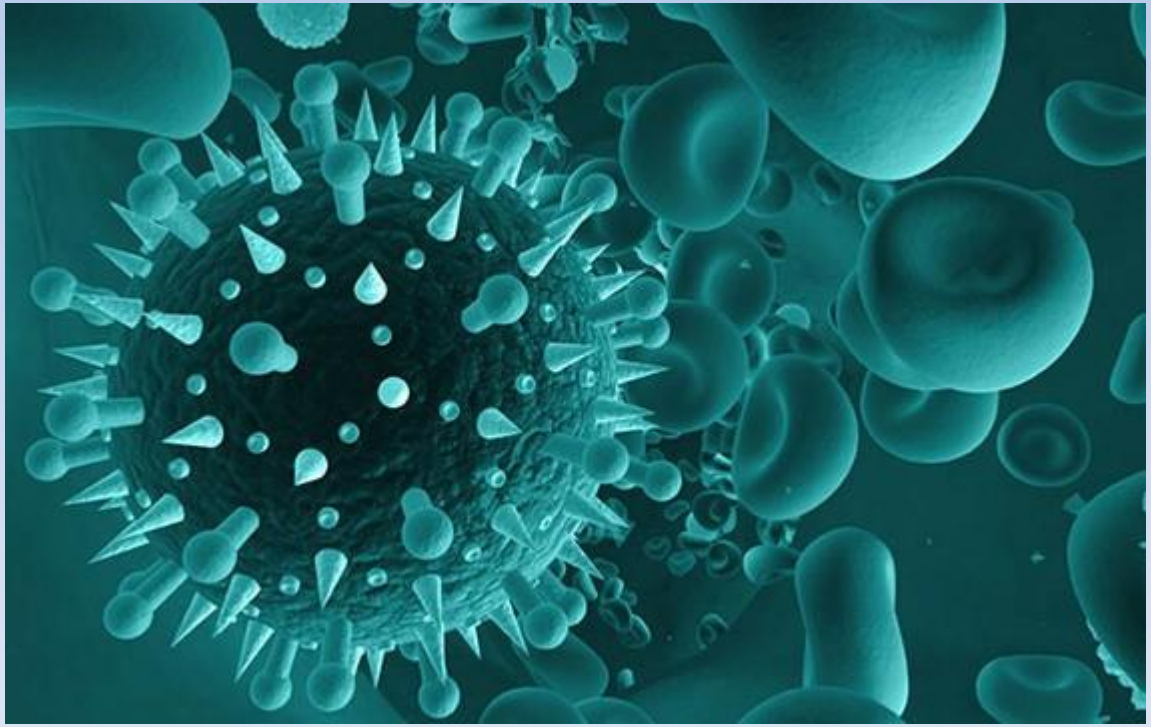
Profilaktyka i leczenie zakażeń wirusem RS



