

OKUŽBA Z RSV

NOVA SPOZNANJA IN PREBOJI

STROKOVNO IZOBRAŽEVANJE

RSV

Združenje za infektologijo pri SZD
Združenje za pediatrijo pri SZD
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF UL

Ljubljana, oktober 2024

OKUŽBA Z RSV

Nova spoznanja in preboji

Strokovno izobraževanje

Združenje za infektologijo pri SZD
Združenje za pediatrijo pri SZD
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF UL

Ljubljana, oktober 2024

Okužba z RSV – nova spoznanja in preboji

Organizatorji srečanja

Združenje za infektologijo pri SZD

Združenje za pediatrijo pri SZD

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF UL

Uredniki

asist. dr. Mojca Rožič, dr. med.

Tatjana Mrvič, dr. med.

Doc. dr. Uroš Krivec, dr. med

Recenzentki

As. dr. Mojca Rožič, dr. med.

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

Lektor

Andrej Gogala, dipl. dram.

Fotografija na naslovnici

Mia, 10 let

Tisk

Birografika Bori

Založnik

Združenje za infektologijo pri SZD, Ljubljana, oktober 2024

Naklada: 200 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.9(082)

OKUŽBA z RSV (srečanje) (2024 ; Ljubljana)

Okužba z RSV : nova spoznanja in preboji : strokovno izobraževanje :
[strokovno srečanje je potekalo v Ljubljani, Univerzitetni klinični center
Ljubljana] / [organizatorji] Združenje za infektologijo pri SZD ... [et al.] ;
[uredniki Mojca Rožič, Tatjana Mrvič, Uroš Krivec]. - Ljubljana : Združenje
za infektologijo pri SZD, 2024

ISBN 978-961-96366-2-6

COBISS.SI-ID 211268611

Srečanje so podprli

(po abecednem redu)

AstraZeneca

Inspira

Lenis

Merck Sharp & Dohme

Pfizer

Swixx BioPharma

KAZALO

Tatjana Mrvič	7
<i>Klinični pomen okužb z respiratornim sincicijskim virusom</i>	
Maja Sočan, Katarina Prosenc Trilar	12
<i>Epidemiologija in spremljanje respiratornega sincicijskega virusa v pre- in postpandemskem obdobju</i>	
Miroslav Petrovec, Tina Uršič, Monika Jevšnik Virant	18
<i>Mikrobiološka diagnostika okužbe z RSV</i>	
Joanna Prusnik, David Horvat, Sandra Cerar, Uroš Krivec, Anita Soltirovska Šalamon, Tatjana Mrvič, Mojca Rožič	22
<i>Značilnosti otrok, mlajših od dveh let, zdravljenih v bolnišnici zaradi okužbe z RSV</i>	
Rok Kučan, Luka Camlek, Petja Fister	33
<i>Intenzivno zdravljenje otroka s težjim potekom okužbe z RSV</i>	
Marina Praprotnik	40
<i>Otroci z dejavniki tveganja za težji potek akutnega bronhiolitisa</i>	
Jasna Rodman Berlot	45
<i>Vpliv okužbe z respiratornim sincicijskim virusom v zgodnjem otroštvu na kasnejše otroštvo</i>	
Tereza Rojko, Janez Tomažič	50
<i>Pogled infektologa na odraslega bolnika z dejavniki tveganja za težji potek okužbe z RSV</i>	
Alojz Ihan	57
<i>Imunski odziv proti RSV in možnosti zaščite s cepljenjem</i>	
Helena Mole, Lilijana Kornhauser Cerar	62
<i>Farmakološko preprečevanje okužb z RSV v Sloveniji doslej</i>	
Mojca Rožič, Nina Grasselli Kmet, Tatjana Mrvič	70
<i>Preprečevanje RSV okužbe v prihodnje</i>	
Denis Baš, Bruno Štern, Blaž Dolenc, Katarina Zdravec	75
<i>Pogled in vloga pediatra na primarni ravni na preprečevanje okužbe z RSV</i>	
Marijana Vidmar Šimic, Miha Lučovnik	82
<i>Pogled ginekologa na posredno preprečevanje okužbe z RSV pri dojenčkih</i>	

UVODNIK

Ko so leta 1956 pri šimpanzih s simptomi okužbe zgornjih dihal odkrili nov virus, ki so ga angleško poimenovali »chimpanzee coryza agent« (CCA), si nihče ni predstavljal, da bo poleg virusov gripe in SARS-CoV-2 postal eden epidemiološko najpomembnejših virusnih povzročiteljev okužb dihal pri ljudeh po vsem svetu. CCA so leta 1957 dokazali pri dveh otrocih z okužbo dihal in ga kmalu zatem, po odkritju protiteles pri praktično vseh šolarjih, in potrditvi, da virus povzroča okužbe dihal, preimenovali v respiratorni sincicijski virus (RSV). Čeprav RSV povzroča okužbe dihal pri ljudeh vseh starosti, so ga v prvih desetletjih po odkritju večinoma povezovali s hujšimi okužbami spodnjih dihal pri majhnih otrocih (pljučnica in/ali bronhiolitis). Šele v 90-ih letih 20. stoletja je postal prepoznan tudi kot epidemiološko zelo pomemben povzročitelj okužb spodnjih dihal pri starostnikih, imunsko oslabilih in osebah s pridruženimi temeljnimi boleznimi. Breme okužb z RSV je primerljivo z gripo in že 50 let RSV poznamo tudi kot pomembnega povzročitelja bolnišničnih okužb ter povzročitelja vsakoletnih izbruhov v domovih za kronično nego. Imunost po preboleli okužbi je kratkotrajna, pogoste so ponovne okužbe, tudi znotraj ene sezone. Velika obolenost, predvsem pri dojenčkih in majhnih otrocih ter starostnikih in odraslih s kroničnimi boleznimi, vpliva na velike obremenitve zdravstvenega sistema v zimskih mesecih tako na primarnem nivoju kot v bolnišnicah. Poleg akutnih zdravstvenih težav ob prebolevanju okužbe spodnjih dihal in zapletov (sekundarne bakterijske okužbe, poslabšanja kroničnih bolezni dihal, srčno-žilnega sistema), okužbo z RSV zgodaj v prvem letu življenja povezujejo tudi s kasnejšim ponavljajočim piskanjem in razvojem astme pri otrocih.

Zavedanje, da okužbe pri dojenčkih in majhnih otrocih, kot tudi pri odraslih z dejavniki tveganja, lahko potekajo s hudo prizadetostjo spodnjih dihal, potrebo po zdravljenju v intenzivni enoti in se lahko končajo tudi s smrtjo, je ob pomanjkanju učinkovite protivirusne terapije privedlo do iskanja možnosti pasivne in aktivne zaščite pred okužbo. Leta 1998 so registrirali za uporabo pri otrocih z dejavniki tveganja za težji potek okužbe (nedonošenčki, otroci s hemodinamsko pomembno srčno napako ali težjo obliko prirojene pljučne bolezni), monoklonsko protitelo palivizumab, ki se je izkazalo za zelo učinkovito pri preprečevanju okužb spodnjih dihal pri teh otrocih. Večjo uporabo tega zdravila je omejevala visoka cena. Leta 2022 je bilo registrirano novo, dolgo delujoče protitelo nirsevimab, ki je namenjeno zaščiti vseh donošenih dojenčkov v prvem letu življenja in otrok do 2. leta starosti, z dejavniki tveganja za težji potek okužbe.

Že v 60-ih letih 20. stoletja so začeli tudi z razvojem cepiva za otroke. Na žalost se je poskus uporabe s formalinom inaktiviranega virusnega cepiva izjalovil in zaradi težjih okužb ter celo smrtnih primerov pri dojenčkih, ki so to cepivo prejeli, je razvoj novih cepiv zastal za več desetletij. Leta 1981 so nato uspešno genetsko sekvenirali virus, kar je dalo nov polet na področju razvoja RSV cepiv za odrasle, vendar so šele leta 2023 registrirali za uporabo dve rekombinantni cepivi, ki sta namenjeni zaščiti starejših od 60 let pred RSV okužbo spodnjih dihal. Eno med njimi je namenjeno tudi cepljenju nosečnic, s tem pa posredno zaščiti dojenčkov pred RSV okužbo v prvih mesecih življenja. V letošnjem letu je bilo registrirano dodatno še mRNA cepivo, prav tako namenjeno zaščiti starejših od 60 let pred RSV okužbo spodnjih dihal.

Kljub velikemu uspehu moderne znanosti na področju farmakoloških možnosti zaščite pred težjim potekom RSV okužb v zadnjih 25 letih, pa bo zaradi omejenega dostopa do cepiv in monoklonskih protiteles ter različnih socioloških kot tudi ekonomskih razlogov, ki vplivajo na cepljenje, RSV še naprej ostal pomemben povzročitelj okužb dihal.

Ob tokratnem strokovnem posvetu smo se v Sloveniji prvič zbrali strokovnjaki različnih področij, ki se ukvarjamo z epidemiologijo, diagnostiko, zdravljenjem in preprečevanjem RSV okužbe. Kljub dobro raziskanemu virusu in znanih kliničnih stanjih tako pri otrocih kot odraslih, si želimo osvetliti porajajoče probleme in dileme pri diagnostiki, zdravljenju ter preprečevanju okužbe z RSV. Kritično bomo pogledali tudi naprej, kako čim bolj učinkovito vključiti različne preventivne farmakološke ukrepe v našo vsakdanjo prakso.

Tatjana Mrvič, dr. med.
v imenu organizatorjev

KLINIČNI POMEN OKUŽB Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM

CLINICAL SIGNIFICANCE OF INFECTIONS CAUSED BY RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

Tatjana Mrvič

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1000 Ljubljana, e-naslov: tatjana.mrvic@kclj.si

POVZETEK

Okužbe z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) so globalen zdravstveni problem. Do 2. leta starosti preboli okužbo z RSV večina otrok. RSV je vodilni povzročitelj bronhiolitisa in pljučnice v 1. letu življenja in vodilni razlog za sprejem otrok v bolnišnico v tem starostnem obdobju. Ker je imunost po okužbi kratkotrajna, so ponovne okužbe pogoste, tudi v odrasli populaciji. V zadnjih 30 letih so okužbe spodnjih dihal z RSV ali zapleti ob prebolevanju okužbe (sekundarne bakterijske okužbe, poslabšanje kroničnih bolezni) prepoznane tudi kot pomemben razlog za sprejem odraslih bolnikov v bolnišnico, še posebno imunsko oslabilih, bolnikov s kroničnimi boleznimi (pljučne, srčno-žilne) in starejših od 60 let. Breme hospitalizacij zaradi okužb z RSV v odrasli populaciji je primerljivo z gripo, smrtnost pa je celo nekoliko višja kot pri gripi. RSV je tudi pomemben povzročitelj z zdravstvom povezanih okužb, tako v bolnišnicah za akutno oskrbo kot v domovih za kronično nego. Zaradi velikega finančnega bremena, ki je povezano z velikim številom hospitalizacij, in zdravljenja kroničnih posledic okužbe ter veliko obremenitvijo zdravstvenega kadra, s katero se srečujemo vsako sezono, je nujno napore usmeriti v preventivne ukrepe preprečevanja okužb, zlasti pri najbolj ogroženi populaciji za težji potek okužbe (nedonošenčki, dojenčki, kronični bolniki, osebe po 60. letu). Poleg nefarmakoloških ukrepov, ki so se izkazali kot uspešni v času pandemije COVID-19, je za zaščito najbolj ogroženih otrok že 25 let na razpolago monoklonsko protitelo palivizumab. V zadnjih dveh letih pa so se farmakološke možnosti zaščite za širšo populacijo dodatno povečale, saj je bilo registrirano dolgodelujoče monoklonsko protitelo za uporabo pri vseh dojenčkih in dve cepivi za uporabo v odrasli populaciji, od tega eno za nosečnice, kar omogoča posredno zaščito za dojenčke v prvih mesecih življenja.

Ključne besede: respiratroni sincicijski virus, klinična slika, otroci, odrasli, breme.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) infections are a global health problem. Most children get infected with RSV by the age of 2 years. RSV is the leading cause of bronchiolitis and pneumonia in the first year of life and the leading cause of hospital admissions in children in this age group. Because immunity after infection is short-lived, reinfections are common, even in the adult population. Over the last 30 years, lower respiratory tract infections with RSV or complications from infection (secondary bacterial infections, exacerbation of chronic diseases) have been identified as an important reason for hospital admission in adults, especially in immunocompromised patients, patients with chronic diseases (pulmonary, cardiovascular) and those aged 60 years and over. The burden of hospital admissions due to RSV infections in the adult population is comparable to influenza, and the mortality

rate is even slightly higher than for influenza. RSV is also an important cause of healthcare associated infections, both in acute care hospitals and in long term care facilities. Because of high financial burden associated with the high number of hospitalisations, treatment of acute infection and chronic sequelae, along with the high workload for healthcare staff each season, it is essential to focus on efforts for infection prevention measures, especially in the populations most at risk for severe infection (premature, infants, chronic patients, elderly > 60 years). In addition to the non-pharmacological measures that proved successful during the COVID-19 pandemic, the monoclonal antibody palivizumab has been available for 25 years to protect children most at risk. In the last two years, however, the pharmacological options for protection of the general population have been further enhanced with the registration of a long-acting monoclonal antibody for use in all infants and two vaccines for use in the adult population, one for pregnant women, allowing indirect protection for infants in the first months of life.

Key words: respiratory syncytial virus, clinical picture, children, adults, burden.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je bil kot povzročitelj okužb pri ljudeh prepoznan leta 1957. Takrat so v Baltimoru osamili virus pri 2 otrocih s pljučnico (1). Že nekaj let zatem so virus prepoznali kot pomembnega povzročitelja okužb dihal, predvsem bronhiolitisa in pljučnice, pri otrocih. Ugotovljeno je bilo, da se okužbe pojavljajo v obliki vsakoletnih epidemij in da po simptomih okužbo lahko hitro zamenjamo s sezonsko gripo (2). Kljub temu, da so tudi pri odraslih poročali o dokazanih okužbah z RSV pri bolnikih s pljučnico že v 60-ih letih 20. stoletja, pa so šele v 90-ih letih 20. stoletja prepoznali, da so okužbe z RSV pri odraslih splošno razširjene in imajo lahko velik klinični pomen (3).

Okužbe z RSV v vseh starostnih skupinah predstavljajo veliko breme za zdravstvene sisteme po celem svetu. Pojavnost in smrtnost zaradi okužb, povzročenih z RSV je v posameznih sezonah različna in nanju vplivajo geografska lokacija, socio-ekonomski in okoljski dejavniki (4).

