 2023; 11: 1482. doi: 10.3390/vaccines11091482.

Wstęp

We wrześniu 2023 r. w czasopiśmie „Vaccines” ukała się publikacja autorstwa polskich specjalistów medycyny rodzinnej, pediatrii, neonatologii, perinatologii, wakcynologii, epidemiologii, zdrowia publicznego i farmakoekonomiki przedstawiająca sytuację epidemiologiczną w Polsce w zakresie zakażeń wirusem syncytialnym nabłonka oddechowego (*respiratory syncytial virus* – RSV), a także monitorowania i podejmowanych działań profilaktycznych. Autorzy tej pracy tworzą Radę Naukową Koalicji RSV powołanej przez Fundację Koalicja dla Wcześniaka, która jest prorodzicielską organizacją pozarządową wspierającą i edukującą rodziców wcześniaków w wielu obszarach opieki zdrowotnej, w tym rozwoju i odporności. Głównym celem Koalicji RSV jest wyznaczenie kierunków działań zmierzających do zmniejszenia liczby zakażeń wirusem RS i liczby hospitalizowanych pacjentów. Pozwoli to odciążyć system opieki zdrowotnej w związku z kosztami leczenia powikłań infekcji wywoływanych wirusem RS wśród dzieci. Aby osiągnąć zamierzone cele, niezbędne są działania zwiększające świadomość w zakresie objawów oraz konsekwencji zakażeń RSV, a także sposobów profilaktyki wśród lekarzy rodzinnych, pediatrów, rodziców i decydentów. W Polsce do tej pory nie

stworzono dostatecznego systemu monitorowania i raportowania zakażeń RSV, a testowanie do lutego bieżącego roku nie było powszechne.

Epidemiologia i objawy zakażeń RSV

Ostre infekcje układu oddechowego należą do najczęstszych przyczyn hospitalizacji i ambulatoryjnych wizyt kontrolnych u dzieci. Jednym z najczęstszych patogenów wywołujących te infekcje jest RSV. Wirus RS odpowiada za 33 mln zakażeń i ponad 3,5 mln hospitalizacji na całym świecie. Narażone na niego są dzieci i osoby po 65. roku życia, ale z danych wynika, że dzieci i młodzież stanowią 70% wszystkich osób hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzelików i oskrzeli wywołanego przez RSV. Częstość występowania tych chorób jest wyższa u najmniejszych dzieci (do 1. roku życia) i maleje wraz z wiekiem. Uważa się, że każde dziecko do 2. roku życia ma kontakt z RSV, który jest 4-krotnie bardziej zakaźny od wirusa grypy [1]. Z polskich publikacji, dotyczących najczęściej danych z poszczególnych placówek pediatrycznych, wynika, że większość zakażeń RSV w naszym kraju jest diagnozowana między styczniem a marcem, a zachorowania pojawiają się również w grudniu i kwietniu [2–7]. Tylko 8,4% zakażeń jest raportowanych w innych

miesiącach [6]. Analiza danych z ośmiu sezonów sugeruje, że sezon zakażeń zaczyna się najczęściej w tygodniu 50. (późny grudzień) i trwa do tygodnia 15. kolejnego roku (połowa kwietnia), osiągając szczyt między tygodniami 4. a 10. (luty i marzec) [7]. Najczęstszymi formami klinicznymi zakażenia RSV są zapalenie oskrzelików, oskrzeli i płuc. Objawy to przede wszystkim nieżyt nosa, kaszel, niewysoka gorączka i świszczący oddech w łagodnej postaci choroby oraz przyspieszony oddech, wciąganie międzyżebry, niepokój i sinica obwodowa w cięższej postaci. W najpoważniejszych przypadkach pojawia się centralna sinica, przyspieszenie oddechu do ponad 70 oddechów/min, senność i bezdech, a choroba może zagrażać życiu, zwłaszcza u dzieci przedwcześnie urodzonych i dzieci z grup ryzyka [8]. Obecnie nie istnieje terapia celowana, a leczenie ma charakter objawowy. Autorzy publikacji wskazują na znaczne rozbieżności w leczeniu zakażeń RSV. Zastosowanie leków rozszerzających oskrzela raportowano u ponad 85% pacjentów, antybiotykoterapię u 16–100%, zastosowanie kortykosteroidów wziewnych u 12,2–87,5%, a ogólną kortykosteroidoterapię u 6,1–55,7% chorych. Antybiotyki były zazwyczaj stosowane w celu zapobieżenia nadkażeniom bakteryjnym, mimo że są one rzadkie w przypadku infekcji RSV [4, 7, 9–12].