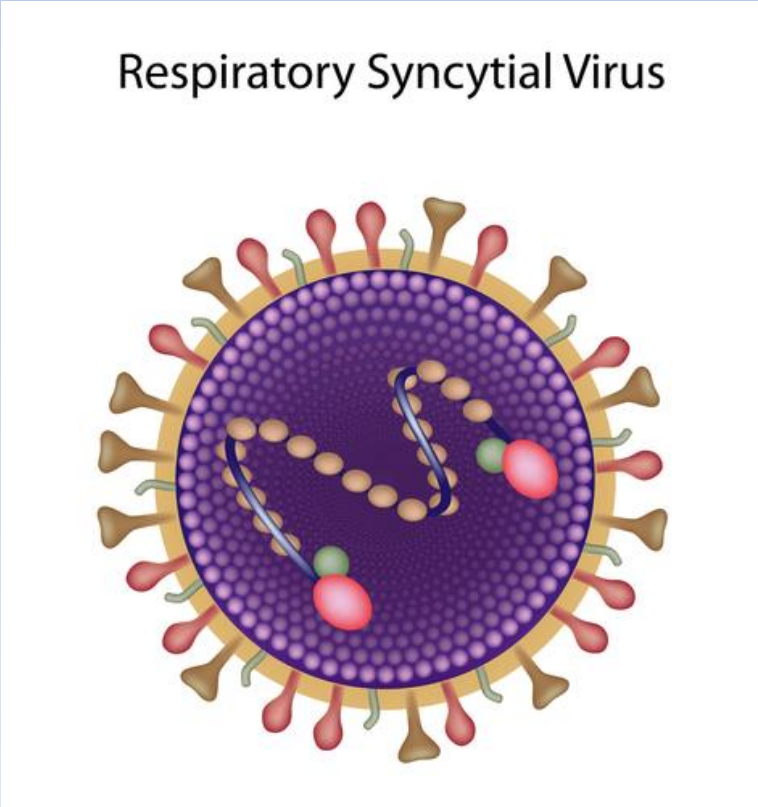
Alicja Kornacka

Klinika Zakażeń Noworodka

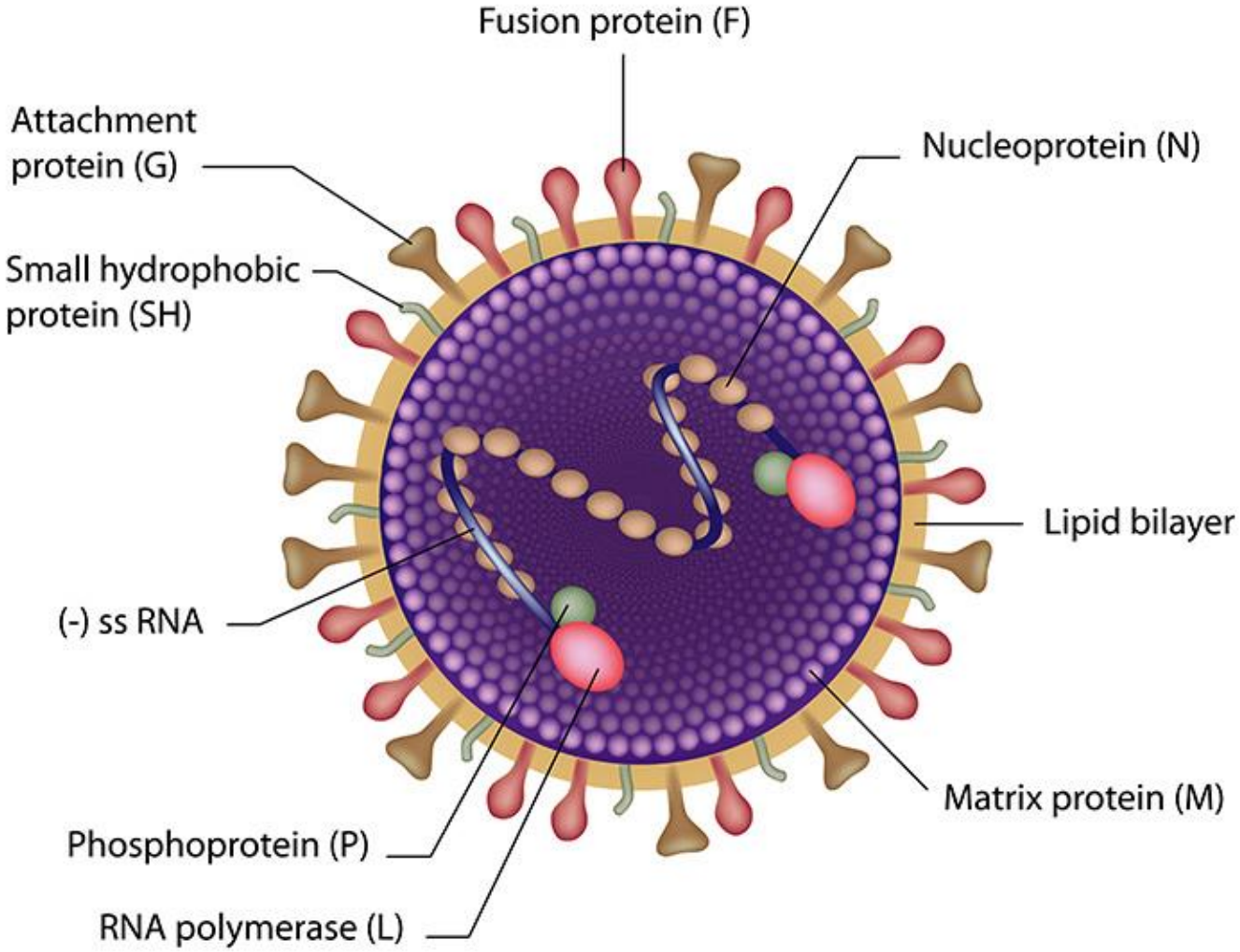
Poznań

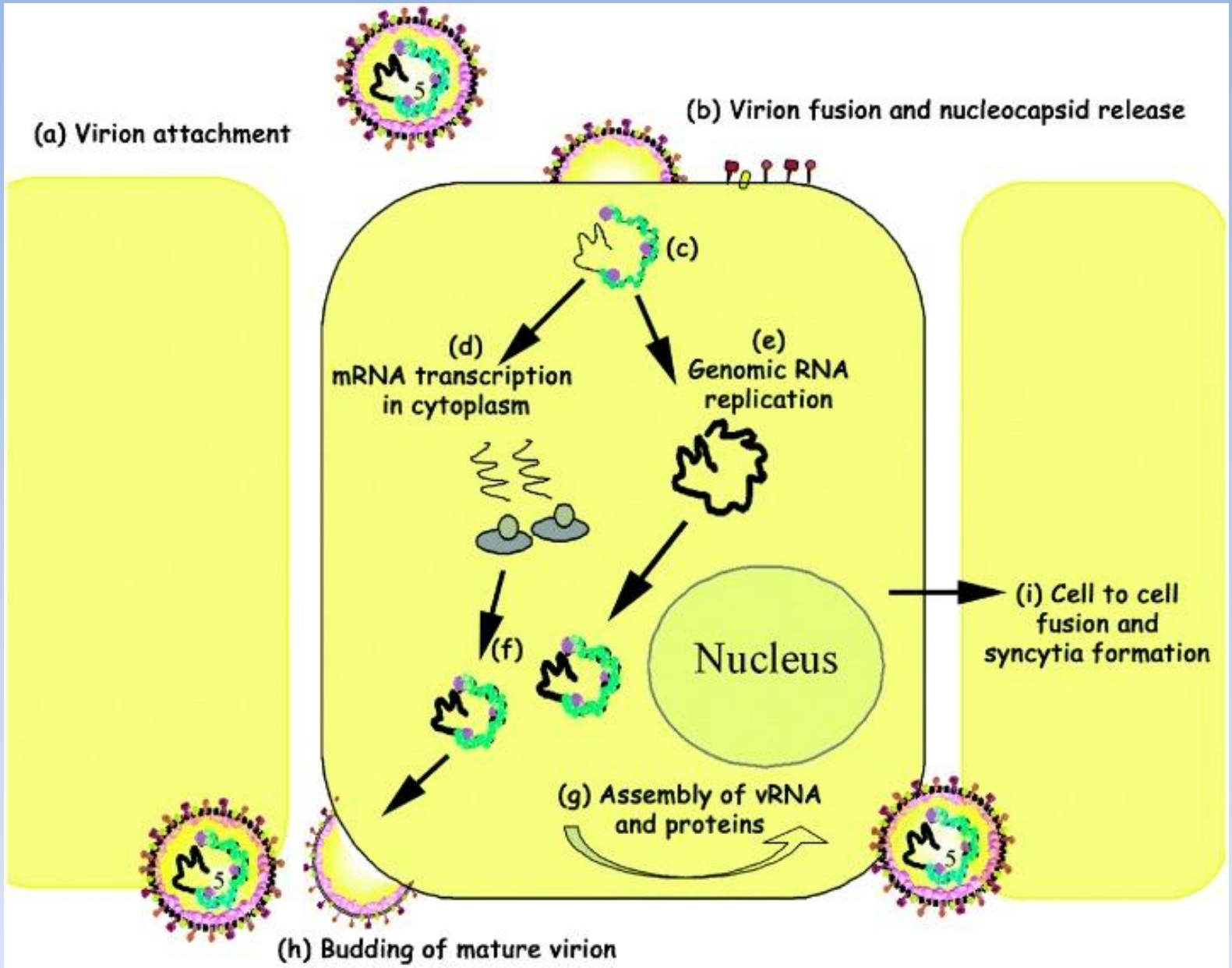
RSV

- wirus RNA
- rodzina Paramyxoviridae
- rodzaj Pneumovirus
- 150 – 300 nm



Respiratory Syncytial Virus




(a) Virion attachment
(b) Virion fusion and nucleocapsid release
(c)
(d)
mRNA transcription
in cytoplasm
(e)
Genomic RNA
replication
(f)
Nucleus
(g) Assembly of vRNA
and proteins
(h) Budding of mature virion
(i) Cell to cell
fusion and
syncytia formation

Zakażenie RSV – kliniczne aspekty

- najczęstszy patogen wywołujący zakażenie dróg oddechowych u dzieci, do końca 2 r. ż. prawie wszystkie dzieci mają kontakt z wirusem RS
- początkowe objawy zakażenia RS : gorączka, katar, kaszel, świszczący oddech; u 25 – 40% rozwija się zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc
- RSV wywołuje 50% przypadków zapaleń płuc; 90% przypadków zapaleń oskrzelików
- zakażenie RSV u dzieci poniżej 1 r.ż. jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu zakażeń wirusowych
- zakażenie RSV o ciężkim przebiegu może prowadzić do rozwoju astmy w późniejszym okresie życia
- u starszych dzieci i dorosłych może przebiegać bezobjawowo lub prezentować objawy przeziębieniowe i grypowe
- sezonowość zakażeń RSV

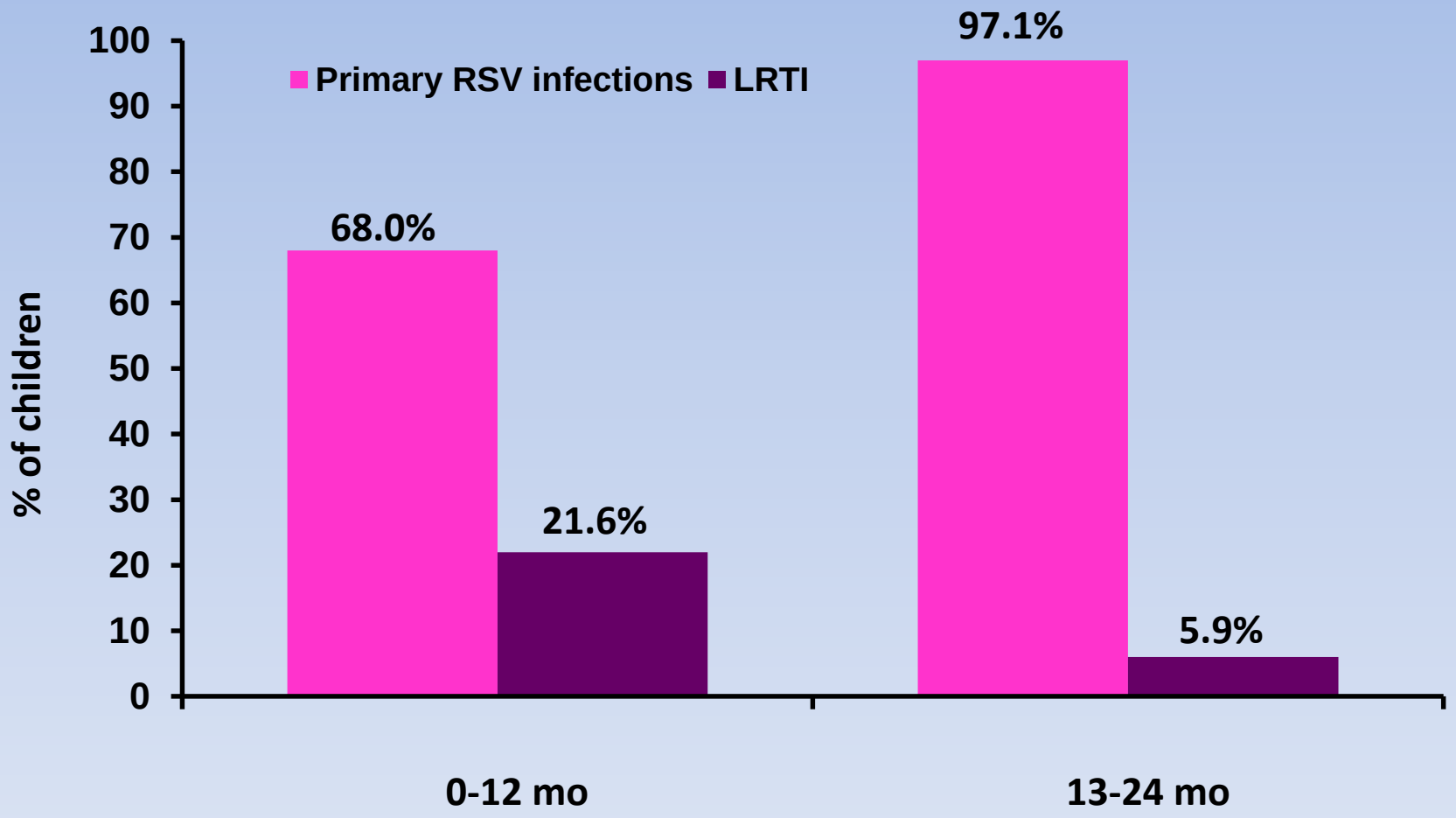
Collins PL et al. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1996:1313-1351; Falsey AR et al. *N Engl J Med*. 2005;352:1749-1759.