RSV OKUŽBE PRI OTROCIH

Do 2. leta starosti se z RSV okužijo praktično vsi otroci. Virus predstavlja veliko nevarnost za vse dojenčke. Povzroča več kot 60 % vseh okužb dihal pri dojenčkih po vsem svetu (5). Je vodilni povzročitelj bronhiolitisa in pljučnice v 1. letu življenja (5). Izvenpljučne manifestacije okužbe z RSV so pri majhnih otrocih redke. Opisani so krči, motnje srčnega ritma, srčna odpoved, in hepatitis. Naravni potek okužbe je nepredvidljiv, saj ne moremo v naprej vedeti, kdo bo potreboval zdravljenje v bolnišnici zaradi hude oblike bolezni. Nevarnostni dejavniki za težji potek okužbe vključujejo nedonošenost, starost manj kot 3 mesece, prirojene srčne, pljučne in nevrološke bolezni. Kljub temu pa je kar 72 % dojenčkov, ki so zaradi RSV okužbe zdravljeni v bolnišnici, predhodno zdravih in rojenih ob roku. Okužba z RSV ne zapušča trajne imunosti, zato so ponovne okužbe pogoste, lahko se pojavijo tudi znotraj ene sezone (5).

Rezultati obsežne analize raziskav, izvedenih v razvitih državah Evrope, Izraelu, Kanadi in Združenih držav Amerike (ZDA) v obdobju od 1995 do 2015 o bremenu okužb z RSV pri dojenčkih in otrocih, so pokazali, da RSV povzroča 12–63 % vseh akutnih okužb dihal, 19 – 81 % hospitalizacij zaradi akutnih virusnih okužb in da je smrtnost manj kot 0,5 % (6). Opisane so bile geografske razlike glede trajanja hospitalizacij (Španija v povprečju 5–8 dni, ZDA v povprečju 1,2–3,8 dni) in deležu otrok, ki so potrebovali zdravljenje v enoti intenzivne terapije (Španija 1,5 %, Izrael 3,6 %, ZDA 11,6–17,5 %) (6).

Kratkoročno so okužbe z RSV pri otrocih povezane s povečano pojavnostjo akutnega vnetja srednjega ušesa, pljučnico in prekomerno rabo antibiotikov. Dolgoročno je okužba spodnjih dihal, povzročena z RSV, pri dojenčkih pomemben dejavnik tveganja za dolgotrajno obolenost dihal, ki se kaže kot prehodno ali ponavljajoče piskanje, astma in okvarjena pljučna funkcija (7, 8).

Okužbe dojenčkov z RSV so dokazano povezane z dolgotrajno potrebo po zdravstvenih storitvah in spremljajočih stroških, ki se lahko vlečejo v adolescenco (9).

RSV OKUŽBE PRI ODRASLIH

Okužbe z RSV v odrasli populaciji klinično ne moremo ločiti od okužb z drugimi respiratornimi virusi. Klinično lahko poteka okužba asimptomatsko (< 5 %), večina odraslih ima simptome, podobne prehladu (zamašen nos, nahod, bolečine v žrelu), lahko pa pride do akutne dihalne stiske ob prebolevanju okužbe spodnjih dihal (bronhitis oziroma pljučnica) (5). Že pred več kot 50 leti so v literaturi opisali primere hudih okužb spodnjih dihal pri starejših, hospitaliziranih bolnikih, povzročenih z RSV. V poznih 70-ih in zgodnjih 80-ih letih 20. stoletja so prepoznali, da je RSV pomemben patogen pri težje potekajočih okužbah dihal starostnikov, posebno v domovih za starejše, kjer povzroča vsakoletne zimske epidemije. V zadnjih 30 letih je v literaturi vedno več podatkov o RSV kot pomembnem povzročitelju hudih okužb spodnjih dihal pri odraslih s kroničnimi boleznimi (srčno-žilne in pljučne) in imunsko oslabeledi (bolniki z rakom oziroma po transplantaciji čvrstih organov ali krvotvornih matičnih celic) (3). Pri kroničnih bolnikih pogosto povzroča poslabšanja osnovnih bolezni, ki se kažejo s srčnim popuščanjem, poslabšanjem kronične pljučne bolezni ali astme, in so razlog za hospitalizacijo (5).

Za razliko od številnih objav glede bremena okužb v otroški populaciji so epidemiološki podatki v odrasli populaciji in pri starostnikih veliko bolj skopi. Globalno sta teža in breme okužb z RSV pri odraslih in starostnikih primerljiva z gripo z večjo smrtnostjo pri bolnikih, ki so imunsko oslabeledi in tistih, ki potrebujejo hospitalizacijo (10). V sistemski analizi, ki je vključevala 44 raziskav z vsega sveta, so objavili, da so deleži hospitalizacij zaradi RSV / 1000 odraslih v razvitih državah 1,0 (95 % interval zaupanja IZ: 0,5–2,1), v državah v razvoju 0,3 (95 % IZ: 0,1–0,7), bolnišnična smrtnost / 1000 bolnikov pa je znašala 3,3 (95 % IZ: 1–10,8) v razvitih državah in 10,1 (95 % IZ: 2,1–45,5) v državah v razvoju (11). V ameriški raziskavi, objavljeni leta 2019, so imeli odrasli bolniki z RSV okužbo v primerjavi z obolelimi z gripo 2,7-krat večjo verjetnost, da bodo razvili pljučnico (virusno ali bakterijsko) in znatno večjo verjetnost za poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, zdravljenje v enoti intenzivne terapije, daljšo hospitalizacijo in višjo smrtnost v letu po okužbi (12).

BREME OKUŽB Z RSV

Dokazano je, da povečane potrebe po zdravstveni oskrbi v bolnišnicah, predvsem dojenčkov in starostnikov s pridruženimi boleznimi, zaradi okužb, ki jih povzroča RSV, vodijo do manjše varnosti bolnikov, poslabšanja delovnih pogojev zdravstvenih delavcev in zakasnele oziroma celo motene oskrbe bolnikov (9). Zdravstveni delavci ocenjujejo kot najbolj pomembne učinke v sklopu bremena RSV okužb povečane delovne obremenitve, visok nivo stresa in izčrpanost. Čeprav je povečana pojavnost okužb dihal pogost in moteč dejavnik, ki vpliva na zdravstveni sistem v vrhuncu RSV sezone, ima to različne vplive na posamezne dele zdravstvene obravnave (primarni nivo, urgentne ambulate, splošni in intenzivni oddelki) (9). Evropska raziskava iz leta 2021 je pokazala, da je največ motenj pri obravnavi otrok v urgentnih ambulantah zaradi povečanega dotoka bolnikov, kar se posledično kaže z daljšim čakanjem na obravnavo, poveča se nevarnost za z zdravstvom povezane okužbe, zmanjša

se varnost bolnikov in zakasni se klinična ocena bolnikov (9). Ista raziskava je pokazala, da večina dojenčkov ni obravnavanih optimalno, rutinsko se pri njih izvajajo nepotrebne preiskave (npr. rentgenska slikanja, odvzemi krvi, mikrobiološke preiskave) in se jim predpisuje nepotrebna terapija (antibiotiki, glukokortikoidi, bronhodilatatorji) (9).

Okužbe otrok z RSV, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, obremenilno vplivajo tudi na njihove starše. Starši so odsotni z dela, poročajo o manjši produktivnosti med delom, kar ima za družino lahko finančne posledice. V objavljenih raziskavah starši poročajo še o velikem stresu, zaskrbljenosti, motnjah spanja in motnjah v delovanju celotne družine v času hospitalizacije in celo do 1 mesec po odpustu otroka iz bolnišnice (4).

Na veliko breme, ki ga povzročajo okužbe z RSV, nedvomno vpliva tudi dejstvo, da do pred kratkim nismo imeli na razpolago široko dostopne učinkovite farmakološke zaščite. Že 25 let je sicer na razpolago monoklonsko protitelo palivizumab, ki ga v skladu z nacionalnimi smernicami uporabljamo za zaščito dojenčkov in majhnih otrok, ki so najbolj ogroženi za težji potek okužbe (nedonošenčki, otroci s prirojenimi hemodinamsko pomembnimi srčnimi okvarami, otroci s kronično pljučno boleznijo idr.) (13). Širšo uporabo tega zdravila je v preteklosti omejevala visoka cena. V zadnjih 2 letih so se odprle možnosti širše zaščite pred RSV okužbo spodnjih dihal tudi za ostalo populacijo. Leta 2022 je bilo za zaščito dojenčkov registrirano dolgodelujoče monoklonsko protitelo nirsevimab, za odraslo populacijo pa sta od leta 2023 na voljo 2 rekombinantni cepivi, ki sta prvenstveno namenjeni cepljenju nosečnic z namenom pasivne zaščite dojenčkov v prvih šestih mesecih življenja (Abrysvo® Pfizer) ter starejšim od 60 let (Abrysvo® Pfizer in Arexvy® GSK) (14–16).

ZAKLJUČEK

Okužbe z RSV so bile in ostajajo globalna zdravstvena skrb. Poraba finančnih, materialnih in človeških virov, ki jih imajo zdravstveni sistemi na voljo, je zaradi RSV okužb velika, predvsem na račun velikega števila hospitalizacij, stroškov zdravljenja in dolgoročnih posledic. Nujno je, da se finančna sredstva usmerijo v preventivne ukrepe preprečevanja okužbe. Poleg splošnih nefarmakoloških ukrepov (higiena rok, fizična distanca, izogibanje zaprtim prostorom in uporaba mask), ki so se izkazali za zelo učinkovite v času pandemije COVID-19, ko so okužbe z RSV praktično izginile, je v prihodnje ključno iskanje učinkovitih farmakoloških ukrepov, ki vključujejo razvoj različnih dolgodelujočih monoklonskih protiteles in različnih cepiv, ki bodo dostopna široki populaciji.

Literatura:

1. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg.* 1957; 66(3):291–300.
2. Chanock RM, Parrott RH, Vargosko AJ, Kapikian AZ, Knight V, et al. Acute respiratory diseases of viral etiology. IV. Respiratory syncytial virus. *Am J Public Health Nations Health.* 1962; 52(6):918–25.
3. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(3):371–84.
4. Young M, Smitherman L. Socioeconomic Impact of RSV Hospitalization. *Infect Dis Ther.* 2021; 10(Suppl 1):35–45.
5. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus.* 2023; 15(3): e36342.
6. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(3):271–98.
7. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* 2017; 6(2):173–97.
8. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr.* 2000; 89(6):654–60.
9. European Health Management Association. The health system burden of respiratory syncytial virus (RSV) in Europe. EHMA white paper, april 2022. [cited 2024 Sept 30]. Available from: <https://ehma.org/the-health-system-burden-of-rsv-in-europe-ehmas-white-paper/>
10. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:544.

-
11. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, et al; RESCEU Investigators. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020; 222(Suppl 7): S577–83.
 12. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, Solano Z, Slezak J, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(2):197–203.
 13. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. Uradni list RS, št. 55/2024; 5106–20. cited 2024 Sept 30] Available from: Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024 (PISRS).
 14. European Medicines Agency. Beyfortus. cited 2024 Sept 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
 15. European Medicines Agency. Abrysvo. cited 2024 Sept 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
 16. European Medicines Agency. Arexvy. cited 2024 Sept 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>

EPIDEMIOLOGIJA IN SPREMLJANJE RESPIRATORNEGA SINCICIJSKEGA VIRUSA V PRE- IN POSTPANDEMSKEM OBDOBJU

EPIDEMIOLOGY AND SURVEILLANCE OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN PRE- AND POST-PANDEMIC PERIOD

Maja Sočan¹, Katarina Prosenc Trilar²

¹Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Zaloška 29, 1000 Ljubljana, e-naslov: maja.socan@nijz.si

²Laboratorij za javnozdravstveno virologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano,
Grablovičeva cesta 44, 1000 Ljubljana, e-naslov: katarina.prosenc@nlzoh.si

POVZETEK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je eden najbolj pogostih povzročiteljev akutne okužbe dihal. Čeprav se okužbe pojavljajo v vseh starostnih skupinah, je največje breme bolezni v najmlajši starostni skupini. Respiratorni sincicijski virus je vse bolj prepoznaven pomemben povzročitelj okužb dihal pri starejših odraslih. Razvoj cepiv proti RSV, namenjenih skupinam z večjim tveganjem za težek potek bolezni, in monoklonskih protiteles, ki določeno obdobje zaščitijo pred resno boleznijo, zahteva poglobljeno poznavanje epidemiologije RSV. V zmernih podnebjih je kroženje RSV vezano na padec temperature in povečanje vlažnosti zraka. V tropskih podnebjih se ponekod poveča število okužb z RSV v povezavi z deževnim obdobjem, vendar je časovnica sezon manj konstantna. V pandemiji covid-19 se izkazalo, da meteorološki dejavniki morda niso ključni za širjenje RSV – sezona 2021/2022 se je nepričakovano pričela v kasni pomladi in izzvenela jeseni. Najverjetnejša razlaga je upad populacijske imunosti zaradi ne-farmacevtskih ukrepov. Sodobni sistemi spremljanja morajo zagotoviti bolj podrobne socio-demografske in klinične podatke o okuženih z RSV in podpreti sprotne raziskave zaščitne učinkovitosti cepiv in monoklonskih protiteles v podporo javno-zdravstvenim odločitvam.

Ključne besede: respiratorni sincicijski virus, epidemiologija, sezonskost, spremljanje.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common causes of acute respiratory infections. Although infections occur in all age groups, the greatest burden of disease is in the youngest age group. Respiratory syncytial virus is an increasingly recognized important cause of respiratory infections in older adults. The development of RSV vaccines for groups at higher risk of severe disease and of monoclonal antibodies that protect against serious disease for a certain period of time requires an in-depth knowledge of RSV epidemiology. In temperate climates, the circulation of RSV is linked to a drop in temperature and an increase in air humidity. In tropical climates, the number of RSV infections increases in some places in connection with the rainy season, but the timing of the seasons is less constant. In the covid-19 pandemic, it turned out that meteorological factors may not be the key to the spread of RSV – the 2021/2022 season unexpectedly started in late spring and ended in autumn. The most likely explanation is a decline in population immunity due to non-pharmaceutical

measures. Modern surveillance systems must provide more detailed socio-demographic and clinical data on those infected with RSV and support ongoing research on the protective efficacy of vaccines and monoclonal antibodies to support public health decisions.

Key words: respiratory syncytial virus, epidemiology, seasonality, surveillance.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je eden od vodilnih vzrokov bolnišnične obravnave majhnih otrok (1). Li s sod. je preučil objavljene podatke o bremenu okužb z RSV pri otrocih, mlajših od pet let, in zaključil z oceno, da RSV globalno povzroča približno 33 milijonov epizod akutnih okužb spodnjih dihal letno, 3,6 milijonov sprejemov v bolnišnice in 101.400 smrti, ki jih je mogoče pripisati RSV (1). Ocenili so še, da je bilo pri dojenčkih, starih od 0 do 6 mesecev, z RSV povezanih približno 6,6 milijonov epizod akutnih okužb spodnjih dihal, 1,4 milijona sprejemov v bolnišnico in 45.700 smrti, ki jih je mogoče pripisati RSV. RSV predstavlja pomemben delež vseh smrti otrok: 2,0 % smrti pri otrocih, mlajših od pet let in 3,6 % smrti pri otrocih, starih od 28 dni do 6 mesecev (2, 3). Iz javno zdravstvenega stališča je pomembna ugotovitev, da je bilo več kot 97 % smrti, ki jih je mogoče pripisati RSV, v državah z nizkimi ali srednjimi dohodki (LMIC = *low to middle income countries*) (2). V ekonomsko ugodnih okoljih je smrtni izid izjemen, največji del bremena bolezni predstavljajo obiski na primarni ravni, v urgentnih centrih in hospitalizacije s sprejemi v enote intenzivne terapije. Okužba z RSV neugodno vpliva na zasebno in profesionalno življenje staršev in skrbnikov otrok s hudo obliko bolezni (4).

