

Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii w zakresie zasad zapobiegania zakażeniom wirusa RS w grupach wysokiego ryzyka

Opracował Zespół Ekspertów w składzie:

- prof. dr hab. n. med. Paweł Januszewicz, dr n. med. Marek Migdał
Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa
- prof. dr hab. n. med. Janusz Gadzinowski, dr n. med. Jan Mazela
Akademia Medyczna, Poznań
- prof. dr hab. n. med. Jacek Pietrzyk
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
- prof. dr hab. n. med. Urszula Godula-Stuglik
Akademia Medyczna, Zabrze
- doc. dr hab. n. med. Jacek Wysocki, dr n. med. Mariola Schwartz
Specjalistyczny ZOZ nad Matką i Dzieckiem, Poznań
- doc. dr hab. n. med. Andrzej Piotrowski
Akademia Medyczna, Łódź
- dr n. med. Piotr Korbal
Wojewódzki Szpital Zespolony, Bydgoszcz
- dr n. med. Andrzej Pogorzelski
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Rabka
- dr n. med. Ewa Gulczyńska
Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki", Łódź

Słowa kluczowe: RSV, wcześniactwo, zakażenie dróg oddechowych

Wstęp

Ostre zakażenia dróg oddechowych pozostają nadal istotnym problemem w pediatrii. Wg danych WHO każde dziecko poniżej 5 roku życia choruje około 5 razy w roku (dzieci miejskie 5 - 8, wiejskie 3 - 5). Najpoważniejsze konsekwencje wiążą się z zakażeniami dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików, płuc). U dzieci najmniejszych, poniżej 1 roku życia, najczęstszą przyczyną zakażeń dolnych dróg oddechowych są wirusy, a spośród nich najistotniejszą rolę odgrywa wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV - respiratory syncytial virus).

Wirus RS zakaża całą populację dzieci, zarówno starszych jak i niemowląt. Prawie 100% dzieci do drugiego roku życia w USA przechodzi przynajmniej jedną infekcję wirusem RS. Przebieg zakażenia jest dużo cięższy u niemowląt z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, wadami serca, wcześniactwem w wywiadzie lub innymi ciężkimi chorobami układowymi czy niedoborami odporności.

Obecnie, coraz częściej podkreśla się związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia astmy oskrzelowej, a przebyciem we wczesnym okresie niemowlęcym zakażenia RSV.

Zarówno przyczynowe, jak i objawowe leczenie zakażenia RSV okazało się mało skuteczne, stąd też opublikowane w ostatnim roku zalecenia Amerykańskiej Akademii Pediatrii oraz grupy ekspertów europejskich podkreślają znaczenie działań profilaktycznych.

Sytuacja epidemiologiczna

Wirus RS jest jednym z najczęstszych patogenów wywołujących zakażenia dróg oddechowych u małych dzieci.

Zakażenia występują sezonowo, na półkuli północnej z największą częstością od listopada do kwietnia. O powszechności zakażeń świadczą doniesienia z krajów o dokładnej rejestracji zachorowań (USA, Kanada, Szwecja), gdzie wykazano, że około 50% dzieci zakaża się RSV podczas pierwszego w ich życiu okresu epidemicznego oraz to, że pod koniec drugiego roku życia prawie wszystkie dzieci mają przeciwciała anty-RSV świadczące o zakażeniu tym wirusem. Wirus RS jest w USA przyczyną 91 000 hospitalizacji rocznie oraz 4500 zgonów. Wśród dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzelików prawie 50%, a z powodu zapalenia płuc 25% stanowią dzieci zakażone wirusem RS.

Wg danych europejskich, śmiertelność dzieci z grup wysokiego ryzyka z potwierdzonym zakażeniem RSV wynosi 1 - 3%.

Dane dotyczące zakażeń wywołanych wirusem RS w Polsce są fragmentaryczne. W materiale pochodzącym ze Specjalistycznego ZOZ-u nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu, obejmującym okres 1993-99, potwierdzono zakażenie wirusem RS u 23% spośród 1350 dzieci do końca drugiego roku życia, hospitalizowanych z powodu ostrych zapaleń dróg oddechowych.

Pierwsze szersze badania przeprowadzono w Polsce w sezonie 1999/2000 w sześciu ośrodkach pediatrycznych. W grupie 136 niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zapaleń dolnych dróg oddechowych etiologia RSV została potwierdzona w 21% przypadków.