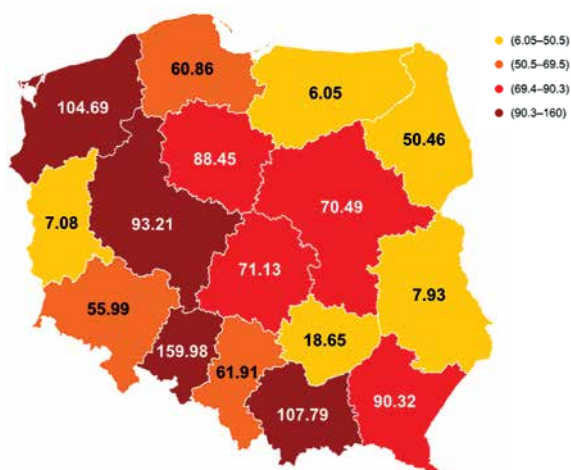
Obciążenie chorobami układu oddechowego w Polsce zostało oszacowane przez Lange i wsp., którzy wzięli pod uwagę wszystkie hospitalizacje z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych w 2014 r. [3]. W całej populacji pediatrycznej ostre infekcje dróg oddechowych były odpowiedzialne za 32,4% hospitalizacji. W grupie pediatrycznych pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej

infekcji dróg oddechowych zakażenie RSV zostało potwierdzone u 31% dzieci poniżej 2. roku życia i u 49–53% dzieci poniżej 5. roku życia [4–6]. W badaniu populacyjnym Rząd i wsp. [2] wzięli pod uwagę 57 552 hospitalizacje z powodu zakażenia RSV pomiędzy rokiem 2010 a 2020 u dzieci poniżej 5. roku życia. Obliczyli, że częstość hospitalizacji w tej populacji wynosi 267,5 na 100 000 (1132,1 na 100 000 dla dzieci poniżej 1. roku życia). Większość pacjentów (81,7% przypadków) stanowiły dzieci poniżej 1. roku życia, z których 61,7% nie ukończyło pół roku [4]. Liczba hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w odniesieniu do wielkości populacji pediatrycznej różniła się znacząco w poszczególnych województwach, przyjmując wartości od 6,05 do 159,98 na 100 000 (ryc. 1) [13].

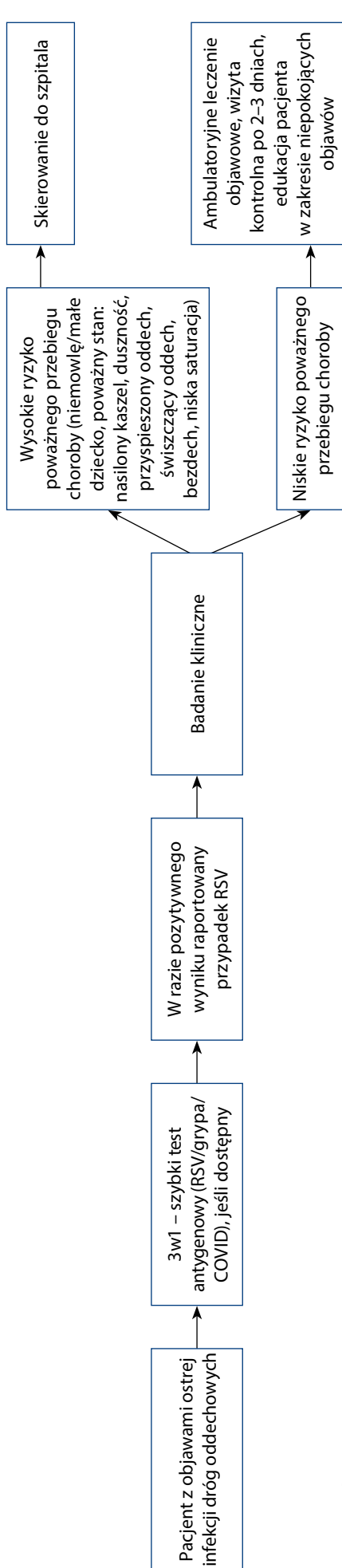
Diagnostyka zakażeń RSV i ścieżka pacjenta