RSV postaja vse bolj prepoznaven povzročitelj hujših okužb odraslih, predvsem starejših odraslih (6, 7, 8). V raziskavah so pokazali, da se je diagnostika RSV pri starejših v preteklosti preredko izvajala, kar je vodilo v prepričanje o manjšem učinku RSV na hospitalizacije in umrljivost starejših odraslih, kot dejansko je (6). Sistematični pregled in modeliranje je privedlo do ocene, da je dejanska stopnja hospitalizacije zaradi RSV pri starejših odraslih najmanj 2,2 -krat večja, kot jo navajajo objavljene publikacije (8).

V prispevku predstavljamo epidemiologijo RSV, spremljanje RSV ter razvojne smernice sistemov spremljanja z namenom boljšega uvida v kompleksnost bremena RSV v različnih starostnih skupinah in obdobjih leta. Posodobljeni sistemi spremljanja bodo nudili boljšo podlago za oceno učinka novih monoklonskih protiteles proti RSV in cepiv v ranljivih populacijski skupinah.

EPIDEMIOLOGIJA RESPIRATORNEGA SINCICIJSKEGA VIRUSA

RSV je globalen mikrob, saj se okužbe z njim pojavljajo povsod po svetu. Epidemiološko spremljanje RSV je pokazalo, da obstajajo precejšnje razlike v sezonskosti tega virusa med zmernim podnebnim pasom in tropskim oz. subtropskim pasom. V subtropskih in tropskih regijah so sezonski vzorci RSV bolj raznoliki in manj jasni kot so v državah z zmernim podnebjem (9).

Haynes s sod. je v raziskavo zajela podatke spremljanja RSV sedmih držav in jih povezala s temperaturo, padavinami in vlažnostjo zraka. V raziskavo so vključili države z raznolikimi podnebjem po Köppnovi klasifikaciji: z zmerno vročim podnebjem (Južna Afrika, Gvatemala, Kitajska in Kenija), z vlažnim tropskim podnebjem (Bangladeš in Tajska) in sušnim podnebjem (Egipt), pri čemer so nekatere države imele območja iz dveh podnebnih skupin. Ugotovili so, da sta bili vsako leto ena do dve sezoni kroženja RSV. Sezonskost in trajanje povečane intenzitete kroženja RSV sta bila v posamezni državi približno enaka iz leta v leto (10). Sezona RSV je običajno dosegla vrh v vlažnih mesecih v državah z visokimi letnimi pa-

davinami (kot so Bangladeš, Gvatemala in Tajsko), medtem ko je bil vrh sezone v hladnejših mesecih v zmerno vročih (Kitajska) in sušnih (Egipt) regijah. V Južni Afriki je intenziteta kroženja RSV dosegla vrhunec jeseni, medtem ko v Keniji niso opazili povezanosti sezone in vremenskih trendov. Raziskovalci so menili, da je v vlažnih podnebnih v deževnem obdobju več zadrževanja v notranjih prostorih in s tem več možnosti za prenos RSV med ljudmi, podobno kot velja za hladnejše mesece za zmerni podnebni pas. V tej raziskavi niso preučili učinka osončenosti na pojavnost RSV. V kenijski raziskavi so Wambua s sod. ugotovili, da je pomemben dejavnik porasta okužb z RSV poleg maksimalne temperature in absolutne vlažnosti še število rojstev. Začetek šolskega leta pa ni povečal obsega kroženja RSV (11). Tik pred pandemijo covid-19 je Svetovna zdravstvena organizacija v okviru mreže laboratorijev za gripo *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) zasnovala triletno pilotno raziskavo o sezonskosti RSV in povabila 14 držav z različnimi podnebnji k posredovanju podatkov spremljanja (12). V več državah zmernege pasu (Argentina, Avstralija, Čile, Kanada, Mongolija, Ruska federacija in Združeno kraljestvo) je bila aktivnost RSV običajno največja v hladnejših mesecih leta, vendar so bile razlike glede začetka, trajanja in konca sezone med državami precejšnje, pa tudi znotraj držav začetek in konec sezone ni bil enovit. V Slonokoščeni obali je bila sezonskost RSV manj jasna; večina aktivnosti RSV je bila proti koncu vroče in suhe sezone, preko vroče in mokre sezone je porasla in se je zmanjšala na začetku tople in suhe sezone. V Indiji se je aktivnost začela v deževnem obdobju in se nadaljevala do začetka zime. V Mozambiku se je aktivnost RSV začela proti koncu deževne sezone in končala pozno spomladi ali zgodaj pozimi. Na Tajskem se je aktivnost RSV začela v zgodnjem delu deževne sezone in končala proti koncu deževne sezone. V Kanadi so bile sezone dolge, začele so se jeseni in trajale celotno pomlad, v Mongoliji pa krajše, z začetkom pozimi in koncem zgodaj spomladi. V raziskavi so preučili potek sezone RSV v primerjavi s sezono gripe. V nekaterih državah so v istem obdobju (npr. Avstralija, Brazilija, Kanada, Egipt in Rusija) opazili vrh aktivnosti gripe in RSV. Sezona RSV je bila pred sezono gripe 6–9 tednov v Argentini, Mongoliji, Južni Afriki in Združenem kraljestvu. V državah, kjer je bila sezona RSV pred sezono gripe, je bil zaključek intenzivnejše aktivnosti RSV različen. V Argentini in Južni Afriki, ki sta državi z zmernim podnebjem, se je sezona RSV končala z začetkom sezone gripe. V Združenem kraljestvu se je sezona RSV končala, preden je aktivnost gripe dosegla vrhunec. V nekaterih državah, vključenih v raziskavo, je bil v sezoni dominanten podtip RSV A, v drugih v isti sezoni podtip B. V nobeni od držav dominanten podtip ni vplival na vrh aktivnosti RSV. Če povzamemo, so z raziskavami kroženja RSV v tropskem in subtropskem pasu ugotovili, da je intenziteta širjenja večinoma večja v deževnem obdobju in odvisna od temperature okolja, v nekaterih državah tropskega pasu pa vzorca ni bilo mogoče identificirati (13). V subtropskih državah, kot sta npr. Brazilija in Egipt, je bila sezona RSV, enako kot v tropskem pasu, v hladnejših mesecih leta.

V državah zmernege podnebnega pasu severne poloble se sezona RSV na splošno začne med septembrom in januarjem, v državah na južni polobli pa med marcem in junijem. Začetek sezone je povezan z nižjimi temperaturami. Sezona RSV se na severni polobli izteče od marca do junija (14). Sezonskost RSV je v zmernem podnebjem večinoma stabilna, vrh sezone je izrazit. Sezone trajajo od 11 do 17 tednov, lahko še dlje. Med državami in območji so razlike v začetku, vrhu in koncu sezone. Znotraj velikih držav je potek sezone RSV raznolik in odvisen od zemljepisne širine; npr. v ZDA se sezona RSV začne najprej na jugovzhodu, kjer traja najdlje in najkasneje na severozahodu, kjer je najkrajša. V Evropi se sezona RSV običajno začne nekoliko prej v zahodno-evropskih kot v srednje oz. vzhodno-evropskih državah (15, 16). Tudi v zmernem pasu ni bilo razlik v poteku ali intenziteti sezon s prednanco RSV podtipa A ali B – trajanje, začetek ali konec sezone so bili raznoliki. Ponekod so zaznali

dvoletne cikle sezon RSV – težji, bolj intenzivni sezoni je sledila lažja, manj intenzivna sezona. Hrvaška raziskava z območja Zagreba je analizirala sezone RSV v obdobju 1994–2005 in avtorji so ugotovili, da so sezone variirale v dvoletnem ciklusu, ki se je ponavljal vsakih 23–25 mesecev. Bienalni cikel je obsegal eno obsežnejšo in eno manj intenzivno sezono (17). Podnebni dejavniki so bili v korelaciji s številom primerov RSV samo v intenzivnejših sezonah, kar nakazuje, da se je dvoletni cikel pojavljal ne glede na meteorološke razmere (17). V obdobju pred pandemijo covid-19 se je razlaga za vsakoleten porast okužb z RSV naslanjala na (13):

(1) obnašanje ljudi, ki se ob mrzlem, vlažnem vremenu zadržujejo v zaprtih prostorih, več uporabljajo množična prevozna sredstva ob odhodu na delo, v šolo (in manj hodijo peš ali s kolesom) in tako omogočajo prenos RSV, ki se prenaša predvsem z velikimi kapljicami kratkega dosega in ne na dolge razdalje po zraku.

(2) boljše preživetje virusa pri nizkih temperaturah in nižji relativni vlažnosti, saj ima RSV lipidno ovojnico.

V pandemiji covid-19 so nefarmacevtski javno-zdravstveni ukrepi (zaprtje javnega življenja, vključno z zaprtjem vrtcev in šolanjem na daljavo, nošenje maske) kompleksno spremenili epidemiologijo respiratornih virusov. V sezoni 2020/2021 skoraj ni bilo kroženja respiratornih virusov, z izjemo rinovirusov. Pojavnost gripe je padla za preko 95 %, tudi sezone RSV ni bilo (18). V pozni pomladi in poletju 2021 pa se je precej nepričakovano začelo intenzivno kroženje RSV v Evropi, vključno s Slovenijo. Sezona RSV je izzvenela še pred koncem leta 2021. Poletno kroženje RSV je bilo v nasprotju s prepričanjem, da so za širjenje pomembne nizke temperature in povečana vlažnost zraka v kombinaciji z zmanjšano osončenostjo (18). Neobičajno časovnico sezone so razlagali z zmanjšano izpostavljenostjo RSV v prvi pandemski sezoni, potencialno imunsko disregulacijo, povezano s kroženjem SARS-CoV-2, virusno interakcijo SARS-CoV-2 in RSV, kot tudi z dejavniki zdravstvenega sistema (manjša dostopnost) in spremenjenim vedenjem ljudi (izogibanje zdravstvenim ustanovam zaradi skrbi, da bi se okužili) (19). Atipična časovnica sezone RSV je postopno izzvenela – sezona 2023/2024 je bila po poteku in intenziteti primerljiva s predhodnimi sezonami (NIJZ. *Tedensko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa, dostopno na spletni strani: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/tedensko-spremljanje-respiratornega-sincicijskega-virusa-rsv/>*)

SPREMLJANJE RESPIRATORNEGA SINCICIJSKEGA VIRUSA

Klinična slika okužbe z RSV ni značilna, podobni simptomi in znaki so ob okužbi z drugimi respiratornimi virusi. Spremljanje RSV zato lahko temelji le na pridobivanju podatkov o laboratorijsko potrjenih primerih.

Za preučevanje bremena bolezni je potrebno spremljati in analizirati pojavnost nalezljive bolezni v celotni populaciji. V ta namen je potrebno zbrati podatke o obolelih, ki niso potrebovali zdravstvene oskrbe, in tistih, ki so vstopili v zdravstveni sistem. Le pri redkih nalezljivih boleznih se sistematično spremljajo podatki o obolevnosti v splošni populaciji, ki ne pride v stik z zdravstvenim sistemom. Tak je npr. evropski projekt *Influenzanet*, kjer posamezniki v dvanajstih državah prostovoljno tedensko poročajo o morebitnem pojavu akutne okužbe dihal in oddajo vzorec zgornjih dihal za opredelitev povzročitelja.

Najbolj običajen pristop za pridobitev uvida o razširjenosti in intenziteti širjenja virusnih povzročiteljev akutnih okužb dihal je spremljanje vzorca populacije in odvzem kužnin zgornjih dihal pri manjšem številu obolelih, ki se posvetujejo v ambulantah osnovnega zdravstvenega varstva. Tak vzorec populacije zajema od približno 4 % do 6 % prebivalstva. Zbrani podatki omogočajo oceno razširjenosti RSV v splošni populaciji (20). Večina testiranj na RSV

se opravi na sekundarni ravni – v bolnišničnih specialističnih pediatričnih in infektoloških ambulantah ter pri hospitaliziranih pacientih. Rezultati teh testiranj so ključni za opredelitev začetka, vrha, konca in izračuna trajanja sezone RSV.

Po uvedbi cepljenja za nosečnice in starejše ter zaščiti vseh novorojenčkov z monoklonskim protitelesom nirsevimabom bo še bolj pomembno, da sistematično zberemo podatke, ki bodo poleg ocene gibanja sezone RSV v podporo oceni učinkovitosti na novo uvedenih cepilnih programov. Skupina ekspertov, ki sodeluje v okviru projekta PROMISE, je izdelala smernice za izboljšanje spremljanja RSV (20). V večini držav EU/EEA se podatki o RSV zberejo v agregirani obliki, brez demografskih podatkov, kot sta spol in starost. Skupina ekspertov priporoča, da se za izboljšanje spremljanja pri najmanjših otrocih poveča granularnost starostnih skupin (na 0–2 meseca, 3–5 mesecev, 6–11 mesecev, 12–23 mesecev in 2–4 leta). Večja granularnost podatkov bo boljša osnova za oceno učinkov cepljenja in zaščite z monoklonskimi protitelesi (20). Poleg števila bolnikov, ki so bili pozitivni na RSV, je potrebno pridobiti število opravljenih testov na RSV za izračune starostno specifičnih deležev pozitivnih oseb. Poročanje po starostnih skupinah omogoča oceno, ali je obseg testiranja na RSV v določeni starostni skupini dovolj obsežen, da je možno presojeti starostno specifičen učinek sezone pri npr. starejših odraslih. Arbitrarno izbran in priporočen obseg vzorčenja za epidemiološko spremljanje RSV je odvzem kužnin pri najmanj 50 pacientih, kar je v majhnih državah težko doseči in zahteva dobro sodelovanje z zdravstveno mrežo.

Pomemben kvalitativni kazalnik je prevladujoči podtip RSV v sezoni. Za poglobljene virološke analize bo potrebna prilagoditev novega enotnega sistema genotipizacije RSV in spremljanja občutljivosti ob morebitnem razvoju protivirusnih zdravil (20).

Za epidemiološko spremljanje in oceno sezone se bo lahko uporabljalo dva kvalitativna kazalnika, enako kot za gripo. Prvi kvalitativni kazalnik je intenzivnost sezone, razdeljena na kategorije: pod pragom sezone (angl. *baseline*), nizka, srednja ali visoka. Drugi kazalnik je trend – stabilen, padajoč ali naraščajoč. Meje intenzivnosti sezone se lahko določi v skladu z različnimi epidemiološkimi metodami, ki dajo primerljive rezultate. Vse bolj se uporablja Moving Epidemiologic Method (21).