Nawracające zakażenia RSV

- Ponad 50% do 75% dzieci zostaje ponownie zakażonych wirusem RS w kolejnym roku.
- Zdarzają się nawracające zakażenia wirusem RS w tym samym roku.
- Poziom przeciwciał anty-RS nie jest wystarczający aby skutecznie chronić przed ponownymi zakażeniami wirusem RS

Glezen WP et al. *Am J Dis Child.* 1986;140:543-546; Hall CB et al. *J Infect Dis.* 1991;163:693-698

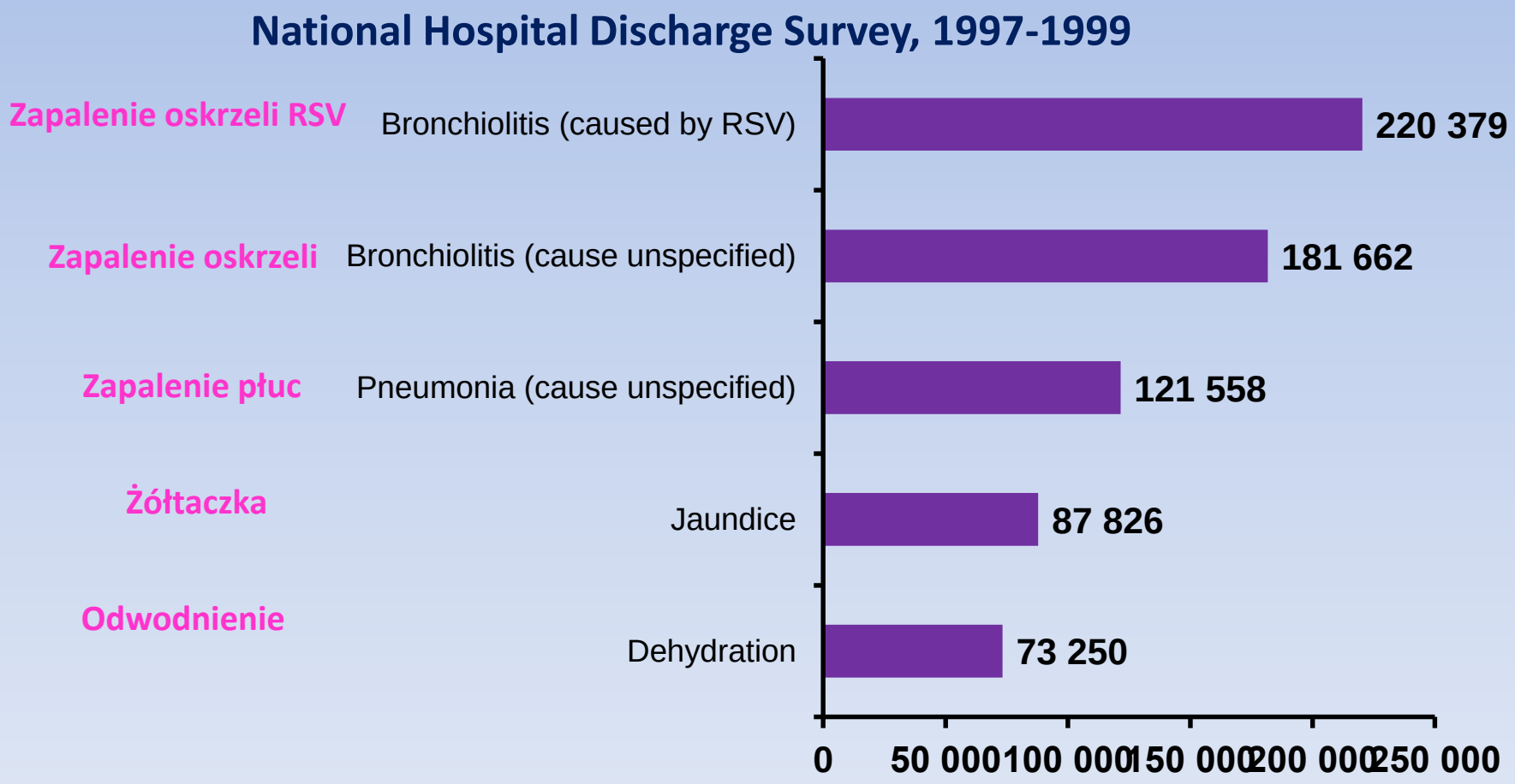
Zakażenie RSV poniżej 2 r.ż.



LRTI = lower respiratory tract infection.

Glezen WP et al. *Am J Dis Child.* 1986;140:543-546.

Zapalenie oskrzeli wywołane przez RSV jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji

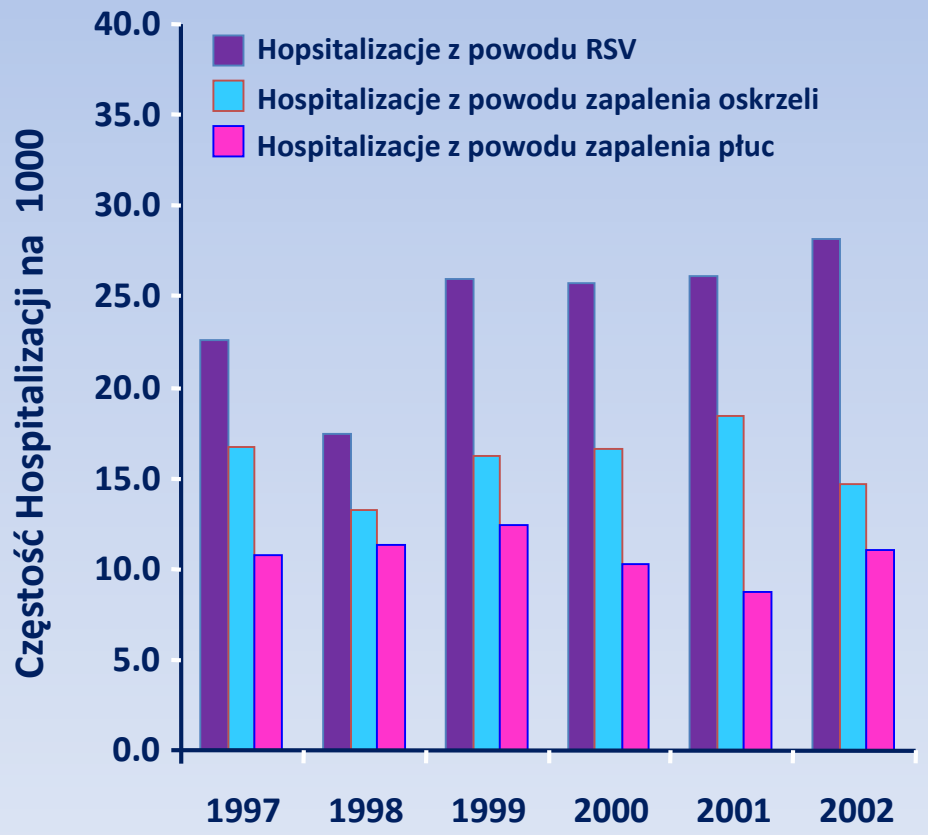


Leader S, Kohlhase K. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:629-632.

RSV – powód hospitalizacji

- 1997 - 2002:
  - Zakażenie RSV było główną przyczyną hospitalizacji powikłanych zapaleniem oskrzeli i płuc
  - Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV u niemowląt poniżej 1 rż wzrosły o 25%
  - Średnie koszty hospitalizacji z powodu RSV wzrosły o 39%
  - Koszty hospitalizacji z powodu RSV w 2002 wyniosły ponad $1.1 billiona dolarów w USA

Głowne 3 przyczyny hospitalizacji u niemowląt poniżej 1 rż, 1997-2002



McLaurin KK, Leader S. Pediatric Academic Societies Annual Meeting; May 14-17; 2005, Washington, DC.