Rola zakażeń RSV w grupach ryzyka

Wcześnieactwo w wywiadzie i dysplazja oskrzelowo-płucna

Niemowlęta z wcześnieactwem w wywiadzie są 10-krotnie bardziej narażone na zakażenia dolnych dróg oddechowych w porównaniu z urodzonymi o czasie. Około 80% udokumentowanych zakażeń RSV u niemowląt hospitalizowanych podczas sezonu RS, występuje u tych, które były urodzone przed 32 tygodniem ciąży.

Istotne jest, że przebieg zakażenia w tej grupie jest ciężki, a dzieci te wymagają zazwyczaj leczenia w warunkach intensywnej terapii.

W związku z coraz lepszą opieką perinatalną w Polsce granice przeżywalności wcześniaków uległy wyraźnemu przesunięciu w kierunku wcześniejszych tygodni życia wewnątrzmacicznego oraz niższej masy urodzeniowej noworodka. Następstwem leczenia zaburzeń oddychania u wcześniaków w okresie noworodkowym jest przewlekła choroba płuc (CLD - chronic lung disease), znana również jako dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD - bronchopulmonary dysplasia). Prospektywne badania nad populacją niemowląt z BPD wykazały, że 90% z nich zachorowało w okresie zimowym na ostre zapalenie dróg oddechowych, które w 59% było wywołane wirusem RS.

W Polsce liczba wcześniaków wynosi około 50.000 rocznie. Liczbę dzieci z rozpoznaniem BPD szacuje się na ok. 400 nowych przypadków rocznie, wśród nich większość stanowią wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży. Tylko w województwach wielkopolskim i lubuskim w roku 1997 zarejestrowano 30 nowych przypadków BPD, w 1998 - 41, a w 1999 już 51 nowych przypadków BPD. Szacunkowo oznacza to przyrost o około 25% rocznie.

Wstępne analizy przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi pozwoliły na określenie częstości ponownych hospitalizacji z powodu zakażeń dolnych i górnych dróg oddechowych w ciągu pierwszego roku życia dzieci z wcześnieactwem w wywiadzie. W grupie noworodków urodzonych poniżej 26 tygodnia ciąży 50% wymagało ponownej hospitalizacji w pierwszym roku życia. Noworodki urodzone pomiędzy 27 a 30 tygodniem ciąży

wymagały hospitalizacji w pierwszym roku życia z powodu zakażeń dróg oddechowych w 37%. Część z nich wymagała wielokrotnej hospitalizacji.

Dane Śląskiego Centrum Pediatrii dotyczące dzieci z BPD wskazują, że 32% z nich wymagało w pierwszym roku życia ponownej hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych.

Dzieci z wrodzonymi wadami serca

Zakażenie wirusem RS przebiega ciężiej u dzieci z wrodzonymi wadami serca, chociaż odsetek hospitalizacji jest taki sam jak u dzieci bez wad serca. Pobyt w szpitalu dzieci z wadami serca jest znacznie wydłużony, pacjenci ci wymagają w większym procencie leczenia w oddziale intensywnej terapii oraz stosowania oddechu zastępczego. Śmiertelność w tej grupie jest 25-krotnie wyższa, niż u dzieci bez wad serca.

Inne badania wykazały, że dzieci zakażone wirusem RS, u których stwierdzano wadę serca, w 83% wymagają tlenoterapii, w 33% leczenia w oddziale intensywnej terapii i w 19% oddechu zastępczego.

W Polsce w ostatnich latach w związku ze znacznym spadkiem liczby urodzeń obserwuje się również zmniejszanie liczby wrodzonych wad serca. Szacuje się, że obecnie w Polsce co roku rodzi się około 3800 dzieci z wadami serca.

Mukowiscydoza

Do grupy zwiększonego ryzyka należą również dzieci chore na mukowiscydozę w wieku poniżej drugiego roku życia. Stwierdzono, że 38% z nich wymagało hospitalizacji z powodu niewydolności oddechowej, wywołanej w 1/3 przypadków zakażeniem wirusem RS. Leczenia oddechem zastępczym wymagało 42% zakażonych RSV, a 71% wymagało ciągłej tlenoterapii po wypisaniu ze szpitala.

Według danych Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy w Polsce rozpoznaje się około 60 nowych przypadków mukowiscydozy rocznie.

Diagnostyka zakażenia RSV

Podejrzenie zakażenia RSV można postawić na podstawie obrazu klinicznego, wieku pacjenta i czasu wystąpienia infekcji. Rozpoznanie można potwierdzić stwierdzając obecność wirusa w materiale pobranym z górnych dróg oddechowych. Szybka identyfikacja czynnika etiologicznego jest możliwa dzięki wykrywaniu antygenów wirusa przy użyciu immunofluorescencji pośredniej lub Abbott TestPack RSV, który jest testem immuno-enzymatycznym służącym do szybkiego wykrywania wirusa RS w aspiratach, popłuczynach i wymazach z nosa i gardła. Abbott TestPack RSV może wykrywać nieinfekcyjnego wirusa, który nie namnaża się w hodowlach komórkowych.