V pandemiji covid-19 so se vzpostavili sistemi spremljanja hudih akutnih okužb dihal (angl. SARI = *severe acute respiratory infections*). Poleg testiranja in poročanja o potrjenih SARI, ki jih je povzročil SARS-CoV-2, bo v prihodnje smiselno dodati v nabor testiranja še viruse gripe in RSV za oceno nevarnosti sezone in učinka različnih strategij cepljenja. Ena od pomembnih nalog nacionalnih inštitutov za javno zdravje bo sodelovanje v študijah o učinkovitosti cepiv po novitem protokolu (20).

Spremljanje RSV v Sloveniji poteka že od sezone 2006/2007 dalje. S pomočjo mikrobioloških laboratorijev Nacionalnega inštituta za zdravje, okolje in hrano, Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo, Bolnišnice Golnik in drugih bolnišničnih laboratorijev zbiramo tedensko podatke o številu testiranih in številu pozitivnih oseb. Podatki so predstavljeni na spletni strani: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/tedensko-spremljanje-respiratornega-sincicijskega-virusa-rsv/>

ZAKLJUČEK

Spremljanje poteka sezone RSV je izhodišče za izoblikovanje preventivnih strategij in načrtovanje pravočasne implementacije nefarmacevtskih ukrepov. Natančne ocene začetka in trajanja sezone RSV lahko pomagajo določiti optimalni čas začetnih odmerkov in pravilne intervale odmerjanja za monoklonska protitelesa in sheme cepljenja.

Literatura

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al.; RESCEU investigators. 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(10340):2047–64.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098):946–58.
3. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e47–e57.
4. Heemskerk S, van Heuvel L, Asey T, Bangert M, Kramer R, Paget J, et al. Disease Burden of RSV Infections and Bronchiolitis in Young Children (< 5 Years) in Primary Care and Emergency Departments: A Systematic Literature Review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(8):e13344.
5. Trautmannsberger I, Plagg B, Adamek I, Mader S, de Luca D, Esposito S, et al.; ResQ Family study group. The Multifaceted Burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections in Young Children on the Family: A European Study. *Infect Dis Ther*. 2024;13(7):1531–73.
6. Scholz S, Dobrindt K, Tufts J, Adams S, Ghaswalla P, Ultsch B, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Germany: A Comprehensive Data Analysis Suggests Underdetection of Hospitalisations and Deaths in Adults 60 Years and Older. *Infect Dis Ther*. 2024;13(8):1759–70.
7. Walsh E, Lee N, Sander I, Stolper R, Zakar J, Wyffels V, et al. RSV-associated hospitalization in adults in the USA: A retrospective chart review investigating burden, management strategies, and outcomes. *Health Sci Rep*. 2022;5(3):e556.
8. Li Y, Kulkarni D, Begier E, Wahi-Singh P, Wahi-Singh B, Gessner B, et al. Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(4):1137–49.
9. Shan S, Zhang W, Gao H, Huang PY, Du Z, Bai Y, et al. Global Seasonal Activities of Respiratory Syncytial Virus Before the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* 2024;11(5):ofae238.
10. Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, Sturm-Ramirez K, Homaira N, Brooks WA, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection Regional Centers. *J Infect Dis*. 2013;208 Suppl 3:S246–54.
11. Wambua J, Munywoki PK, Coletti P, Nyawanda BO, Murunga N, Nokes DJ, et al. Drivers of respiratory syncytial virus seasonal epidemics in children under 5 years in Kilifi, coastal Kenya. *PLoS One*. 2022;17(11):e0278066.
12. Chadha M, Hirve S, Bancej C, Barr I, Baumeister E, Caetano B, et al; WHO RSV Surveillance Group. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns-Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 14(6):638–46.
13. Tang JW, Lai FY, Wong F, Hon KL. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect*. 2010;138(2):226–35.
14. Staaedegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, de Almeida WAF, de Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6):732–41.
15. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1031–e45.
16. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P; European Influenza Surveillance Network. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(5):17–00284.
17. Mlinaric-Galinovic G, Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, Drazenovic V, Galinovic I, Tomic V, et al. Eleven consecutive years of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Pediatr Int*. 2009;51(2):237–40.
18. van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro Surveill*. 2021;26(29):2100639.
19. Abu-Raya B, Viñeta Paramo M, Reichertz F, Lavoie PM. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *EClinicalMedicine*. 2023;61:102089.
20. Teirlinck AC, Johannesen CK, Broberg EK, Penttinen P, Campbell H, Nair H, et al. New perspectives on respiratory syncytial virus surveillance at the national level: lessons from the COVID-19 pandemic. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2201569.
21. Grlic E, Prosenc Trilar K, Lajovic J, Sočan M. Determining the seasonality of respiratory syncytial virus in Slovenia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(1):56–63.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA OKUŽBE Z RSV

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF RSV INFECTION

Miroslav Petrovec, Tina Uršič, Monika Jevšnik Virant

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana
e-naslov: mirc.petrovec@mf.uni-lj.si

IZVLEČEK

Okužbe dihal z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) so pomemben vzrok okužb spodnjih dihal, ki pogosto zahtevajo bolnišnično obravnavo bolnika. V globalnem pogledu je okužba z virusom RSV pomemben vzrok za smrt pri dojenčkih, starih manj kot šest mesecev, kakor tudi v populaciji starejših nad 65 let. Kot najbolj primerna metoda mikrobiološke diagnostike se je uveljavilo molekularno testiranje, ki zagotavlja kvalitetno, cenovno sprejemljivo diagnostiko, ki vključuje še druge pomembne virusne povzročitelje bolezni dihal. Priporočljiva je uporaba testov, ki hkrati z dokazovanjem virusa omogočajo tudi osnovno tipizacijo virusa in oceno virusnega bremena. Zaradi napredka na področju cepljenja je poleg zanesljive diagnostike pomembno tudi sistematično spremljanje sprememb v virusnem genomu, ki služi preverjanju ustreznih tarč pri molekularnem testiranju in preverjanju učinkovitosti cepiv.

Ključne besede: smernice diagnostike, odvzem, transport kužnin, RSV

ABSTRACT

Human respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of lower respiratory tract infections, which often require hospitalization. Globally, RSV is responsible for a significant number of deaths in young children, particularly those under six months of age. In recent years, the morbidity and mortality associated with RSV in older adults over 65 years old have also gained attention. Polymerase chain reaction (PCR) has emerged as the preferred method for RSV detection, recognized for high sensitivity and specificity. Following the COVID-19 pandemic, multiplex PCR assays commonly target at least four viruses simultaneously. Current guidelines recommend the use of PCR tests that not only detect the presence of RSV but also provide genotypic information and viral load estimates, enhancing diagnostic and epidemiological insights. Recent advances in RSV management include the incorporation of vaccines, supported by next-generation sequencing (NGS) technologies. NGS enables the tracking of RSV genomic evolution, allowing for the assessment of vaccine efficacy and the monitoring of potential genomic alterations that could impact PCR test targets and effectiveness.

Keywords: guidelines for diagnostic, sampling and transport, RSV

UVOD

Med pandemijo COVID-19 so se kot eden bolj učinkovitih ukrepov za preprečevanje širjenja okužb izkazali t.i. nefarmakološki ukrepi, vključno z obsežno mikrobiološko diagnostiko, ki je pomagala zajezi izbruhe in širjenje okužb. Hkrati je kmalu v poteku pandemije postalo jasno, da ti ukrepi ne delujejo zgolj proti virusu SARS-CoV-2, ampak zelo učinkovito

preprečujejo tudi okužbe z večino virusov, ki so bili pred pandemijo med najpogostejšimi povzročitelji virusnih okužb dihal, kot so virusi gripe A in B, virusi parainfluence in človeški respiratorni sincicijski virus (RSV) (1, 2). Mikrobiološka diagnostika virusnih okužb dihal je tako postala nepogrešljivo orodje za individualno klinično obravnavo bolnika in uvedbo epidemioloških ukrepov. Zaradi bliskovitega širjenja okužb med pandemijo so bili razviti številni novi diagnostični kompleti, ki omogočajo avtomatizirano, natančno, občutljivo in specifično dokazovanje prehladnih virusov, vključno z virusom RSV (3, 4). Tako je sodobna molekularna diagnostika na tem področju odprla novo obdobje v laboratorijski diagnostiki virusa RSV in drugih prehladnih virusov.

METODE

Za dokazovanje RSV so bile v preteklosti uporabljane številne različne metode. Osnovno metodo je v preteklosti predstavljala osamitev virusa RSV na celični kulturi, ki jo je zaradi svoje hitrosti in dobre občutljivosti kmalu nadomestila metoda dokazovanja virusnih antigenov z metodo neposredne imunofluorescence (DIF), enicmsko imunskih testov (ELISA) in tudi t.i. hitri antigenski testi, ki temeljijo na metodi lateralne difuzije (5). Med pandemijo je bila metoda izbora za diagnostiko SARS CoV-2 dokaz virusne nukleinske kisline z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času s predhodnim reverznim prepisom (rtRT-PCR). V nadaljnjem poteku epidemije so se zelo razširili hitri antigenski testi. Testiranje se je razširilo do neslutelnih razsežnosti kljub skupnim podatkom o učinkovitosti, zanesljivosti in neupoštevanju in neizvajanju osnovnih pravil kakovostnega laboratorijskega dela, kot so izvajanje rednih kontrolnih testov in predvsem predhodno preizkušanje testov številnih proizvajalcev, ki so svojo proizvodnjo izjemno povečali. Po zaključku pandemije so nekateri proizvajalci začeli z oglaševanjem hitrih antigenih testov z večkratnimi tarčami, ki naj bi poleg dokazovanja SARS-CoV-2 omogočali hitro testiranje še na druge virusne tarče, kot so RSV, virus gripe, adenovirus, človeški metapneumovirus in celo na bakterijo mikoplazma pnevmonije (2). Teste so začeli uporabljati tudi v Sloveniji, kljub temu da do sedaj ni bila ne pri nas in ne v tujini izvedena nobena neodvisna raziskava o njihovi kvaliteti in učinkovitosti. Neizpodbitno dejstvo je, da zaradi tehničnih omejitev in različnega virusnega bremena v različnih starostnih skupinah ter v različnih obdobjih v času okužbe, občutljivost hitrih antigenih testov ne more preseči 70 % (2).

Ob popuščanju pandemije in rahljanju epidemioloških ukrepov so se pojavili prvi molekularni testi, ki so namesto zgolj ene vsebovali več tarč (3). Najpogostejša kombinacija je tako postal četverni test rtRT-PCR z možnostjo dokazovanja SARS-CoV-2, virusov gripe A in B in RSV (4). Takšna kombinacija tarč je predvsem v zimskih mesecih odlična izbira, zaradi razmeroma nizke cene in hkrati kvalitetnih testov.

O pomembnosti dokazovanja okužbe s RSV so nas prepričale številne raziskave, ki so že pred pandemijo COVID-19 uporabljale trojne tarče (influenca A, B in RSV) (2, 5). Z uporabo več tarč v enem testiranju je postalo jasno, da je RSV razširjen veliko bolj, kot smo dolgo predvidevali. Predvsem je pomembno dejstvo, da je RSV zelo pogost ne samo pri dojenčkih in majhnih otrocih, ampak da prinaša veliko zdravstveno in ekonomsko breme tudi za ranljivo starejšo populacijo (5). Na podlagi tujih in lastnih izkušenj je danes za diagnostiko najbolj priporočljiva uporaba molekularnih testov, ki omogočajo, hitro, občutljivo in specifično ter ekonomsko sprejemljivo mikrobiološko diagnostiko (2–4). Pomen učinkovitega testiranja s pravo metodo je zelo pomemben. Virusno breme je za posamezen virus v različnih časovnih obdobjih in različnih starostnih skupinah različno, kar je ključno za izbiro najbolj primerne metode in časa odvzema za uspešno mikrobiološko diagnostiko (2).

Izkušnje, povzete v objavljenem pregledu komercialnih testov za diagnostiko virusa RSV, so pomembne. Nakazujejo, da je trenutno še premalo podatkov o učinkovitosti kakršnih koli testov za populacijo, ki bi zajela starejše otroke, mlade odrasle in tudi starejše bolnike. Večina diagnostičnega testiranja se izvaja pri hospitaliziranih bolnikih, zato obstaja pristranski pogled na celotno sliko, ker upošteva večinoma zgolj dovolj hude primere, ki zahtevajo stik z zdravstvenim sistemom ali celo bolnišnično obravnavo. V vsakem primeru si želimo, da bi bilo testiranje na voljo čim več časa v dnevu, saj so raziskave pokazale, da je čas od sprejema bolnika do potrjene diagnoze RSV v pozitivni korelaciji s trajanjem hospitalizacije (6). V pediatrični populaciji so dokazali, da je takojšnja diagnostika okužbe z RSV povezana z zmanjšanjem predpisovanja antibiotikov (7).

ODVZEM IN TRANSPORT KUŽNIN

Najboljša vrsta kužnine je pravilno in pravočasno odvzet bris nosnega dela žrela ali pa kombiniran odvzem brisa nosnega in ustnega dela žrela. Priporočljivo je, da se naročnik preiskave drži smernic, ki jih je za različne starostne skupine pripravila Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) (8). V diagnostičnem kompletu sta v tem primeru pripravljena dva brisa (ožji za nosni in debelejši in bolj tog za ustni del žrela) in ustrezno transportno gojišče. V skladu s standardi kakovosti je najbolj priporočljivo, da za izbiro in logistiko skrbi diagnostični laboratorij, saj se s tem izognemo uporabi brisov slabe kakovosti, kakor tudi morebitni variabilnosti med različnimi tipi brisov. Laboratorijska logistična skrb za brise ima še dodatne prednosti, saj lahko laboratorij brise, glede na potrebe zdravstvenih ustanov, dostavlja v večjih ali pa tudi v zelo majhnih količinah in se tako izogne problemu, da kompletom za odvzem preteče rok uporabe zaradi nenadnega zmanjšanja potreb po testiranju. Smiselno je, da je zaradi naštetega in ekonomske racionalnosti odvzemni material že vštet v ceno preiskave.

V letu 2022 smo v laboratoriju Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani izvedli prospektivno raziskavo na prostovoljcih, v kateri smo dokazali, da je kvaliteten bris nosnega dela žrela mogoče odvzeti z minimalnimi neprijetnostmi za preiskovanca s hitrim, dovolj globokim brisom in samo eno rotacijo brisa v nosnem delu žrela. Količina nukleinskih osamljenih kislin je bila enaka, če je bil bris odvzet z eno ali petimi rotacijami v nosnem delu žrela, preiskovanci pa so poročali o signifikantno manjšem neugodju pri odvzemu (9).