Pacjenci z wysokim ryzykiem zakażenia RSV o ciężkim przebiegu

Poród przedwczesny	• Zaburzony rozwój dróg oddechowych • Brak przeciwciał matczynych
Przewlekła choroba płuc (BPD/CLD)	• Nadwrażliwość dróg oddechowych • Zmniejszona pojemność oddechowa
Wrodzona wada serca	• Nadreaktywność krążenia płucnego • Nadciśnienie płucne • Zwiększony przepływ przez płuca
Choroby degenarycyjne	• Zmniejszona siła mięśni oddechowych
Zaburzenia odporności	• Osłabione mechanizmy obronne gospodarza • Osłabione mechanizmy eliminacji wirusa

Weisman L. Presented at: 1st International Congress on Respiratory Syncytial Virus; June 2002; Washington, DC.

Czynniki ryzyka zakażenia RSV o ciężkim przebiegu:

- starsze rodzeństwo w wieku przedszkolnym i szkolnym
- uczęszczanie do żłobka
- płeć męska
- wypis ze szpitala po porodzie w okresie od października do grudnia
- bliskość daty urodzenia do sezonu infekcji RSV (<3 miesięcy)
- palenie papierosów przez matkę w trakcie ciąży lub ekspozycja środowiskowa na palaczy tytoniu
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii
- karmienie mieszane (pierś plus mieszanka sztuczna)

Wcześniactwo i odległy wpływ na rozwój układu oddechowego

Wcześniactwo może powodować nieprawidłowy rozwój dróg oddechowych

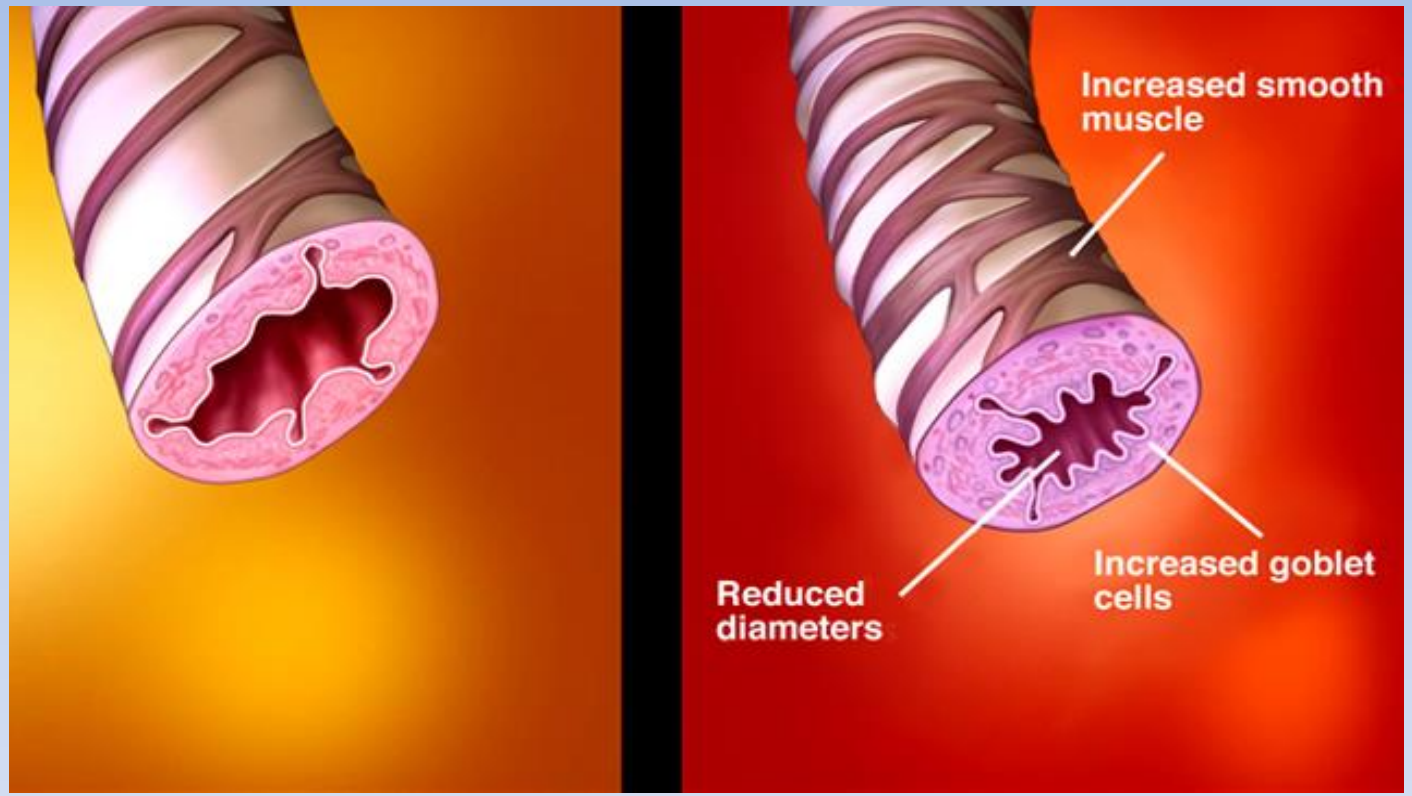
Przedwczesna ekspozycja na czynniki środowiskowe sama w sobie może być odpowiedzialna za nieprawidłowy rozwój dróg oddechowych

Zaburzony rozwój układu oddechowego:

- ↓ średnica dróg oddechowych = ↑ obturacji
- ↑ mięśni ściany oskrzeli = ↑ nadwrażliości oskrzeli
- ↑ liczby komórek gobleta = ↑ produkcji śluzu

Hoo A-F et al. *J Pediatr.* 2002;141:652-658; Hislop AA, Haworth SG. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1717-1726; Mansell AL et al. *J Pediatr.* 1987;110:111-115; Hjalmarson O, Sandberg K. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:83-87.