W ostatnich latach, częściowo ze względu na pandemię COVID-19, lekarze interniści i pediatrzy leczący ostre infekcje układu oddechowego zyskali dostęp do nowych narzędzi diagnostycznych. Szybkie testy PCR (*polymerase chain reaction*) i testy Strep umożliwiają klinycystom odróżnienie zakażeń wirusowych od bakteryjnych, co pozwala podjąć decyzję dotyczącą terapii antybiotykowej. Z kolei testy combo diagnozujące COVID-19, grypę i RSV pozwalają rozróżnić poszczególne wirusy. Ich wyniki wpływają na sposób raportowania, natomiast decyzja o potencjalnej hospitalizacji jest oparta głównie na ocenie klinicznej ryzyka (ryc. 2 i 3). Zakażenie RSV może zostać potwierdzone testem antygenowym lub PCR. W przeciwieństwie do testu PCR test antygenowy jest w stanie wykryć jedynie wysoką wiramię, więc przypadki bezobjawowe i z małą ilością wirusa będą skuteczniej wykrywane przez test PCR. W Polsce wszystkie przypadki ostrej infekcji dróg oddechowych powinny być raportowane co tydzień zarówno przez poradnie, jak i szpitale. Od lutego 2023 r. rozporządzeniem ministra zdrowia wszystkie ośrodki POZ zostały zobowiązane do rejestracji zakażeń potwierdzonych wynikiem testu laboratoryjnego. Zmiana ta jest związana z rosnącą dostępnością szybkich testów oraz ich finansowaniem przez NFZ. Liczba zakażeń publikowana jest co tydzień na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego.

W wielu przypadkach dokładna etiologia ostrej infekcji układu oddechowego pozostaje jednak nieznaną. Wyznaczone przez autorów publikacji

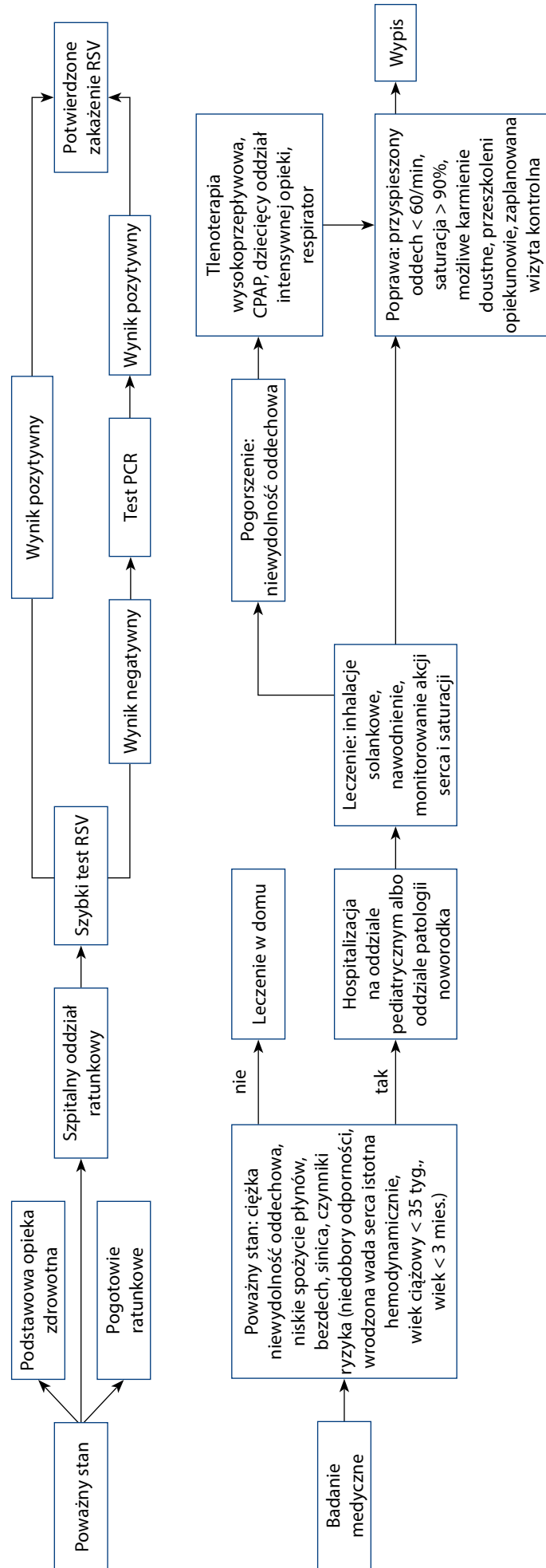


Rycina 1. Liczba hospitalizacji z powodu infekcji syncytialnym wirusem oddechowym na 100 000 dzieci [13]



Rycina 2. Ścieżka pacjenta w opiece ambulatoryjnej

COVID – coronavirus disease, RSV (respiratory syncytial virus) – syncytialny wirus oddechowy.