Po odvzemu je potrebno bris čim prej poslati v laboratorij; če to ni mogoče, ga je potrebno hraniti na hladnem pri 4 °C. Rezultati predhodnih študij so pokazali, da za vsako uro, ko bris po odvzemu ostane na sobni temperaturi, občutljivost testiranja z metodo PCR pade za 1 %. Zavedati se je potrebno, da biološki material, virioni in nukleinske kisline po odvzemu materiala in hrambi na sobni temperaturi degradirajo in to negativno vpliva na številne metode, ki jih lahko uporabimo, še posebej pa na morebitni poskus osamitve virusa na celicah.

NADZOR KAKOVOSTI

Zunanji nadzor kakovosti je pomemben mehanizem, s katerim zagotavljamo kakovost mikrobiološkega testiranja na RSV. Upoštevati moramo, da zunanje sheme kakovosti najpogosteje uporabljajo vzorce izolatov, ki so bili pridobljeni v preteklih sezonah in ne odražajo nujno istovetnosti s sevi, ki krožijo v tekočem letu izvajanja testiranja, torej ne zagotavljajo, da so testi povsem zanesljivi za viruse, ki krožijo v tekoči sezoni okužb. Napredni laboratoriji, ki ne uporabljajo komercialnih testov, natančno poznajo izbrano tarčo genoma in lahko praktično v realnem času z uporabo metod sekvenciranja naslednje generacije (NGS) preverjajo primernost tarč, ki so uporabljene v določenem testu. Testiranje vsaj dela krožečih sevov z NGS še pridobiva na pomembnosti z uvajanjem cepiva zaradi pričakovanih odmikov (angl.

drift) v virusnem genomu, ki bodo izpostavljeni selekcijskemu pritisku. Komercialni testi, še posebej takšni, ki delujejo po principu vzorec/rezultat, pogosto ne omogočajo vpogleda v tip virusa, pomnoževalne krivulje in v oceno virusnega bremena. Zunanje kontrole za preverjanje antigenjskih testov in antigenjskega testiranja so izjemno redke in težko dosegljive (5).

SKLEP

Sodobna diagnostika okužb z RSV predstavlja velik napredek in omogoča možnosti za hitro, visoko občutljivo, ekonomično in specifično diagnostiko okužb z RSV. Kljub velikemu napredku v tehnologiji in avtomatizaciji rutinske diagnostike ohranjamo tudi metodo osamitve virusa na celični kulturi in ji na novo dodajamo metode NGS. Obe metodi predstavljata pomemben člen v odkrivanju novih različic virusa, ki se lahko pojavijo zaradi spontanah mutacij ali zaradi selekcijskega pritiska, ki se bo pojavil z uporabo cepiv ali novih zdravil. Spreminjanje virusnega genoma lahko ključno vpliva tudi na specifičnost in še bolj na občutljivost molekularnega testiranja.

Večina sodobnih molekularnih testov danes nudi v enem testu diagnostiko za RSV, virus gripe A in B in SARS-CoV-2. Naloga kliničnega mikrobiologa je, da je aktivno vključen v ozaveščanje o pomembnosti diagnostike in o razlikah v dinamiki okužbe, virusnega bremena ob različnem času po okužbi in s tem povezanimi posebnostmi pri posameznih virusih in različnih uporabljenih testih. Za doseganje najboljših rezultatov je izjemnega pomena tudi pravilen odvzem kužnine in navedba časa, ki je minil od začetka simptomov. Najbolj primeren je odvzem vzorca nosnega dela žrela ali kombiniran bris nosnega in ustnega dela žrela, čim hitreje po začetku pojava simptomov. Pozen odvzem (več kot en teden, pri nekaterih virusih tudi prej) po pojavu simptomov, bi lahko bil vzrok lažno negativnega rezultata testa. Prav tako bi lahko prišlo do lažno negativnih rezultatov v primeru, da je bris odvzet prehitro, ko simptomi še niso dovolj razviti. V tem primeru ali ob poslabšanju klinične slike priporočamo ponovni odvzem in ponovitev testiranja. Vsak laboratorij, ki izvaja mikrobiološko diagnostiko, mora biti, ne glede na uporabljeno metodo, obvezno vključen v zunanji nadzor kakovosti, ki zajema vse faze postopka mikrobiološke diagnostike.

Literatura

1. Ursic T, Kogoj R, Erzar K, Virant MJ, Petrovec M. Respiratory Viruses in Hospitalized Patients before and after SARS-CoV-2. *Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences*. 2022; 3(6): 703–11.
2. Bernstein DI, Mejias A, Rath B, Woods CW, Deeter JP. Summarizing Study Characteristics and Diagnostic Performance of Commercially Available Tests for Respiratory Syncytial Virus: A Scoping Literature Review in the COVID-19 Era. *J Appl Lab Med*. 2023; 8(2): 353–71.
3. Virant MJ, Ursic T, Kogoj R, Korva M, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. Evaluation of Two Broadly Used Commercial Methods for Detection of Respiratory Viruses with a Recently Added New Target for Detection of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2022; 14(7): 1530.
4. Lustrek M, Cesar Z, Suljic A, Kogoj R, Knap N, Virant MJ, et al. Influenza A, Influenza B, human respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 molecular diagnostics and epidemiology in the post COVID-19 era. *Respir Res*. 2024; 25(1): 234.
5. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, Campbell H, Reeves RM, Carnahan A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J*. 2021; 58(3): 2003766.
6. Lee N, Walsh EE, Sander I, Stolper R, Zakar J, Wyffels V, et al. Delayed Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Adults: Individual Patient Data, Record Review Analysis and Physician Survey in the United States. *J Infect Dis*. 2019; 220(6): 969–79.
7. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evid Synth*. 2020; 18(10): 2119–26.
8. World Health Organization. Collection, Transport and Storage of Clinical Samples for RSV Surveillance Pilot. 2017. www.who.int/influenza/rsv/rsv_collection_transport_storage_samples/en/ Date last updated: May 16, 2020. Date last accessed: September 27, 2024.
9. Ursic T, Kogoj R, Sikonda J, Virant MJ, Petrovec M. A simplified nasopharyngeal swab collection procedure for minimizing patient discomfort while retaining sample quality. *Front Public Health*. 2023; 11:1066934.

ZNAČILNOSTI OTROK, MLAJŠIH OD 2 LET, ZDRAVLJENIH V BOLNIŠNICI ZARADI OKUŽBE Z RSV

CHARACTERISTICS OF CHILDREN UNDER 2 YEARS OF AGE TREATED IN HOSPITAL FOR RSV INFECTION

**Joanna Prusnik¹, David Horvat², Sandra Cerar³, Uroš Krivec^{1, 5},
Aneta Soltirovska Šalamon^{3, 5}, Tatjana Mrvič², Mojca Rožič^{2, 4}**

¹Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika Ljubljana, UKC Ljubljana,
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,

²Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana,

³Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika Ljubljana, UKC Ljubljana,
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,

⁴Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta,
UL, Korytkova 2, 1000 Ljubljana,

⁵Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, UL, Korytkova 2, 1000 Ljubljana
e-naslov: mojca.rozic@kclj.si

IZVLEČEK

Akutni bronhiolitis je najpogostejša akutna okužba spodnjih dihal pri otrocih. Respiratorni sincicijski virus (RSV) sodi med poglavitne povzročitelje bolezni in neredko pogojuje potrebo po bolnišničnem zdravljenju. Zaradi novih možnosti preprečevanja okužbe in zdravljenja otrok z akutnim bronhiolitisom smo želeli s pregledno retrospektivno raziskavo opredeliti trenutne klinične podatke otrok, ki so bili zaradi RSV okužbe zdravljeni v bolnišnici. Povprečno trajanje hospitalizacije je bilo skoraj 7 dni pri novorojenčkih in 4 dni pri otrocih, starejših od enega meseca. Bolezen je pogosto potekala s težjo klinično sliko. Dvajset odstotkov novorojenčkov in 7 % otrok, starejših od enega meseca, je med hospitalizacijo potrebovalo zdravljenje v enoti intenzivne terapije. Z uvedbo novih možnosti imunoprofilakse in cepljenja ciljnih populacijskih skupin si v prihodnje obetamo pomembno zmanjšanje kliničnega in družbeno-ekonomskega bremena te pogoste nalezljive bolezni otrok.

Ključne besede: akutni bronhiolitis, respiratorni sincicijski virus, otrok, hospitalno zdravljenje.

ABSTRACT

Acute bronchiolitis is the most prevalent acute lower respiratory tract infection in children. Respiratory syncytial virus (RSV) infection can result in severe illness, often necessitating hospital admission. Recent advancements in the prevention and treatment of acute bronchiolitis have led to an evaluation of the current clinical characteristics of children hospitalised with RSV infection. The average duration of hospitalisation was nearly seven days in neonates and four days in children over one month of age. Intensive care was required for 20% of neonates and 7% of older children during their hospital stay. With the introduction of new immunoprophylaxis and vaccination options for targeted populations, we look forward to a significant reduction in the clinical and socio-economic burden of this common infectious disease in children.

Key words: acute bronchiolitis, respiratory syncytial virus, child, hospital treatment.

UVOD

Akutni bronhiohilitis je najpogostejša akutna okužba spodnjih dihal pri otrocih. Respiratorni sincicijski virus (RSV) sodi med poglavitne povzročitelje bolezni in neredko pogojuje potrebo po bolnišničnem zdravljenju (1,2). Svetovni epidemiološki podatki kažejo, da pri otrocih, mlajših od 5 let, RSV letno povzroči preko 33 milijonov okužb spodnjih dihal, okrog 3,6 milijona hospitalizacij in 118.200 smrti (3). Poleg pnevmokokne pljučnice in pljučnice, povzročene s *Haemophilus influenzae* tipa b, sodi okužba z RSV med poglavitne infekcijske vzroke smrti v otroštvu (2).

Približno dve tretjini dojenčkov se z RSV okuži že v prvem letu življenja, skoraj vsak otrok pa se z virusom sreča do dopolnjenega drugega leta. Akutni bronhiohilitis se v našem okolju običajno pojavlja sezonsko, v hladnem delu leta. Klinično se kaže z vročino, nahodom, kašljem, tahipnejo in povečanim dihalnim naporom, kar se klinično kaže z ugrezanjem juguluma, medrebrnih prostorov in plapolanjem nosnih kril, prisotni so prenapihnenost prsnega koša, polifoni piski in difuzni grobi poki. Simptomi so lahko podobni kot pri drugih virusnih okužbah dihal, zato je za opredelitev povzročitelja potrebno mikrobiološko testiranje (3,4).

Hujšemu poteku bolezni so izpostavljeni nedonošeni otroci, dojenčki, mlajši od dveh mesecev, otroci s pridruženimi boleznimi (bolezni srca, dihal, nevrološke in sindromske bolezni, okvare imunosti), otroci iz velikih družin ali tisti, ki obiskujejo skupinsko varstvo, pa tudi otroci, ki so izpostavljeni cigaretnemu dimu ali prihajajo iz slabega socialno-ekonomskega okolja (1).

V klinični sliki novorojenčka se pojavijo sprva odklanjanje hrane, vročina in znaki okužbe zgornjih dihal. Iz zgornjih dihal bolezen lahko napreduje k vnetju spodnje dihalne poti, ki se običajno klinično kaže kot dihalna stiska. Do danes nimamo na voljo učinkovitega specifičnega ali vzročnega zdravljenja proti okužbi z RSV (5). Zdravljenje je podporno v obliki dodatka kisika v vdihanem zraku, neinvazivne dihalne podpore in nadzorovanega predihavanja ter vzdrževanja hidracije. Zelo pomembni so preventivni izolacijski ukrepi (6,7). V priporočilih za zdravljenje bolezni je odsvetovana uporaba antibiotikov, bronhodilatatorjev ali glukokortikoidov (8). Palivizumab je bil do nedavnega edino razpoložljivo monoklonsko protitelo za zaščito pred RSV okužbo. Zaradi potrebe po mesečni intramuskularni aplikaciji, omejene klinične učinkovitosti in visoke cene, so države oblikovale skupine upravičenih prejemnikov zdravljenja. Leta 2023 je bila odobrena uporaba novega monoklonskega protitelesa nirsevimab in cepiva proti RSV za nosečnice in starejše odrasle (3).

Le redki raziskovalci so preučevali breme okužbe v izključno neonatalnem obdobju. V slovenski raziskavi, ki je preučevala 228 novorojenčkov z okužbami spodnjih dihal v 6-letnem obdobju (2015–2020), je bil RSV povzročitelj v skoraj 80 % (9). 42 % novorojenčkov je potrebovalo zdravljenje v enoti intenzivne terapije. Nedonošenost je bila dejavnik tveganja tako za hujši potek kot za zaplete (9).

V drugi slovenski raziskavi (10) so v letih 2014–2015 preučevali otroke, zbolele za bronhiohilitisom; med njimi so bili tudi novorojenčki. Preiskovanci so bili razen v bolnišnicah zdravljeni tudi prehospitalno. Najpogostejši virusni povzročitelj med hospitaliziranimi in nehospitaliziranimi otroci je bil RSV, vendar se klinična slika ni razlikovala od okužbe z drugima najpogostejšima patogenoma, rinovirusom in humanim bokavirusom. Rezultati analize 6-letnega obdobja (2006–2011) pri otrocih pod 5 let starosti so pokazali pomemben vpliv sočasnega kroženja virusa gripe na povečano število hospitaliziranih otrok (11). Bolnik z dihalno stisko zahteva intenziven nadzor vitalnih funkcij. Poleg

napredovanja resnosti bolezni k poslabšanju novorojenčkovega stanja lahko privedejo tudi zapleti v zvezi z neinvazivno dihalno podporo, na primer sindromi puščanja zraka (12).

Zaradi novih možnosti preprečevanja in zdravljenja otrok z akutnim bronhiolitisom smo želeli s pregledno raziskavo opredeliti trenutne klinične značilnosti otrok, ki so bili zaradi okužbe z RSV zdravljeni v UKC Ljubljana. Zbrani rezultati bodo predstavljali osnovo za opredelitev učinkovitosti uvedbe novih pristopov preprečevanja okužbe z virusom RSV v ciljnih populacijskih skupinah.

METODE DELA

Retrospektivno raziskavo smo izvedli na oddelkih UKC Ljubljana, kjer se zdravijo tudi otroci z okužbami dihal, in sicer na Kliničnem oddelku za neonatologijo ter oddelku Službe za pljučne bolezni Pediatrične klinike ter na otroškem oddelku Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja. V informacijskem sistemu Clinical smo poiskali vse otroke, ki so bili v času od 1. 7. 2023 do 30. 6. 2024 odpuščeni z diagnozo akutnega bronhiolitisa, povzročenega z RSV. V nadaljnjo analizo pa smo vključili zgolj otroke, ki so bili ob sprejemu v bolnišnico mlajši od 2 let.