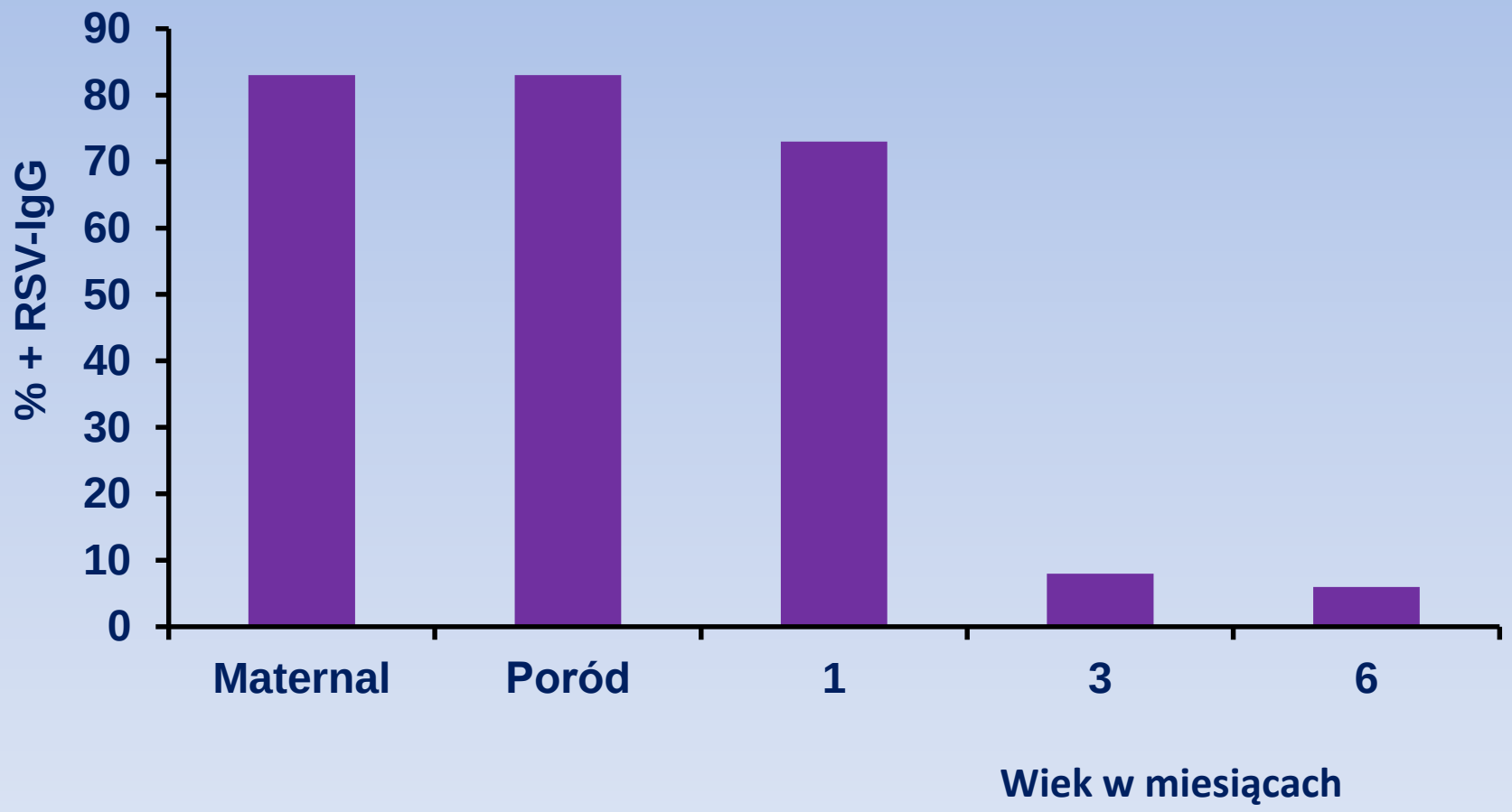
Wcześniactwo a układ oddechowy



Drogi oddechowe donoszonego **Drogi oddechowe niedonoszonego**

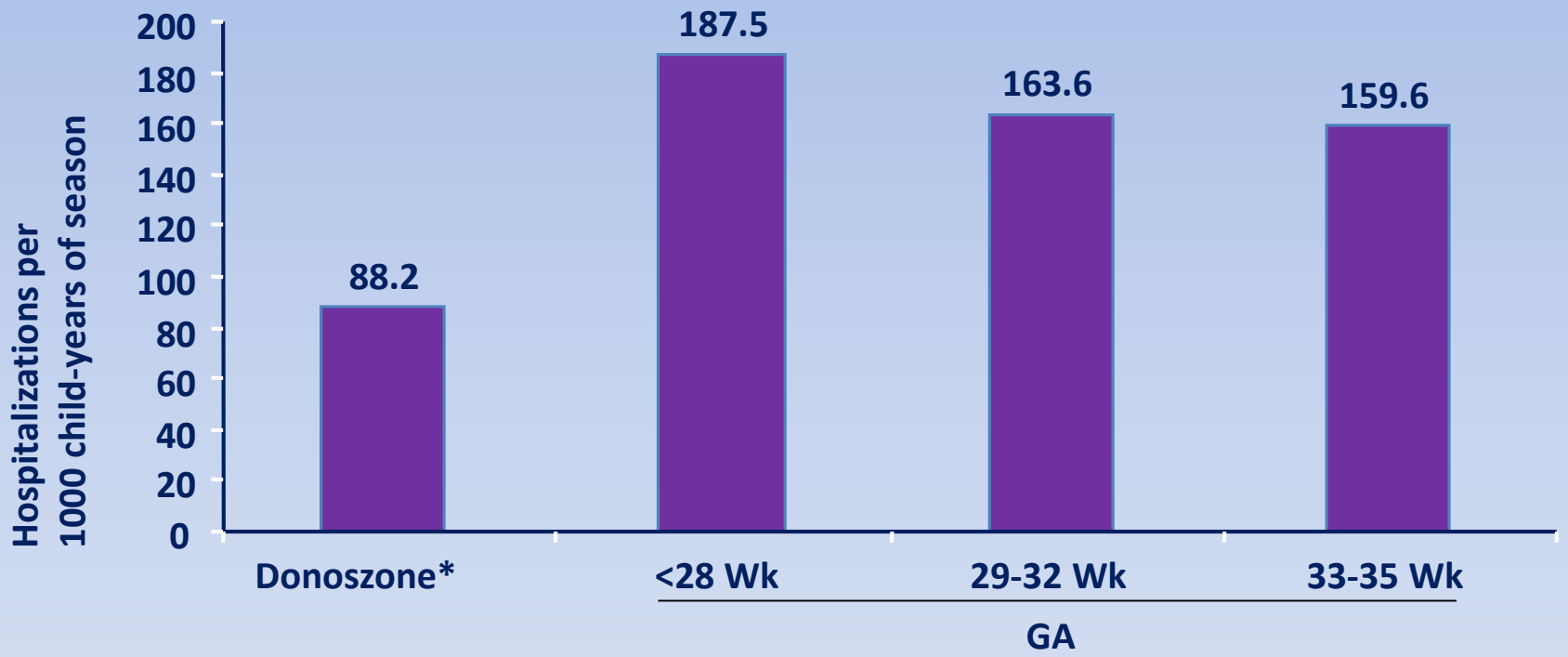
Hislop AA, Haworth SG. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1717-1726; Hoo A-F et al. *J Pediatr*. 2002;141:652-658; Mansell AL et al. *J Pediatr.* 1987;110:111-115 .

Matczyne p-ciała (IgG) przeciwko RSV



Hacimustafaoglu, M. *Arch Dis Child.* 2004;89:52-53

Czy zapadalność na zakażenie wirusem RS zależy od wieku ciążowego ?



- **Analiza retrospektywna Tennessee Medicaid, lipiec 1989 - czerwiec 1993, ≤ 3 rż**
- **Hospitalizacje niemowląt i dzieci ≤ 6 mż**

*** Noworodki ≥36 tc., bez powikłań.**
tc= tydzień ciąży

Boyce TG et al. *J Pediatr.* 2000;137:865-870.

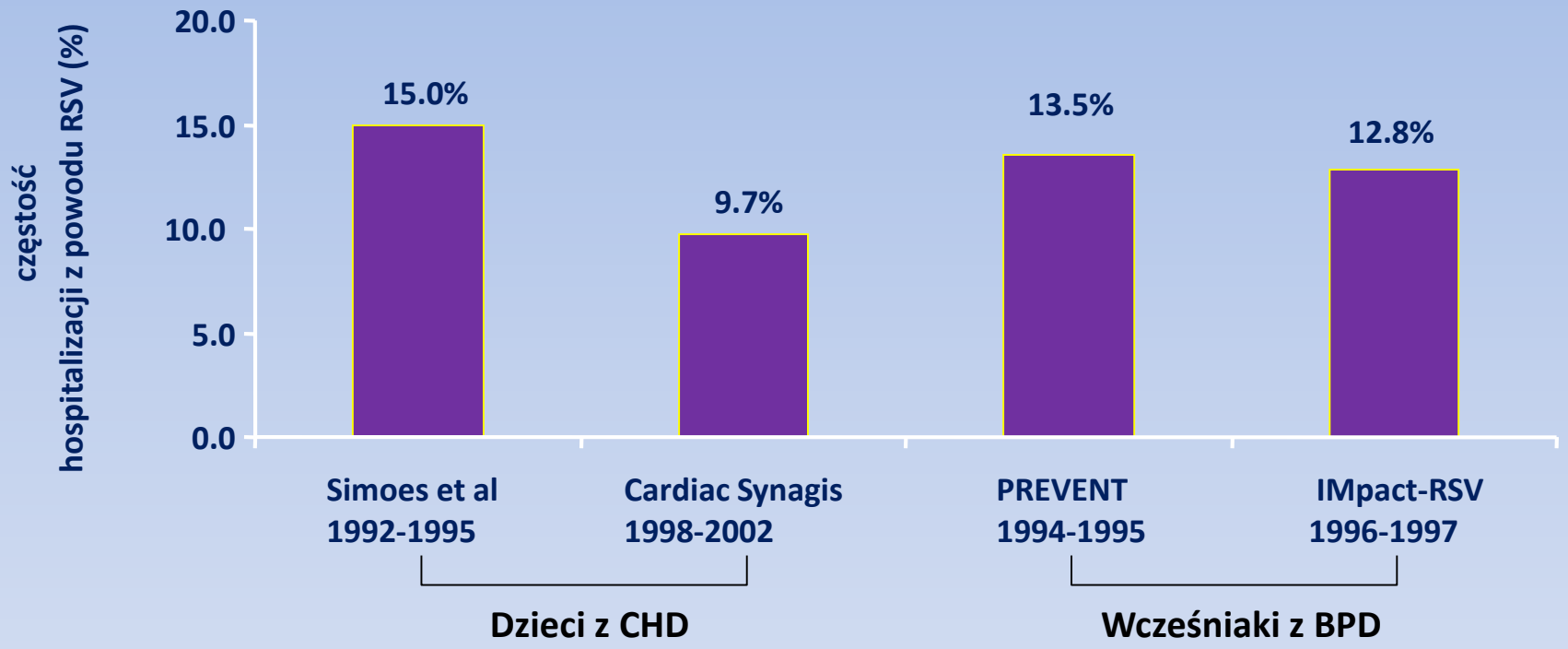
Przebieg zakażenia RSV w grupach ryzyka

Grupy zwiększonego ryzyka	Przyjęcia OIOM	Wsparcie oddechu
Wcześniaki (≤36 wks)[2]	28%-31%	12%-22%
CLD / BPD[4]	32%	17%
CHD[1,3,4]	26%-33%	19%-24%
Donoszone (>36 wks)[2]	11%	4.6%

CLD = przewlekła choroba płuc; CHD = wrodzona wada serca

1. Altman CA et al. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:433-438; 2. Law BJ et al. *Paediatr Child Health.* 1998;3:402-404; 3. Moler FW et al. *Crit Care Med.* 1992;20:1406-1413; 4. Navas L et al. *J Pediatr*. 1992;121:348-354.

Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupach ryzyka



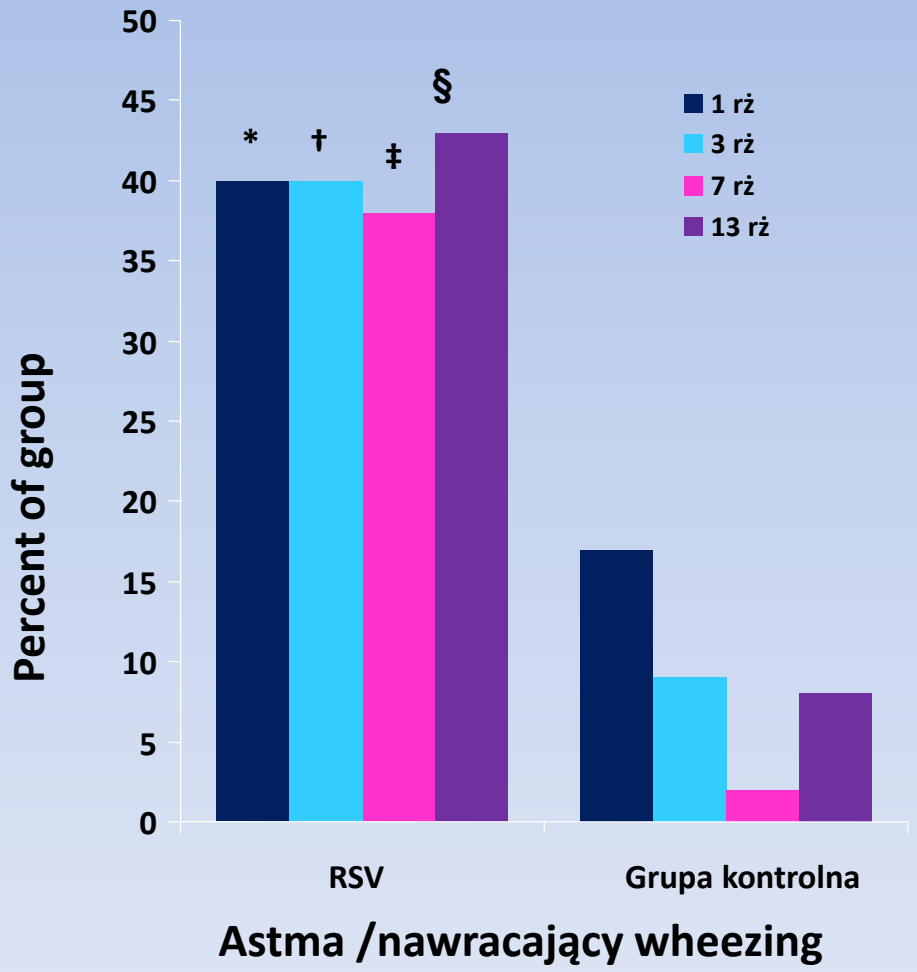
Badania randomizowane z gr. kontrolną (RCT) wykazały 10% do 15% częstość hospitalizacji wśród dzieci ze zwiększonym ryzykiem

CHD = wrodzona wada serca; BPD = dysplazja oskrzelowo-płucna

Feltes TF et al. *J Pediatr.* 2003;143:532-540; Simoes E et al. *J Pediatr*. 1998;133:492-499; The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 pt):531-537; The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:93-99.

Przechorowanie zakażenia RSV w okresie niemowlęcym zwiększa ryzyko astmy i nadwrażliwości/wheezing do 13rż

- 47 dzieci hospitalizowanych RSV LRTI w pierwszym r. ż.
- 93 dzieci w gr kontrolnej bez RSV
- Wheezing znacznie częściej w grupie RSV+ (*P*<0.001)



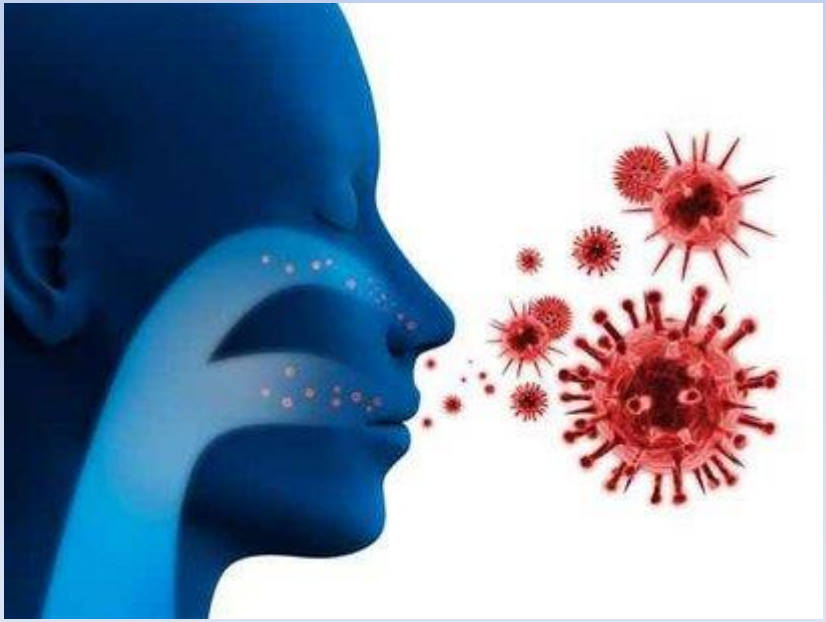
* *P*=0.003; † *P*<0.001; ‡ *P*<0.0001; § *P*<0.001;
LRTI = zakażenie dolnych dróg oddechowych

Sigurs N et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-1507;
Sigurs N et al, *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:137-41

Epidemiologia

Transmisja

- droga kropelkowa (kaszel, kichanie), kontakt z wydzielina z nosa, kontakt z zanieczyszczonymi przedmiotami (ubrania)
- okres inkubacji 3-5 dni
- zakaźność do 21 dnia choroby