Rycina 3. Ścieżka pacjenta w opiece szpitalnej

CPAP (continuous positive airway pressure) – ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, PCR (polymerase chain reaction) – reakcja łańcuchowa polimerazy, RSV (respiratory syncytial virus) – syncytialny wirus oddechowy.

ścieżki pacjenta w opiece ambulatoryjnej powinny w znacznym stopniu usprawnić diagnostykę, kohortowanie pacjentów i ich leczenie.

Profilaktyka zakażeń RSV w Polsce

Obecnie nie istnieje skuteczna szczepionka przeciw zakażeniom RSV u dzieci. Jedynym dostępnym produktem zapobiegającym chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV w tej populacji jest humanizowana mysia immunoglobulina monoklonalna G1 – paliwizumab (Synagis). Jest ona podawana w serii 5 domięśniowych zastrzyków aplikowanych co 30 dni podczas sezonu RSV w dawce 15 mg/kg masy ciała [14, 15]. W Polsce paliwizumab jest stosowany od 2008 r. u dzieci zagrożonych ciężkim przebiegiem choroby (tab. 1) w ramach programu lekowego dostępnego w 67 ośrodkach neonatologicznych trzeciego stopnia referencji. Wypracowany w ciągu wielu lat nadzór neonatologiczny, a także kardiologiczny doprowadził do aktualnego kształtu zadowalającego programu profilaktyki, uzupełnionego w 2023 r. o dzieci z masą ciała poniżej 1500 g urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca. Nadal jednak duża grupa wcześniaków oraz dzieci z niedoborami odpornościowymi nie jest objęta tym programem lekowym.

Nowe kierunki rozwoju profilaktyki zakażeń RSV

Możliwości zapobiegania zakażeniom RSV mogą ulec poprawie dzięki pojawiającym się nowym terapiom. W listopadzie 2022 r. Komisja Europejska zatwierdziła nirsewimab (Beyfortus), ludzkie przeciwciało monoklonalne immunoglobuliny G1 kappa, do zapobiegania wywołanym przez RSV zakażeniom dolnych dróg oddechowych u noworodków i niemowląt w ich pierwszym sezonie infekcyjnym [16]. W badaniu obejmującym 1490 niemowląt choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez RSV i wymagająca leczenia pojawiła się u 1,2% dzieci, którym podano nirsewimab i u 5% dzieci w grupie placebo, co przekłada się na efektywność 74,5%. Wyniki te sugerują, że pojedyncza dawka nirsewimabu skutecznie chroni zdrowe niemowlęta urodzone o czasie i późne wcześniaki przed wywołanymi przez RSV chorobami dolnych dróg oddechowych wymagającymi opieki medycznej [17]. Nirsewimab jest rekomendowany wszystkim dzieciom poniżej 6. miesiąca życia przez ekspertów we Francji i Hiszpanii [17, 18]. Niedawno opublikowany przegląd systematyczny i metaanaliza pokazały, że zarówno paliwizumab, jak i nirsewimab w porównaniu z placebo istotnie redukują ryzyko zakażenia RSV i będącej jego efektem poważnej choroby

Tabela 1. Zmiany w programie lekowym paliwizumabu od 2008 r. [15]

Sezon	Kryteria włączenia
2008–2009	dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną: <ul style="list-style-type: none"> • urodzone w 2008 r., wiek ciążowy ≤ 30 tygodni lub • urodzone w 2007 r., wiek ciążowy ≤ 26 tygodni lub • wiek < 2 lat z ciężką postacią dysplazji oskrzelowo-płucnej
2009–2013	dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną: <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 3 miesięcy, wiek ciążowy < 30 tygodni lub • wiek < 6 miesięcy, wiek ciążowy < 28 tygodni
2013–2018	wiek < 1 roku i: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ciążowy ≤ 28 tygodni lub • dysplazja oskrzelowo-płucna
2018–02.2023	dzieci: <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 1 roku i: <ul style="list-style-type: none"> - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni, 6/7 dni lub - dysplazja oskrzelowo-płucna • wiek < 6 miesięcy i wiek ciążowy 29–32 tygodni, 6/7 dni
od 03.2023	dzieci: <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 6 miesięcy i: <ul style="list-style-type: none"> - wiek ciążowy 29–32 tygodni, 6/7 dni lub - wiek ciążowy ≤ 35 tygodni, 6/7 dni i waga urodzeniowa ≤ 1500 g • wiek < 1 roku, wiek ciążowy ≤ 28 tygodni, 6/7 dni • wiek < 2 lat, z dysplazją oskrzelowo-płucną • wiek < 2 lat, z hemodynamicznie istotną wadą wrodzoną serca i z: <ul style="list-style-type: none"> - jawną niewydolnością serca mimo leczenia farmakologicznego lub - wtórnym nadciśnieniem płucnym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, lub - siniczą wadą serca i przezskórnym utlenieniem tętniczym < 90%