Za to skupino otrok smo po elektronskih zapisih v sistemu Clinical poiskali demografske podatke (spol, starost ob sprejemu), podatke dosedanje anamneze (pridruženo kronično obolenje, cepilni status, prejeta zaščita z monoklonskimi protitelesi proti RSV), podatek o viru okužbe, podatke sedanje bolezni (trajanje bolezni pred sprejemom, klinični, laboratorijski, mikrobiološki podatki) ter podatke o samem zdravljenju ter morebitnih zapletih akutne bolezni.

Podatke smo vnašali v Excelovo tabelo, jih analizirali, navajamo pa jih deskriptivno, brez dodatne statistične analize. Podatke smo prikazali posebej za otroke, mlajše od 1 meseca in za otroke starejše od 1 meseca, ki smo jih nato razdelili še v 2 skupini, tiste stare 1–6 mesecev in tiste starejše od 6 mesecev.

Zajemali smo samo podatke, ključne za namen raziskave, identiteta preiskovancev ni bila razkrita. Vsi pridobljeni podatki v času študije so skrbno varovani.

REZULTATI

V analizo je bilo skupno vključenih 245 otrok, od katerih jih je bilo 30 (12 %) mlajših od enega meseca. Mediana starost otrok, starejših od 1 meseca, je bila 6 mesecev. Skupno 27 (11 %) otrok je imelo diagnosticirano pridruženo obolenje. Pri neonatalnih bolnikih so bile to pielektazije, prirojena traheomalacija in desni aortni lok. Pri starejših otrocih so bile pridružene bolezni: nedonošenost, srčna napaka (atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt, desni aortni lok), atopijski dermatitis, bolezen dihal (bronhopulmonalna displazija, laringomalacija, stenoza grla), anomalije sečil (vezikouretralni refluks, hidronefroza), trombofilija in genetska napaka. V skupni, starejših od 6 mesecev, je bilo 93 % otrok cepljenih v skladu z nacionalnim programom cepljenja. Zanesljiv podatek o prejetih monoklonskih protitelesih proti RSV v tekoči sezoni smo pri pregledu dokumentacije zasledili le pri nekaj posameznikih. Vse demografske podatke in podatke o anamnezi do hospitalizacije prikazujemo v Tabeli 1.

Tabela 1. Demografski podatki in dosedanja anamneza bolnikov.

Starost	< 1 mesec	vsi > 1 mesec	1–6 mesecev	> 6–24 mesecev
ŠTEVILO	30	215	120	95
DEMOGRAFSKI PODATKI				
Spol – moški (%)	22 (73)	113 (53)	60 (50)	53 (56)
Starost ob sprejemu (t, m)				
Mediana	GS 39 t	6 m	3 m	14 m
Min, max	GS 31; 40 t	1; 23 m	1; 6 m	6,5; 23 m
IQR	GS 37–39 t	2,5–14 m	2–4 m	11–17 m
DOSEDANJA ANAMNEZA				
Pridruženo kronično obolenje* (%)	2 (7)	25 (12)	16 (13)	9 (10)
Delež cepljenih po programu (%)	0/30 (0)	135/170 (79)	43/71 (61)	92/99 (93)
Monoklonska protitelesa proti RSV v tekoči sezoni (%)	1 (3)	3 (1)	2 (2)	1 (1)

Legenda: IQR – interkvartilni razpon, max – najvišja vrednost, min – najnižja vrednost, n – število, GS – gestacijska starost, t – tedni, m – meseci.

Mediana trajanja bolezni pred sprejemom je bila podobna v vseh skupinah, in sicer 3 dni pri mlajših od enega meseca in 4 dni pri starejših otrocih. Približno tretjina otrok je ob sprejemu kazala splošno prizadetost, večina (82 %) pa je imela povečano dihalno delo, pri čemer jih je 42 % potrebovalo dodatek kisika v vdihanem zraku. Koncentracija C-reaktivnega proteina je bila pogosteje zvečana pri otrocih, starejših od 6 mesecev (86 %). Koinfekcije so bile dokazane pri 10 % novorojenčkov (rinovirus, SARS-CoV-2, gripa A) in pri 8 % starejših otrok (rinovirus, SARS-CoV-2, parainfluenca PIV-3, gripa A, bokavirus, Bordetella pertussis, adenovirus, sapovirus, človeški koronavirus), pri čemer sta imela dva otroka hkrati dokazanih več virusov. Ob tem je pomembno poudariti, da so bili virusi dokazani s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (PCR), kar pomeni, da dokaz več virusov ne pomeni nujno sočasne infekcije, ampak gre lahko za več zaporednih okužb. Podatke o sedANJI bolezni (vir okužbe, trajanje bolezni, simptomi in znaki, koinfekcija) prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2. Podatki o sedANJI bolezni (vir okužbe, trajanje bolezni, simptomi in znaki, koinfekcija).

Starost	< 1 mesec	vsi > 1 mesec	1–6 mesecev	> 6–24 mesecev
VIR OKUŽBE – delež (%)				
Sorojenci	20 (67)	112 (52)	78 (65)	34 (36)
Starši	5 (17)	18 (8)	9 (8)	9 (10)
Stari starši	0 (0)	3 (1)	0 (0)	3 (3)
Varstvo	0 (0)	15 (7)	0 (0)	15 (16)
Drugo, neznano	5 (17)	67 (31)	33 (28)	34 (36)
Trajanje bolezni pred sprejemom (d)				
Mediana	3	4	4	4
Min, max	1; 18	0; 21	0; 21	0; 16
IQR	2,25–4,75	3–5	3–5	3–5
Najvišja TT do dne sprejema (°C)				
Mediana	37,0	37,6	37,0	38,
Min, max	36,5; 38,4	36,0; 40,4	36,0; 40,0	36,0; 40,4
IQR	36,8–37,4	36,8–38,4	36,6–37,8	37,3–38,9
Srčna frekvenca (/minuto)				
Mediana	144	148	151	145
Min, max	112; 168	95; 214	100; 205	95; 214
IQR	137–153	134–160	138–164	131–155
Frekvenca dihanja (/minuto)				
n	30	146	77	69
Mediana	43	42	44	40
Min, max	26; 67	26; 75	28; 75	26; 64
IQR	37–50	36–48	38–54	36–48
SpO ₂ brez dodatka kisika (%)				
n	30	179	102	77
Mediana	95	95	96	93
Min, max	87; 100	84; 100	84; 100	85; 100
IQR	93–97	92–97	94–98	90–96
Potreba po dodatku O ₂ (%)	14 (47)	92 (43)	43 (36)	49 (52)
Povečano dihalno delo (%)	22 (73)	179 (83)	96 (80)	83 (87)
Dehidracija (%)	14 (47)	69 (32)	33 (28)	36 (38)
Prizadetost (%)	9 (30)	70 (33)	34 (28)	36 (38)
Zvečana koncentracija CRP > 5 mg/L (%)	14 (47)	151 (70)	69 (58)	82 (86)
Mediana	13	21	19	34
Min, max	5; 115	5; 214	5; 78	5; 214
IQR	7–23	12–36	9–30	13–46
Levkociti (x109/l)				
Mediana	10,9	11,5	12,0	11,5
Min, max	4,0; 18,9	3,9; 44,1	4,0; 44,0	4,3; 22,2
IQR	7,9–13	9,1–14,7	9,1–15,0	9,1–14,3
Dokazana koinfekcija	3 (10)	17 (8)	11 (9)	6 (6)

Legenda: IQR – interkvartilni razpon, max – najvišja vrednost, min – najnižja vrednost, n – število, d – dnevi, TT – telesna temperatura, SpO₂ – nasičenost krvi s kisikom, O₂ – kisik, CRP – C-reaktivni protein.

Skupno 27 % novorojenčkov je bilo zdravljenih z antibiotikom; 6 (20 %) jih je razvilo znake pljučnice. En otrok je bil zaradi okužbe sečil ob znani prirojeni nepravilnosti sečil zdravljen z ampicilinom, eden pa z amoksicilinom s klavulansko kislino. S slednjim so bili zdravljeni tudi 4 novorojenčki zaradi pljučnice, pri 2 pa smo zaradi predhodnih znakov sistemske bakterijske okužbe uporabili terapijo z ampicilinom in gentamicinom.

Med hospitalizacijo je 67 % novorojenčkov in 66 % starejših otrok potrebovalo dodatek kisika. Mediana trajanja zdravljenja s kisikom je bila 4 dni pri novorojenčkih in 3 dni pri starejših otrocih. Neinvazivno dihalno podporo z zdravljenjem z visokimi pretoki (ZVP) je potrebovalo 47 % novorojenčkov, medtem ko je ta delež pri starejših otrocih znašal 24 % pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, in 17 % pri starejših od 6 mesecev. Zapleti in ostali podatki o zdravljenju ter trajanju hospitalizacije so prikazani v Tabeli 3.

Tabela 3. Podatki o zdravljenju, trajanju hospitalizacije in zapletih.

Starost	< 1 mesec	vsi > 1 mesec	1–6 mesecev	> 6–24 mesecev
ZDRAVLJENJE				
Bronhodilatator (%)	6 (20)	77 (36)	15 (13)	62 (65)
Število dni dodatka O ₂ (%)	20 (67)	141 (66)	75 (63)	66 (69)
Mediana	4	3	3	3
Min, max	1; 13	1; 12	1; 10	1; 12
IQR	3–7	2–4	2–4,5	1–4
Glukokortikoidi, sistemski	0 (0)	10 (5)	4 (3)	6 (6)
Glukokortikoidi, inhalacijski	1 (3)	4 (2)	0 (0)	4 (4)
Število dni neinvazivne dihalne podpore (%)	14 (47)	45 (21)	29 (24)	16 (17)
Mediana	4	3	2	3
Min, max	1; 9	1; 11	1; 6	1; 11
IQR	3–5	2–4	2–4	2–4
Antibiotik	8 (27)	62 (29)	24 (20)	38 (40)
ZAPLETI (%)				
Akutno vnetje srednjega ušesa	0 (0)	23 (11)	3 (3)	20 (21)
Pljučnica	6 (20)	34 (16)	17 (14)	17 [#] (18)
Sepsa	0	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Okužba sečil	0	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Atelektaza	5 (17)	7 (3)	4 (3)	3 (3)
Pnevmotoraks	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Dihalna odpoved/EIT	6 (20)	15 (7)	13 (11)	2 (2)
TRAJANJE HOSPITALIZACIJE (d)				
Povprečje	6,8	4	4	4
Min, max	1; 17	1; 18	1; 18	1; 15
SD	4,1	3	3	3

Legenda: O₂ – kisik, IQR – interkvartilni razpon, max – najvišja vrednost, min – najnižja vrednost, # - 1 virusna pljučnica pri 1 od otrok, EIT – enota intenzivne terapije, SD – standardna deviacija.

RAZPRAVLJANJE

Zbrani podatki so izpostavili znana razhajanja med dogovornimi strokovnimi usmeritvami in vsakdanjimi praksami kliničnega dela (3).

Izsledki epidemioloških raziskav kažejo, da se okužbe z RSV v našem okolju pojavljajo sezonsko, z vrhovi pojavnosti, ki se običajno zgodijo v hladnejših mesecih leta. V slovenskem prostoru je bila v letih 2015 – 2020 med novorojenčki tipična sezonska porazdelitev RSV okužb z vrhom pojavnosti v februarju (9). V obdobju pandemije COVID-19 je prišlo do zmanjšanja prenosa RSV (13), kar smo beležili tudi med neonatalno populacijo (9). Poleti 2021 je sledil neobičajno intenziven izvensezonski porast okužb z RSV, sledila pa je zgodnejša RSV sezona 2021/2022. Do normalizacije kroženja RSV ni prišlo niti v sezoni 2022/2023. V naši raziskavi nismo preučevali časovne porazdelitve pojavnosti, se je pa po podatkih NIJZ sezona 2023/2024 začela kasneje kot predhodno (14).

Po podatkih iz literature so novorojenčki bolj ogroženi za težji potek bolezni (15). Zaradi pomanjkljivosti komponent naravne in pridobljene imunosti je njihov odziv na okužbo manj učinkovit v primerjavi z imunskim odzivom kasneje v življenju. Disregulacija imunskega odziva vodi k povečani stopnji vnetja, povečani prepustnosti kapilar, bronhokonstrikciji in nekrozi epitelnih celic dihalnih poti. Zaradi slabše učinkovitosti mukociliarnega očistka izloček iz dihal povzroča zožitev in zaporo dihalnih poti. Izloček, poleg edema vnete sluznice, poveča upor v dihalnih poteh in vodi v nastanek neenakomerno predihanih predelov pljuč – tako hiperinfliranih kot atelektatičnih področij. Novorojenčki so bolj podvrženi dihalni odpovedi, ker je mehanika dihanja manj učinkovita; razen prepone ostale dihalne mišice ne prispevajo pomembno k dihalnim gibom, mišice pa se hitreje utrudijo. Zaradi manjšega števila alveolov je površina za izmenjavo dihalnih plinov manjša (15). Zaradi naštetih dejavnikov, ki se med seboj prepletajo, so nedonošenčki še posebej dovzetni za težji potek okužbe z RSV, kar povečuje tveganje za hospitalizacijo in zaplete. Med našimi preiskovanci je bilo četrtnina (23 %) nedonošenčkov; eden med njimi, rojen po 31. tednih nosečnosti, je pred tekočo sezono zaradi nedonošenost prejel zaščito s palivizumabom. V starostni skupini 1–6 mesecev je bila mediana starost otrok ob sprejemu 3 mesece, medtem ko je bila pri vseh starejših od 1 meseca mediana starost 6 mesecev. Znano je, da je nizka starost otrok dejavnik tveganja za težje potekajočo okužbo z RSV (1,16). Delež hospitaliziranih otrok se zmanjšuje s starostjo. Mansbach in sodelavci so leta 2007 v veliki prospektivni študiji preučevali dejavnike, ki lahko napovejo varen odpust otroka iz bolnišnice. V raziskavo je bilo vključenih 1456 otrok, obravnavanih v dveh zaporednih sezonah na urgenci zaradi akutnega bronhiolitisa, povzročenega z RSV. Mediana starost hospitaliziranih otrok je bila 4,3 meseca, kar je primerljivo z našimi ugotovitvami. Kot najpomembnejša napovedna dejavnika za varen odpust iz bolnišnice so navedli frekvenco dihanja otroka in nasičenost krvi s kisikom na sobnem zraku (17).

V preučevanem obdobju v naši raziskave sta bili hospitalizirani 2/3 novorojenčkov moškega spola; o predomnanici dečkov poroča večina raziskav (18). Večina preiskovancev iz neonatalne skupine je bila zdravih. Pri enem so bile prisotne pielektazije, vendar ni preboleval okužbe sečil. En otrok je poleg pozne nedonošenosti (36 tednov) imel prirojeno traheomalacijo in desni aortni lok. Nepravilnosti dihalne poti so dejavnik tveganja za večjo stopnjo dihalne podpore (19).