Objawy

3-5 dni po kontakcie

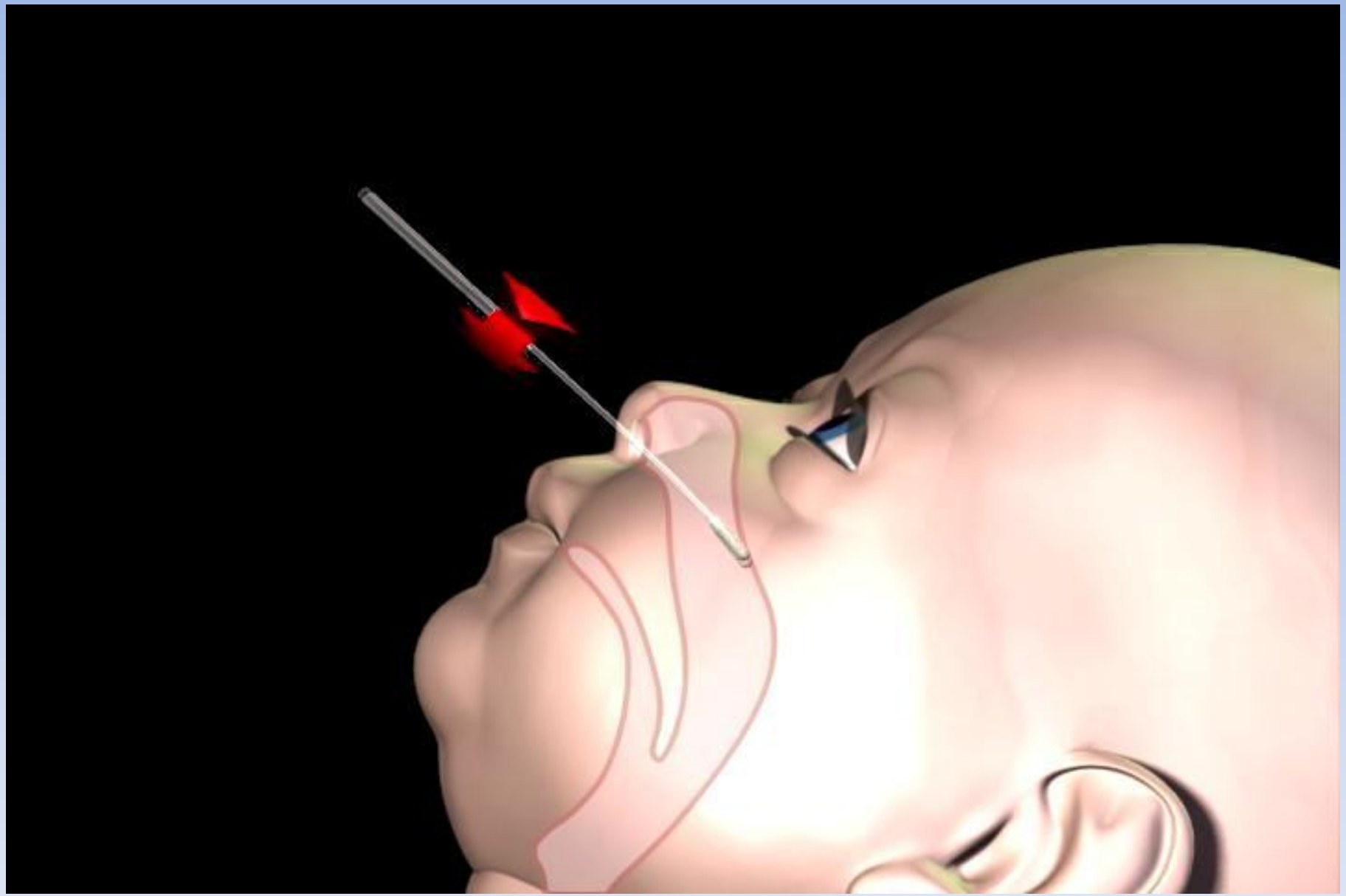
- katar
- zmniejszony apetyt

1-3 dni później

- świszczący oddech
- kaszel
- gorączka

Diagnostyka

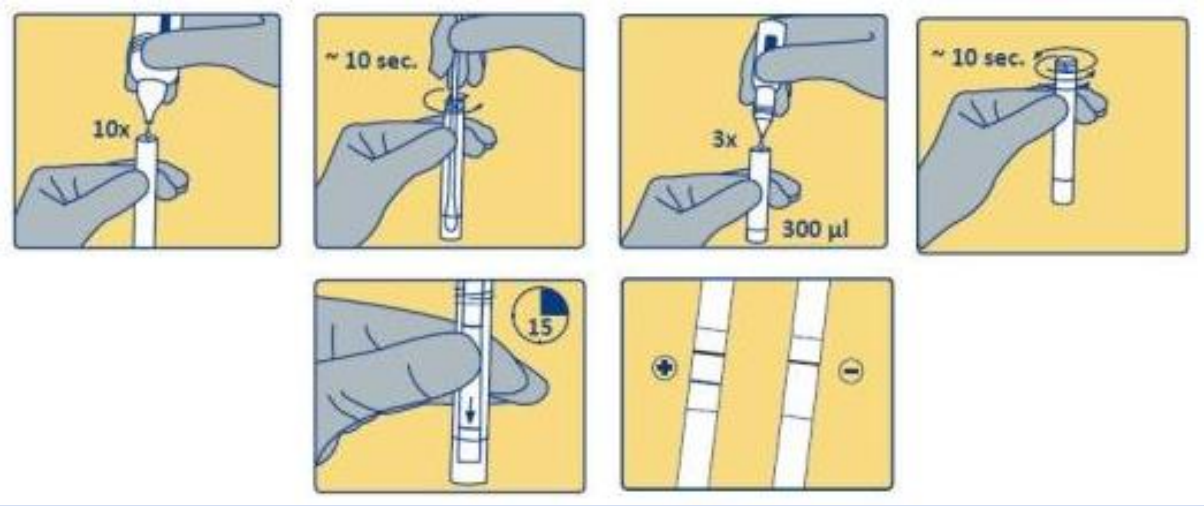
- hodowla wirusów
- RT-PCR
- **szybkie testy wykrywające antygen RSV**



Szybki test diagnostyczny

wymaz z nosogardzieli

- antygen wirusa metodą immunochromatografii



Dlaczego należy diagnozować obecność wirusa RS?

- Ograniczenie stosowania antybiotykoterapii
  - Rzadkie nadkażenia bakteryjne
- Zapewnia optymalne leczenie i kohortowanie
- Pozwala na prognozowanie
- Pozwala na określenie źródła zakażenia szpitalnego
- Pozwala na określenie początku i końca sezonu

Andrade MA et al. *Pediatrics.* 1998;101:617-619; Friis B et al. *Arch Dis Child.* 1984;59:1038-1045;
Hall CB et al. *J Pediatr.* 1988;113:266-271; Presented by KJ Henrickson, MD:*ICRV* 2003; Levine DA et al. *Pediatrics.* 2004; 113:1728-1734; Purcell K et al. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:322-324.

Leczenie i profilaktyka

- **profilaktyka Palivizumab - A**
- fizjoterapia klatki piersiowej - nie stosować rutynowo – B
- leczenie przeciwbakteryjne – tylko w przypadku nadkażenia bakteryjnego – B
- wziewne leki rozszerzające oskrzela – nie stosować rutynowo – B
- kortykosteroidy systemowe - nie stosować rutynowo – A

Leczenie i profilaktyka

- Ribavirin – nie stosować rutynowo – B
- tlenoterapia – wskazana przy saturacji <90% - D
- nebulizacja 3% NaCl - nie stosować w warunkach izby przyjęć; w oddziale tak - B
- mechaniczna wentylacja
- infuzja płynów , żywienie przez sondę dożołądkową- X

W fazie badań

- Medi – 534 żywa, atenuowana szczepionka przeciwko RSV i parainfluenze do podania donosowego

Zmniejszenie ryzyka zakażenia RSV u pacjentów bez BPD (IMPACT)

Wiek ciążowy (tc)	Placebo (n=230)			Palivizumab (n=494)			RRR (%)	95% CI*
	n/N	%	95%CI*	n/N	%	95%CI*		
<28	1/17	5.9	0.1-28.7	1/53	1.9	0.0-10.1	67.9	-969.4,99.0
<29	4/40	10.0	2.8-23.7	2/102	2.0	0.2-6.9	80.4	-83,97.4
29-31	7/104	6.7	2.7-13.4	4/220	1.8	0.5-4.6	73.0	7.7-95.1
29-30	1/53	1.9	0.0-10.1	0/117	0.0	0.0-3.1	100.0	-564.0,100.0
29-31	4/81	4.9	1.4-12.2	3/171	1.8	0.4-5.0	64.5	-64.0, 95.4
29-32	9/117	7.7	3.6-14.1	4/256	1.6	0.4-4.0	79.7	35.7-96.9
29-33	13/143	9.1	4.9-15.0	6/327	1.8	0.7-4.0	79.8	49.0-94.2
32-34	11/102	10.8	5.5-18.5	4/204	2.0	0.5-4.9	81.8	45.4-96.5
32-35	11/109	10.1	5.1-17.3	4/221	1.8	0.5-4.6	82.1	45.9-96.6
33-34	6/66	9.1	3.4-18.7	3/119	2.5	0.5-7.2	72.3	-14.1, 96.3
33-35	6/73	8.2	3.1-17.0	3/136	2.2	0.5-6.3	73.2	-10.8, 96.4