Innym sposobem jest metoda odwrotnej transkrypcji i łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR), która pozwala na namnożenie i identyfikację genomu niewielkiej liczby kopii wirusa.

Diagnostyka radiologiczna i laboratoryjna ma znaczenie pomocnicze, pozwalające głównie na wykluczenie zakażeń o innej etiologii.

Dotychczasowe metody leczenia i ich skuteczność

Jedynym znanym lekiem stosowanym w leczeniu przyczynowym zakażeń RSV jest rybawiryna (Virazole(tm)) podawana wziewnie. Lek ten został zatwierdzony przez Amerykańską Komisję Żywności i Leków (FDA) w 1986 r., nie jest natomiast zarejestrowany w Polsce. Rybawirynę podaje się w postaci nebulizacji w ciągu 12 do 20 godzin na dobę, przez okres 3 do 5 dni, w zależności od stanu klinicznego. Wstępne badania sugerowały, że stosowanie rybawiryny hamuje replikację wirusa i skraca czas tlenoterapii. W roku 1996 Amerykańska Akademia Pediatrii, w związku z wynikami najnowszych badań klinicznych, podała w wątpliwość skuteczność tego leczenia, przy jednoczesnych wysokich kosztach oraz możliwym szkodliwym działaniu na personel medyczny.

Rutynowo stosowane leczenie objawowe (bronchodilatatory, kortykosteroidy) nie wykazuje wyższej skuteczności w stosunku do placebo w kontrolowanych badaniach wielośrodkowych. Profilaktyczne stosowanie antybiotyków może pogorszyć rezultaty leczenia.

Brak możliwości przyczynowego leczenia zakażeń RSV spowodował znaczne zainteresowanie badaniami naukowymi mającymi określić skuteczność metod zapobiegania zakażeniom. Dotychczasowe badania wykazały nieskuteczność szczepionek inaktywowanych, a także brak efektywności niespecyficznych immunoglobulin dożylnych. Przełomem w profilaktyce RSV stało się zastosowanie preparatów zawierających globuliny hiperimmunizowane.

W 1996 roku FDA zatwierdziła do stosowania w grupach zwiększonego ryzyka w USA immunoglobulinę RespiGam(tm). Zawiera ona IgG otrzymaną z surowicy zdrowych dawców z wysokim mianem przeciwciał przeciwko wirusowi RS. Zalecano podawanie immunoglobuliny na miesiąc przed rozpoczęciem sezonu RSV i powtarzanie jej przez cały sezon. Preparat ten był zalecany w grupach zwiększonego ryzyka: u dzieci młodszych niż 2 lata, wymagających leczenia tlenem z powodu BPD oraz u noworodków przedwcześnie urodzonych (< 32 tygodnia ciąży) nie mających BPD. Na podstawie badań klinicznych, w których stwierdzono statystycznie gorsze wyniki w grupie leczonej w stosunku do placebo, FDA nie zatwierdziła stosowania tego preparatu u dzieci z wrodzonymi wadami serca.

Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że RespiGam z uwagi na dużą objętość musi być podawany w postaci powolnych wlewów dożylnych.

Nowe możliwości profilaktyki pojawiły się w roku 1998, kiedy w USA dopuszczono do stosowania Synagis(r) (palivizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko RSV). Zastosowanie tego leku u 1839 dzieci w sezonie 1998/99 w USA pozwoliło na zmniejszenie w sposób istotny częstości hospitalizacji (2,3% w stosunku do 10,6% w grupie dzieci otrzymujących placebo), jak również zmniejszenie liczby dzieci wymagających leczenia w oddziałach intensywnej terapii.

Proponowany sposób postępowania

Postępowanie profilaktyczne

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń bardzo istotnym elementem zapobiegania zakażeniom RSV jest edukacja rodziców, opiekunów i personelu medycznego dotycząca zmniejszania ryzyka ekspozycji i przenoszenia wirusa. W czasie trwania sezonu zakażeń RSV (w warunkach polskich od listopada do kwietnia) w środowisku dziecka z grupy wysokiego ryzyka konieczne jest stosowanie takich prostych zaleceń, jak częste mycie rąk, unikanie kontaktu ze starszymi dziećmi, zmniejszenie ekspozycji na dym tytoniowy (bierne palenie). W miarę możliwości powinno unikać się także przebywania w dużych zbiorowościach (np. żłobki).