En odstotek otrok, vključenih v našo analizo, je v tekoči sezoni prejelo zaščito proti RSV s palivizumabom. V Sloveniji je uporaba palivizumaba indicirana le za specifične skupine otrok (20). Dokazano je, da palivizumab zmanjšuje število hospitalizacij zaradi RSV pri dojenčkih s kronično pljučno boleznijo, prirojeno srčno boleznijo in tistih, ki

so bili rojeni pred 36. tednom nosečnosti (21). Sistematični pregled raziskav, objavljen v zbirki Cochrane je pokazal, da zaščita s palivizumabom skrajša čas hospitalizacije zaradi okužbe z RSV, vendar ni bistveno vplivala na smrtnost ali pojav zapletov (22). Naši podatki kažejo, da večina hospitaliziranih otrok ni bila zaščiteni proti RSV, vendar to lahko ne odraža realnega stanja; zanesljiv podatek o zaščiti proti RSV smo zasledili le pri 3 otrocih. Odsotnosti informacije o zaščiti proti RSV pri ostalih preiskovancih zaradi retrospektivne narave raziskave ne moremo z zagotovostjo vrednotiti. Prav tako iz naše analize ne moremo zanesljivo sklepati o učinkovitosti zaščite, saj bi za to potrebovali več podatkov in dodatne analize.

Zaradi nezmožnosti zadostnega hranjenja ob nosni kongestiji lahko pri novorojenčku že po nekaj urah pride do dehidracije ter poslabšanja dihalne stiske in splošnega stanja (15). Zato je pričakovano, da je bil pri naši skupini bolnikov čas od pojava znakov bolezni do sprejema v bolnišnico pri novorojenčkih krajši kot pri preiskovancih izven neonatalnega obdobja. Skoraj polovica novorojenčkov je pred sprejemom imela znake dehidracije, 1/3 pa videz splošne prizadetosti. Ob sprejemu sta imeli 2/3 novorojenčkov znake povečanega dihalnega dela. Večinoma so bili otroci subfebrilni, v nobenem primeru pri novorojenčkih nismo zabeležili telesne temperature nad 38,5 °C. Pri 3 otrocih je bila poleg RSV dokazana prisotnost genoma še enega virusa in sicer rinovirus, SARS-CoV-2 in gripa A. Čeprav na podlagi pridobljenih podatkov ne moremo natančno sklepati, ali je šlo za sočasno okužbo z več kot enim virusom ali le za dokaz virusnega genoma po predhodni okužbi, pa so to pomembni podatki, saj je sočasna okužba z več virusi dejavnik tveganja za težji potek bolezni (9).

Laboratorijski kazalniki so nespecifični in se za rutinsko obravnavo bronhiolitisa pri dojenčkih ne priporočajo (23). V laboratorijskih izvidih naših novorojenčkov smo večinoma beležili blago povišano koncentracij C-reaktivnega proteina (interkvartilni razpon (IQR) 7-23 mg/L), vendar so bili ob sprejemu tudi otroci s sumom na bakterijsko okužbo (C-reaktivni protein do 115 mg/L). Povprečna koncentracija levkocitov je bila normalna, v nekaj primerih pa zabeležena levkopenija in levkocitoza. Zaradi pogosto nespecifičnih znakov ob začetku okužbe z RSV pri novorojenčkih in opisanih dejavnikov tveganja za težji potek, koncentracijo levkocitov in koncentracijo C-reaktivnega proteina uporabljamo kot vodilo za izključitev sočasne bakterijske okužbe (19, 23, 24).

V raziskavi smo zajeli podatke otrok s težjo obliko RSV bronhiolitisa, ki so potrebovali zdravljenje v bolnišnici. Kljub intenzivnim prizadevanjem za razvoj specifičnih protivirusnih zdravil proti RSV ostaja glavni terapevtski pristop podporna oskrba. Specifičnih zdravil ni na voljo (8,25). V naši raziskavi je 66 % otrok, starejših od 1 meseca, med hospitalizacijo potrebovalo dodatek kisika v vdihanem zraku. Znaki in stopnja okužbe z RSV se lahko pri različnih posameznikih različno izrazijo. Hipoksemija ni vedno edini kazalnik teže bolezni, indikacija za sprejem v bolnišnico je lahko tudi zavračanje hrane ali dehidracija ob normoksemiji, kar odražajo tudi naši rezultati (23). Na bolnišničnih oddelkih smo za zdravljenje hipoksemične dihalne odpovedi uporabljali nadomeščanje kisika v vdihanem zraku in neinvazivno dihalno podporo z ZVP. Dodatek kisika je potrebovala polovica novorojenčkov. V skupini otrok, starejših od enega meseca, je bilo na takšen način zdravljenih 21 % bolnikov. Zdravljenje z dodatkom kisika je trajalo od 1 do 13 dni, zdravljenje z neinvazivno dihalno podporo pa je pri 14 novorojenčkih v povprečju trajalo od 3 do 5 dni, najdlje do 9 dni. Neinvazivna dihalna podpora omogoča dodatno ogrevanje in vlaženje mešanice dihalnih plinov, z ustvarjanjem nizkotlačne razpetosti s pomočjo pretoka oziroma ventilacije s stalnim pozitivnim tlakom pa olajša dihalno delo dihalnim mišicam in izboljša oksigenacijo (19). Pri naših preiskovancih z okužbo spodnjih dihalnih je 17 % razvilo atelektazo. Poleg respiratorne fizioterapije in podpornih ukrepov se

predihanost pljuč izboljša s pomočjo ventilacije s stalnim pozitivnim tlakom. V raziskavah so pokazali, da je zaradi uporabe neinvazivne dihalne podpore zmanjšana potreba po mehanskem predihovanju (26). ZVP je učinkovita metoda neinvazivne dihalne podpore pri otrocih z akutnim bronhiolitisom in se vedno pogosteje uporablja izven enot intenzivne terapije (3). Nedavna multicentrična raziskava v Združenih državah Amerike (27) je zajela podatke preko 8.000 otrok, obravnavanih v 61 bolnišnicah. ZVP je bilo uporabljeno pri 52 % bolnikov, najpogosteje že na urgentnem oddelku. Svež pregled pristopov k obravnavi bolezni v bližnjih evropskih državah je razkril velike razlike v pogostosti uporabe ZVP (4 – 70%) brez izrazitih razlik v poglavitnih izhodih zdravljenja (28). Avtorji nakazujejo možnost, da ima pri uporabi ZVP pomembnejšo vlogo ustaljen način obravnave bolnikov v posamezni zdravstveni ustanovi, kot objektivne klinične značilnosti bolnikov. Zbirka sistematičnih raziskav Cochrane je v letošnjem pregledu objavljenih raziskav ocenjevala učinkovitosti različnih metod dihalne podpore pri zdravljenju akutnega bronhiolitisa. Šestnajst študij (2.813 bolnikov) je zadostilo kriterijem za primerjavo. Bolniki z ZVP so imeli večji upad frekvence dihanja in srčnega utripa, krajši čas zdravljenja s kisikom in krajšo ležalno dobo kot bolniki z nizkopretočnim zdravljenjem. Pomembno je izpostaviti ugotovitev avtorjev, da so bile navedene razlike skromne (29).

Ob zdravljenju s kisikom ali drugo dihalno podporo je potreben stalen nadzor s pulzno oksimetrijo. Ukinitev dodatka kisika se priporoča ob stabilnem kliničnem stanju, zmožnosti hranjenja in stalni vrednosti nasičenosti hemoglobina s kisikom nad 93 % (19). Kljub stabilnemu stanju v budnosti pa čas hospitalnega zdravljenja podaljšajo epizode hipoksemije v spanju, ki pri novorojenčku obsega okrog 16 ur dneva (15). Težko potekajoči akutni bronhiolitis lahko privede do dihalne odpovedi, ki potrebuje zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT). Podatki evropskih objav kažejo, da je obravnava v EIT potrebna pri okrog 9 % hospitaliziranih otrok (30). V naši raziskavi je bil delež nekoliko nižji (7 %). Kot pričakovano, je bilo v tej skupini več bolnikov, mlajših od 6 mesecev.

Glede na priporočila uporaba inhalatornih in sistemskih kortikosteroidov, bronhodilatatorjev in hipertonične fiziološke raztopine za zdravljenje ni učinkovita in se odsvetuje (8, 25). Kljub jasnim priporočilom pa so naši podatki pokazali uporabo teh zdravil pri hospitaliziranih otrocih - 36 % otrok, starejših od 1 meseca, in 20 % novorojenčkov je med hospitalizacijo prejelo bronhodilatatorno terapijo, 5 % vseh otrok pa je prejelo sistemski glukokortikoid. Podobno so opažali tudi v drugih državah, kjer se farmakološka terapija še vedno pogosto uporablja (31–33). Po podatkih preglednih študij zdravljenje s salbutamolom ne vpliva na trajanje hospitalizacije ali dihalne podpore (34,35). Zanimivo je, da so v državah, kot sta Japonska in Španija, zaznali pomemben upad uporabe farmakoloških ukrepov v zadnjih letih. Zmanjšala se je predvsem uporaba bronhodilatatorjev, glukokortikoidov in antibiotikov pri zdravljenju okužbe z RSV (32,33). Smotno bi bilo primerjati podatke več zaporednih sezon v Sloveniji, da bi ugotovili, ali tudi pri nas prihaja do podobnega trenda zmanjševanja uporabe farmakološke terapije. Vsekakor moramo v prihodnje delati v tej smeri.

Pogostost sočasnih bakterijskih okužb pri obolelih z RSV bronhiolitisom je nizka, vendar skoraj tretjina obolelih z RSV in okužbo spodnjih dihal prejema antibiotično zdravljenje (36). V našem pregledu sta pri otrocih, starejših od enega meseca, prevladovali pljučnica (16 %) in vnetje srednjega ušesa (11 %). V izraelski retrospektivni analizi podatkov preko 1.000 hospitaliziranih otrok z RSV bronhiolitisom, jih je 17 % sočasno prebolevalo bakterijsko okužbo, najpogosteje pljučnico. Analiza je odkrila pomembno večji in zelo verjetno nepotreben delež z antibiotikom zdravljenih bolnikov (33 %). Podobno je bil skupen delež otrok, ki so prejeli antibiotik ob prebolevanju RSV bronhiolitisa v naši skupini 29 %.

Razen amoksicilina s klavulansko kislino so ostali antibiotiki za zdravljenje novorojenčkov na voljo le v parenteralni obliki, zaradi česar je potrebna vstavev žilnega pristopa in bolnišnično zdravljenje (37).

Trajanje hospitalizacije med novorojenčki je znašalo v povprečju skoraj 7 dni, najdlje pa 17 dni. Nekoliko krajši povprečni čas hospitalizacije, 5 dni, je bil opisan v raziskavi, ki je poleg novorojenčkov vključevala tudi dojenčke z RSV okužbo (18). Trajanje hospitalizacije ni vezano le na dihalno podporo in respiratorno fizioterapijo, temveč se znatno podaljša na račun vzpostavljanja peroralnega hranjenja. Večina otrok, starejših od enega meseca, potrebuje kratko bivanje v bolnišnici, najpogosteje med 2,5 in 5 dnevi (38). Pregled naših podatkov je pokazal povprečno trajanje hospitalizacije 4 dni. Podatek je primerljiv z evropskimi raziskavami. Širša uporaba učinkovitih metod dihalne podore in morebitna potrditve varnosti nižjih ciljnih vrednosti zasičenosti hemoglobina s kisikom ob zdravljenju otrok z akutnim bronhiolitisom, lahko v prihodnje čas bivanja v bolnišnici še dodatno skrajšata (39).

ZAKLJUČEK

Akutni RSV bronhiolitis je doslej sodil med vodilne razloge bolnišničnega zdravljenja majhnih otrok. Zaradi odsotnosti vzročnega zdravljenja je bolezen neredko potekala težko in pri ogroženih posameznikih lahko usodno. Z uvedbo novih možnosti imunoprofilakse, predvsem pa cepljenja ciljnih populacijskih skupin, si v prihodnje obetamo pomembno zmanjšanje kliničnega in družbeno-ekonomskega bremena te pogoste nalezljive bolezni.

LITERATURA

1. Praprotnik M, Zver A, Aldeco M, Lepej D, Krivec U. Novosti v obravnavi otrok z akutnim bronhiolitisom. *Slovenska pediatrija*. 2018. p. 284–98. Dostopno 8.10.2024 na: http://www.slovenskapediatrija.si/portals/0/clanki/2018_3_25_284-298-izv.pdf
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;375(9725):1545–55.
3. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Series Respiratory Syncytial Virus 2024 1 Severe respiratory syncytial virus infection in children : burden , management , and emerging therapies. *Lancet*. 2024;404(10458):1143–56.
4. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016; 374(1): 62–72.
5. Messina A, Germano C, Avellis V, Tavella E, Dodaro V, Massaro A, et al. Early Human Development New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV). *Early Hum Dev*. 2022; 174: 36174288.
6. Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, Brusco C, Cerone G, Antilici L, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost. *Front Pediatr*. 2021; 8: 33537260.
7. Dalziel SR, Haskell L, Brien SO, Borland ML, Plint AC, Babl FE, et al. Seminar Bronchiolitis. 2022;400:392–406.
8. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2019; 40(11): 568–76.
9. Cerar S, Paro-panjan D, Nosan G. The burden of viral lower respiratory tract infections during the neonatal period: six- year experience at a tertiary referral hospital. *Croat Med J*. 2022; 63(4): 343–51.
10. Praznik A, Vinšek N, Prodan A, Erčulj V, Pokorn M, Mrvič T, et al. Risk factors for bronchiolitis severity: A retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018; 12(6): 765–71.
11. Učakar V, Sočan M, Trilar KP. The impact of influenza and respiratory syncytial virus on hospitalizations for lower respiratory tract infections in young children: Slovenia, 2006–2011. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(6): 1093–102.
12. Massa-Buck B, Rastogi D, Rastogi S. Complications associated with incorrect use of nasal CPAP. *J Perinatol*. 2023; 43(8): 975–81.
13. Meslé MMI, Sinnathamby M. Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022. 2023; *Influenza Other Respir Viruses*. 2023; 17(11): 38025589.
14. Tedensko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa (RSV) [Internet]. Dostopno 2.10.2024 na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/tedensko-spremljanje-respiratornega-sincicijskega-virusa-rsv/>
15. Polin R, Abman S, Rowitch D, Benitz W. Fetal and Neonatal Cardiovascular Physiology. In: *Fetal and Neonatal Physiology*. 6th ed. Elsevier; 2021. p. 472–583.
16. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. 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(10340): 2047–64.
17. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, Lovecchio F, Kunz S, Acholonu U, et al. Prospective Multicenter Study of Bronchiolitis : Predicting Safe Discharges From the Emergency Department. *Pediatrics*. 2008; 121(4): 680–8.
18. Halasa N, Zambrano LD, Amarín JZ, Stewart LS, Newhams MM, Levy ER. Infants Admitted to US Intensive Care Units for RSV Infection During the 2022 Seasonal Peak. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(8): e2328950.
19. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014; 40(1): 25344148.