Notario G i wsp. Health Therap. 2014;5:43

Hospitalizacja RSV < 30tc (bez BPD) i < 6mż

	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004
N	47	64	72	75	81
Płeć męska/żeńska	59.6%	48.4%	56.9%	56.0%	59.7%
CHD	2.1%	1.6%	4.2%	1.3%	4.2%
Masa ur (g)	1153±292	1163±281	1126±293	1158±265	1130±280
TC (weeks)	28.4±1.6	28.5±1.4	28.2±1.5	28.2±1.4	28.5±1.4
RDS	95.7%	93.7%	93.1%	93.3%	89.9%
PDA	31.9%	25.0%	19.4%	24.0%	31.9%
BPD*	57.4%	25.0%	38.9%	49.3%	38.9%
wiek≤ 30tc bez BPD (lb)	21	48	49	38	50
Palivizumab (lb)	0	0	0	29	41
RSV hospitalization (lb i %)	3 (14.3%)	8 (16.7%)	5 (10.2%)	0 (0%)	1 (2%)

Grimaldi, M i wsp. Pediatr Pulmonol 2007; 42:189

STANDARDY OPIEKI MEDYCZNEJ NAD NOWORODKIEM W POLSCE

ZALECENIA POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEONATOLOGICZNEGO

Polonorum Societas Neonatologica

Polskie Towarzystwo Neonatologiczne

Profilaktyka zakażeń RSV w Polsce

- Paliwizumab (Synagis) monoklonalne, humanizowane przeciwciało przeciwko RSV
- sezon zwiększonego ryzyka zachorowań – od października do kwietnia (Polska)
- immunizację przeprowadza się jednorazowo przed ukończeniem 1 roku życia
- min. 3 do 5 dawek, co miesiąc, domięśniowo w dawce 15mg/kg m. c.

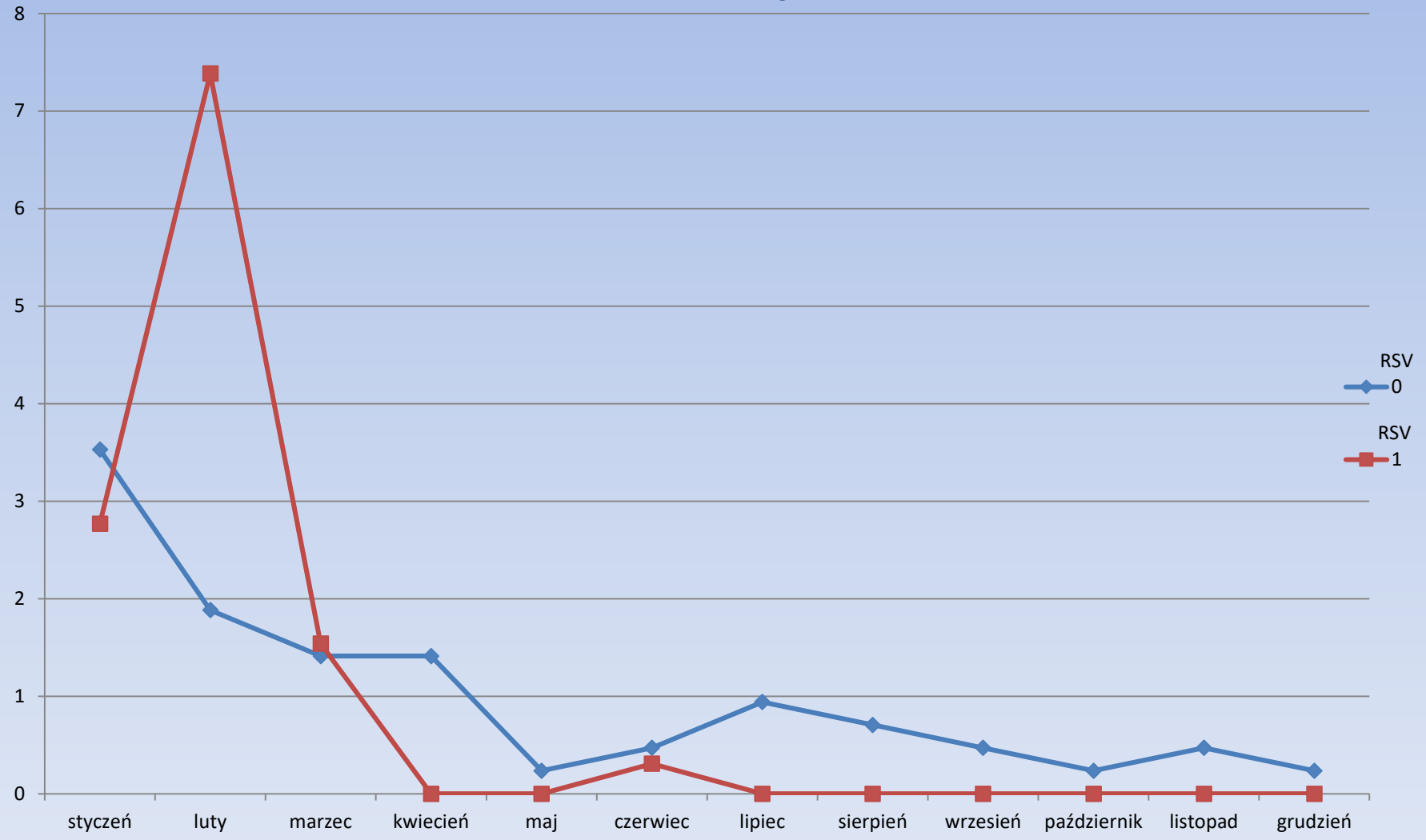
Profilaktyka zakażeń RSV w Polsce kryteria kwalifikacji:

- każdy wcześniak ≤ 28 tydzień ciąży (0dni)
- każde niemowlę z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo – płucną (BPD)

Charakterystyka noworodków przyjętych z domu do Kliniki Zakażeń Noworodka z powodu infekcji dróg oddechowych w latach 2014-2017

	RSV + N=39	RSV – N=51	p
Wiek ciążowy (t. c.)	38	38	NS
Masa urodzeniowa (g)	3200	3290	NS
Poród - cięcie cesarskie	N=14 (36%)	N=23 (45%)	NS
Płeć męska	N=15 (38,5%)	N=28 (55%)	NS
Doba życia	24	19	NS

Sezonowość infekcji dróg oddechowych RSV



Występowanie objawów klinicznych

	RSV + N=39	RSV – N=51	p
Kaszel	37 (95%)	33 (65%)	P<0,05
Katar	32 (82%)	26 (51%)	P<0,05
Rzężenia	32 (82%)	23 (45%)	P<0,05
Świsty	21 (54%)	11 (21,5%)	P<0,05
Zaburzenia oddychania	35 (90%)	32 (63%)	P<0,05
Saturacja <95%	24 (61,5%)	16 (31%)	P<0,05

Przebieg hospitalizacji

	RSV + N=39	RSV – N= 51	p
Leki wziewne	35 (90%)	26 (51%)	p<0,05
Najwyższe FiO2	28%	21%	P<0,05
Czas hospitalizacji (dzień)	11	8	P<0,05
nCPAP	25 (64%)	21 (41%)	P=0,052
Czas nCPAP (dzień)	5,8	5,5	NS

Charakterystyka noworodków przyjętych z domu z powodu zakażenia dróg oddechowych RSV

	Noworodki przedwcześnie urodzone (n=14)	Noworodki donoszone (n=25)	p
Masa urodzeniowa (g)	1815	3470	P<<0,05
Wiek ciążowy (t.c.)	33	39	P<0,05
Płeć męska	7 (50%)	8 (32%)	NS
Poród – ciecie cesarskie	7 (50%)	7 (28%)	NS
Doba życia	36	18	P<0,05

Przebieg hospitalizacji

	Noworodki przedwcześnie urodzone (n=14)	Noworodki donoszone (n=25)	p
Bezdech	4 (28%)	1 (4%)	P<0,05
Czas hospitalizacji (doby)	12,5	10	<0,05
Niewydolność oddechowa	12 (86%)	13 (52%)	P<0,05
Zastosowanie nCPAP	12 (86%)	13 (52%)	P<0,05

Podsumowanie

- Zakażenie RSV charakteryzuje się typowym przebiegiem zakażeń LRT z następowymi krótko i długo-terminowymi powikłaniami
- Ryzyko zapadalności na zakażenie wirusem RS jest większe u noworodków urodzonych przedwcześnie, bez względu na stopień niedojrzałości
- Metody lecznicze ograniczają się tylko do leczenia objawowego i profilaktyki
- Immunoprofilaktyka preparatem Synagis® (palivizumab) powoduje ograniczenie zapadalności na zakażenie RSV i hospitalizacji u niemowląt urodzonych przedwcześnie
- W Polsce istnieją bardzo ograniczone zalecenia dotyczące profilaktyki RSV w porównaniu z innymi regionami świata

Dziękuję za uwagę