Zgodnie z oceną Amerykańskiej Akademii Pediatrii oraz grupy ekspertów europejskich, jedynym swoistym postępowaniem profilaktycznym jest stosowanie humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciwko RSV - Synagis®.

Zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom wirusem RS w polskiej populacji dzieci z grup wysokiego ryzyka

Profilaktyczne stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-RSV jest zalecane:

- w pierwszym roku życia:
- u niemowląt bez dysplazji oskrzelowo-płucnej:
 - ✓ urodzone przed 28. tyg. ciąży, jeśli na początku sezonu zakażeń RSV (listopad) mają poniżej 12 miesięcy życia,
 - ✓ u niemowląt urodzonych pomiędzy 28. i 32. tygodniem ciąży, jeśli na początku sezonu zakażeń RSV (listopad) mają 6 miesięcy życia lub mniej,
 - ✓ u niemowląt urodzonych pomiędzy 33. i 35. tygodniem ciąży, jeśli na początku sezonu zakażeń RSV (listopad) mają 6 miesięcy życia lub mniej i występują u nich dodatkowe środowiskowe czynniki ryzyka (patrz pkt. 4)
- u niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną: wszystkie dzieci do 12 miesiąca życia
- w drugim roku życia: dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną wymagające stosowania co najmniej jednego z następujących leków: tlenu, kortykosteroidów, diuretyków lub leków rozszerzających oskrzela, które na początku sezonu zakażeń RSV (listopad) nie ukończyły 24 miesięcy życia.

Profilaktyka zakażeń wirusem RS przy użyciu przeciwciał monoklonalnych powinna być prowadzona jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia dzieci z grupy wysokiego ryzyka (obecnie wcześniactwo i/lub dysplazja oskrzelowo-płucna). Zalecane dawkowanie monoklonalnych przeciwciał anti-RSV przewiduje podawanie 15 mg/kg masy ciała domięśniowo co 30 dni w czasie sezonu zakażeń RSV.

U niemowląt przebywających w domu pierwszą dawkę przeciwciał należy podać w październiku, przed wystąpieniem sezonu wzmożonych zachorowań wywołanych RSV, przy czym kolejne dawki podaje się co miesiąc - maksymalnie 5 dawek w sezonie.

W przypadku wcześniaków opuszczających oddział intensywnej terapii noworodka w sezonie zakażeń RSV lub bezpośrednio przed tym sezonem, pierwszą dawkę przeciwciał należy podać 3 - 5 dni przed wypisem dziecka z oddziału.

Integralną częścią profilaktyki powinna być edukacja rodziców, pediatrów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej dotycząca środowiskowych czynników ryzyka zakażeniem RSV w postaci:

- narażenia na bierne palenie,
- znacznego zagęszczenia mieszkańców (szczególnie dzielenia pokoju z rodzeństwem),

- skupisk dzieci (np. żłobek).

Aktualnie brak jest sprawdzonego standardu postępowania wśród dzieci z wrodzonymi wadami serca, mukowiscydozą, niedoborami odporności. Nie zaleca się stosowania leczniczego przeciwciał monoklonalnych anty-RSV u dzieci z obecnymi już objawami zakażenia wirusem RS. np. wada serca), powinno się odbywać w warunkach szpitalnych.

Postępowanie lecznicze

W przypadku zachorowania na zapalenie płuc lub zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS leczenie jest objawowe i zależy od wieku oraz stanu dziecka. Leczenie niemowląt, szczególnie z grup zwiększonego ryzyka (wcześniactwo, dysplazja oskrzelowo-płucna, choroby współistniejące np. wada serca), powinno się odbywać w warunkach szpitalnych.

Piśmiennictwo

Kimpen J, Schaad U

Treatment of RSV bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases
Pediatr Infect Dis J 1997, 16, 479-481

Yuksel B, Greenough.

Birth weight and hospital readmission of infants born prematurely
Arch Pediatr Adolesc Med. 1994, 148, 384-388.

American Academy of Paediatrics

Prevention of RSV infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV
Paediatrics 1998, 102, 5, 1211-1216.

Meissner HC, Welliver R, Chartrand S, Law B, Weisman L, Dorkin H, Rodriguez W

Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanised RSV monoclonal antibody, for prevention of RSV infection in high risk infants: a consensus opinion
Pediatr Infect Dis J 1999, 18, 223-231.

Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G

Impact of palivizumab on expected costs of RSV infection in preterm infants: potential for savings
Clinical Therapeutics 1999, 21, 752-66.