[19]. W kwietniu 2023 r. Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMA) zarekomendowała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej Arexvy – pierwszej szczepionki chroniącej osoby w wieku 60 i więcej lat przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV. W lipcu 2023 r. Abrysvo – dwuwalentna szczepionka podjednostkowa firmy Pfizer – została zaakceptowana przez EMA do użytku w populacji osób starszych oraz kobiet w ciąży. Ponadto jeszcze jeden preparat – oparta na mRNA szczepionka firmy Moderna – jest w późnej fazie badań klinicznych. Każda z tych szczepionek podawana jest jako pojedynczy zastrzyk domięśniowy, dla wszystkich wykazano dobry profil bezpieczeństwa [20].

Piśmiennictwo

- Li Y, Wang X, Blau DM i wsp. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 2047-2064.
- Rząd M, Kanecki K, Lewtak K i wsp. Human respiratory syncytial virus infections among hospitalized children in Poland during 2010–2020: study based on the national hospital registry. *J Clin Med* 2022; 11: 6451.
- Lange J, Kozielski J, Bartolik K i wsp. Analysis of the incidence of acute respiratory diseases in the paediatric population in Poland in the light of the “Health Needs Map”. *Adv Respir Med* 2020; 88: 204-214.
- Cegielska K, Pogonowska M, Kalicki B. An analysis of respiratory syncytial virus infections in children up to 24 months old hospitalized in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine between 2016 and 2017. *Pediatr Med Rodz* 2018; 14: 69-77.
- Pancer K, Ciągła A, Gut W i wsp. Infections caused by RSV among children and adults during two epidemic seasons. *Pol J Microbiol* 2011; 60: 253-258.
- Pancer KW, Gut W, Abramczuk E i wsp. Non-influenza viruses in acute respiratory infections among young children. High prevalence of HMPV during the H1N1V.2009 pandemic in Poland. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 627-632.
- Wrotek A, Czajkowska M, Jackowska T. Seasonality of respiratory syncytial virus hospitalization. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1279: 93-100.
- Crowe JE. Respiratory syncytial virus. W: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF (Eds.). Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2016.
- Pogonowska M, Guzek A, Goscinska A i wsp. Compensatory epidemic of RSV infections during the COVID-19 pandemic. An analysis of infections in children hospitalised in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Medical Institute in Warsaw in 2020–2021. *Pediatr Med Rodz Paediatr Fam Med* 2022; 18: 52-57.
- Fedorczak A, Zielińska N, Nosek-Wasilewska P i wsp. Comparison of COVID-19 and RSV infection courses in infants and children under 36 months hospitalized in paediatric department in fall and winter season 2021/2022. *J Clin Med* 2022; 11: 7088.
- Kusak B, Grzesik E, Konarska-Gabryś K i wsp. Bronchiolitis in children – Do we choose wisely? *Dev Period Med* 2018; 22: 323-328.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC i wsp. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474-e1502.
- Mapa Potrzeb Zdrowotnych w Zakresie Lecznictwa Szpitalnego dla Polski. https://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/17_polska.pdf. Dostęp: 19.06.2019.
- Rogovik AL, Carleton B, Solimano A i wsp. Palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Can Fam Physician* 2010; 56: 769-772.
- Helwich E, Miszczak-Knecht M, Sands D i wsp. Stanowisko ekspertów dotyczące rozszerzenia wskazań do profilaktyki ciężkich infekcji wirusem syncytium nabłonka oddechowego (RSV) za pomocą paliwizumabu u noworodków i niemowląt. *Stand Med/Pediatr* 2022; 19: 549-555.
- Keam SJ. Nirsevimab: first approval. *Drugs* 2023; 83: 181-187.
- Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y i wsp. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022; 386: 837-846.
- Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J i wsp. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2023 Recommendations. *An Pediatr (Engl Ed)* 2023; 98: 58.e1-58.e10.
- Sun M, Lai H, Na F i wsp. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e230023.
- Chuang YC, Lin KP, Wang LA i wsp. The impact of the COVID-19 pandemic on respiratory syncytial virus infection: a narrative review. *Infect Drug Resist* 2023; 16: 661-675.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas, prof. UMW
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Syrokomli 1
51-141 Wrocław
e-mail: kk.medrodzinna@gmail.com