-
20. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024 [Internet]. Dostopno 8.10.2024 na: <https://nizj.si/publikacije/navodila-za-izvajanje-programa-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-za-leto-2024/> Povzeto: 8.10.2024
 21. Resch B, Egger B, Kurath-koller S, Urlesberger B. International Journal of Infectious Diseases Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28 weeks gestational age and less in the palivizumab era. *Int J Infect Dis.* 2017;57:50–3.
 22. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11(11): CD013757.
 23. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Gattinara GC, D'Avino A, Becherucci P, Prete A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023; 49(1): 19.
 24. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraqa NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Lopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502.
 25. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther.* 2021; 10(Suppl 1): 5-16.
 26. Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest.* 2015; 148(3): 810-23.
 27. Byrd C, Noelck M, Kerns E, Bryan M, Hamline M, Garber M, Ostrow O, Riss V, Shadman K, Shein S, Willer R, Ralston S. Multicenter Study of High-Flow Nasal Cannula Initiation and Duration of Use in Bronchiolitis. *Hosp Pediatr.* 2023; 13(4): e69-75.
 28. Capata G., Grba T., Kotljac S., Visekruna J., Basa M., Gojšina Parezanovic B., Cozzi G., Poropat F., Zamagni G., Rodic M., Amadeo A., Sovtic A. HFNC do not change intubation rates in bronchiolitis: a retrospective multicenter study. ERS Congress 2024 abstract ID 4100, dostopno 8.10.2024 na: https://ers-distribution.m-anage.com/from.storage?image=DduXQD0FxDy5k-Pp0AnakpiYmbZW5RznUesxd9_7DRoaHuuTbrLp5CstULquxMT0
 29. Armarego M, Forde H, Wills K, Beggs SA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 3(3): CD009609.
 30. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, Snape MD, Drysdale SB, Pollard AJ, Robinson H, Heikkinen T, Cunningham S, O'Neill T, Rizkalla B, Dacosta-Urbieta A, Martínón-Torres F, van Houten MA, Bont LJ; RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023; 11(4): 341-53.
 31. Borszewska-Kornacka MK, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Jackowska T, Paradowska-Stankiewicz I, Kuchar E, Mazela J, Helwich E, Czech M, Lauterbach R, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Polish Pediatric Patients from an Expert Perspective. *Vaccines.* 2023; 11(9): 1482.
 32. Okubo Y, Uda K, Ogimi C, Shimabukuro R, Ito K. Clinical Practice Patterns and Risk Factors for Severe Conditions in Pediatric Hospitalizations With Respiratory Syncytial Virus in Japan: A Nationwide Analyses (2018-2022). *Pediatr Infect Dis J.* 2024; 43(3): 187-193.
 33. Vila J, Lera E, Peremiquel-Trillas P, Martínez L, Barceló I, Andrés C, Rodrigo-Pendás JÁ, Antón A, Rodrigo C. Management of Hospitalized Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in the Pediatric Ward in Spain: Assessing the Impact of a New Clinical Practice Protocol. *Paediatr Drugs.* 2022; 24(1): 63-71.
 34. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, Aregbesola A, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 4(4): CD006458.
 35. Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 4(4): 37010196.
 36. Obolski U, Kassem E, Na'amnih W, Tannous S, Kagan V, Muhsen K. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 27: 303-8.
 37. Dhudasia M, Flannery D, Puopolo K. Evaluation and Management of Infection in the Newborn. In: Avery & MacDonald's Neonatology. 8th ed. Wolters Kluwer Health; 2021. p. 766–77.
 38. Linssen RSN, Schechter MS, Rubin BK. Bronchiolitis therapies and misadventures. *Paediatr Respir Rev.* 2023; 46:49-56.
 39. Louman S, van Stralen KJ, Pijnenburg MWH, Koppelman GH, Boehmer ALM. Oxygen saturation targets for children with respiratory distress: a systematic review. *ERJ Open Res.* 2023; 9(5): 00256-2023.
-

INTENZIVNO ZDRAVLJENJE OTROKA S TEŽJIM POTEKOM OKUŽBE Z RSV

INTENSIVE CARE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH SEVERE RSV INFECTION

Rok Kučan¹, Luka Camlek^{1,2}, Petja Fister^{1,2}

¹ Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Slovenija

² Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: rok.kucan@kclj.si

POVZETEK

Okužbe, povzročene z respiratornim sincicijskim virusom (RSV), pri večini otrok potekajo v blagi obliki, vendar pa sezonsko pojavljanje okužb znatno obremenjuje bolniške oddelke in oddelke intenzivne medicine (OIM). V primeru hude klinične slike lahko ob okužbi z RSV pride do življenja ogrožajočih zapletov in hudih posledic, zlasti pri novorojenčkih, nedonošenčkih in otrocih s pridruženimi boleznimi. Ravno to podskupino otrok si prizadevamo zaščititi s higienskimi in izolacijskimi ukrepi ter pasivno imunizacijo. V prispevku predstavljamo načela obravnave otrok s hujšim potekom okužbe z RSV na OIM ter klinične značilnosti otrok, hospitaliziranih na Kliničnem oddelku za intenzivno terapijo otrok Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zaradi akutnega bronhiolitisa v obdobju od 1. 10. 2021 do 30. 9. 2022.

Ključne besede: RSV, težji potek, zapleti, intenzivna medicina, mehanska ventilacija.

ABSTRACT

Even while most cases of respiratory syncytial virus (RSV) infections are minor and self-limiting, a sizeable fraction of cases during seasonal outbreaks requires hospitalization, placing a strain on medical wards and intensive care units. RSV infection frequently progresses into life-threatening complications and leaves behind lifelong sequelae in newborns, preterm babies, and children with underlying conditions. Those groups in particular are the focus of passive immunization, isolation, and hygiene measures. In this analysis, we highlight the management principles of children with severe RSV disease in intensive care unit, as well as the clinical characteristics of children admitted to the Pediatric intensive care unit at University Medical Center Ljubljana between October 1, 2021, and September 30, 2022.

Key words: RSV, severe disease, complications, intensive care, mechanical ventilation.

UVOD

Otroški bolniški oddelki in oddelki intenzivne medicine (OIM) se vsakoletno v obdobju porasta okužb z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) srečujejo s povečanim obsegom dela, dolgotrajnimi hospitalizacijami in pomanjkanjem prostih bolniških postelj (1). Pri večini otrok okužba z RSV sicer poteka v blagi obliki, pogosto celo brez potrebe po hospitalizaciji (2). Hujšo klinično sliko okužbe z RSV pa lahko pričakujemo pri novorojenčkih, nedonošenčkih in mlajših otrocih s pridruženimi boleznimi (2, 3). V tej skupini lahko ob okužbi z RSV pride do življenja ogrožajočih zapletov, ki zahtevajo zdravljenje na OIM, ter

kasnejših dolgoročnih posledic, kot so ponavljajoče se okužbe dihal, kasneje razvoj astme in zmanjšana pljučna kapaciteta (3).

Akutni bronhiolitis pri otrocih, mlajših od dveh let, v veliki večini povzroča RSV, ostali respiratorni virusi pa predstavljajo manjši delež ali povzročajo bolezen v kombinaciji z RSV (4). Večina vseh otrok z akutnim bronhiolitisom, ki ga povzroča RSV, je mlajših od šest mesecev, še posebno huda klinična slika pa se pojavlja pri otrocih v prvih dveh mesecih starosti, pri nedonošenčkih in otrocih s kronično pljučno ali prirojeno neoperirano srčno napako, ki v veliki večini potrebujejo hospitalizacijo (4, 5). Približno 5 % vseh otrok, hospitaliziranih zaradi akutnega bronhiolitisa, potrebuje sprejem na OIM za natančnejši nadzor življenjskih funkcij in dihalno podporo (6). Znatno delež kritično bolnih otrok, ki so bili sprejeti na OIM, razvije sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) in zahteva invazivno mehansko ventilacijo, zdravljenje z visokim deležem kisika v vdihanem zraku in hemodinamsko podporo (7). S hujšo klinično sliko v literaturi povezujejo številne okoljske dejavnike, med drugimi onesnažen zrak, kajenje v družini, obiskovanje vrtca ter zadrževanje v večjih množicah ljudi (8). Tveganje za hujši potek bolezni so povezali z moškim spolom, nedonošenostjo, odsotnostjo dojenja in pridruženimi boleznimi, zlasti z okvarami imunosti (8).

Stopnja kritičnosti bolezni, ki jo povzroči RSV, je v veliki meri odvisna od virulentnosti prevladujočega seva ter značilnosti gostitelja (3, 7). Virus vdre v celice dihalnega epitela in sproži vnetni odziv, uničenje migetalk in povečano izločanje sluzi, kar zmanjša premer srednje velikih in malih dihalnih poti ter povzroči mikroatelektaze (8). V začetnih fazah bolezni tako opazamo znake obstruktivne dihalne odpovedi (9). Ob poslabševanju klinične slike se vnetni proces prenese tudi na pljučni parenhim in povzroči pnevmonitis ter ob sekundarni bakterijski okužbi tudi pljučnico, ki poškoduje pljučne alveole in s tem dihalna odpoved preide v restriktivno oz. mešani tip motenj ventilacije (9–11). Do ARDS pride pri 10 % vseh otrok, ki so bili zaradi akutnega bronhiolitisa sprejeti na OIM (7). Pojav ARDS pri tej skupini kritično bolnih otrok so povezali s stopnjo alveolarne okvare, pljučne nekroze in (relativnega) pomanjkanja surfaktanta, do katerega pride zaradi izločanja vnetnih citokinov (10, 11).

PRINCIPI OBRAVNAVE NA ODDELKU INTENZIVNE MEDICINE

Temelj zdravljenja akutnega bronhiolitisa, povzročenega z RSV, je optimizacija dihalne podpore in simptomatsko zdravljenje. Prva linija dihalne podpore je najpogostejše zdravljenje z nizkopretočnim kisikom preko obrazne maske ali dvorožega nosnega katetra. S tovrstnim zdravljenjem pričnemo še pred sprejemom na OIM. Mednarodne smernice priporočajo titracijo deleža kisika v vdihanem zraku tako, da bo vrednost zasičenosti perifernih tkiv s kisikom (SpO_2) med 90 in 92 % (8). Glavni steber podpornega zdravljenja pa je vsekakor intenzivna respiratorna fizioterapija z rednimi aspiracijami dihalnih poti in inhalacijami hipertoničnih raztopin ter v primeru pozitivnega bronhodilatatornega testa z aplikacijo bronhodilatatorne terapije (12, 13).

Ob laboratorijskih in kliničnih znakih hipoksemije in/ali znakih povečanega dihalnega dela je potrebno stopnjo dihalne podpore povečati. Izsledki novejših raziskav dokazujejo, da zdravljenje z viskopretočnim kisikom ali zrakom (ZVP) ne zmanjša deleža otrok, ki potrebujejo zdravljenje na OIM ter da je (preveč) dolgotrajna uporaba ZVP celo povečala obolevnost in podaljšala hospitalizacijo na OIM (14, 15).

V primeru blage do srednje hude klinične slike akutnega bronhiolitisa ponavadi zadostuje uvedba zdravljenja s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) v vrednostih 7–8 cm H_2O , s čimer so dosegli zmanjšanje dihalnega dela in zmanjšali občutek dispneje (12, 16). Uvedba zdravljenja s CPAP zahteva poostren nadzor

življenjskih funkcij, možnosti radiološke diagnostike ter ustreznega takojšnjega terapevtskega ukrepanja v primeru zapletov (npr. pnevmotoraksa), ki ga v veliki večini primerov lahko zagotovijo le kader, usposobljen za delo na OIM, ter preskrbljenost s številnimi dihalnimi pripomočki (12). Način aplikacije CPAP zavisi od starosti otroka, izkušenj osebe OIM in dostopnosti dihalnih pripomočkov, v novejši literaturi avtorji vedno bolj priporočajo uporabo naglavnih čelad ali tesnilnih obraznih mask, s čimer dosežemo stalen pozitiven tlak v dihalnih poteh brez puščanja ter brez povečanega tveganja za nastanek poškodb kože obraza zaradi pritiska (12, 16).

Če kljub uvedbi CPAP ne pride do postopnega izboljšanja dihalne stiske ter opazamo vztrajajoče poraščanje delnega tlaka $p\text{CO}_2$ v bolnikovi krvi, se priporoča uvedba dvonivojske neinvazivne ventilacije (angl. *bilevel positive airway pressure*, BiPAP), ki omogoča predihavanje s stalno (nastavljeno) frekvenco dihanja ali ob uporabi prekokožne preponske elektrode (angl. *neurally adjusted ventilatory assist*, NAVA) sinhronizirano predihavanje z bolnikovo lastno frekvenco dihanja (12). Slednja metoda neinvazivne ventilacije se v številnih centrih že uporablja povsem rutinsko in je statistično značilno povezana z zmanjšano potrebo po invazivni mehanski ventilaciji in skrajšanjem hospitalizacije na OIM (17, 18).

V kolikor klinična slika kljub zgoraj navedenim ukrepom napreduje in se pričenejo kazati znaki ARDS, še posebej če je temu pridružena okvara še vsaj enega organa, bo potrebna invazivna mehanska ventilacija (12, 19). Mednarodno sprejetih smernic invazivne mehanske ventilacije pri otrocih z bronhiolitisom še ni na voljo, zato se o načinu ventilacije odločamo individualno ter glede na izkušnje centra. Tudi številni dodatni podporni ukrepi ob mehanski ventilaciji niso mednarodno sprejeti in niso podprti z dokazi randomiziranih raziskav. Eden izmed redkih, z dokazi podprtih ukrepov ob neoptimalni ventilaciji, je intermitentna pronacija bolnika, s čimer lahko izboljšamo izmenjavo dihalnih plinov (20, 21).

ZAPLETI ZDRAVLJENJA IN DOLGOROČNE POSLEDICE

Z intenziviranjem dihalne podpore (ob napredovanju bolezni) je večje tudi tveganje za razvoj zapletov, ki so lahko v redkih primerih tudi življenjsko ogrožajoči, zato jih je potrebno vestno preprečevati z optimizacijo podpornih ukrepov in pravočasno ukrepati, v kolikor do njih kljub temu pride (12).

Najpogostejši zaplet akutnega bronhiolitisa je razvoj atelektaz, ki so nenazadnje patofiziološka značilnost same bolezni in nastanejo zaradi prekomernega izločanja sluzi in tvorbe sluznih čepov, ki onemogočajo ustrezno predihanost sprva malih dihalnih poti (mikroatelektaze), te pa lahko ob neoptimalni obravnavi in slabšanju klinične slike napredujejo do segmentnih atelektaz, v redkih primerih pa celo do atelektaze celotnega pljučnega krila (3, 16). S pravočasno uvedbo CPAP in rednim izvajanjem respiratorne fizioterapije se tveganje za razvoj atelektaz znatno zmanjša (12). Pogost zaplet akutnega bronhiolitisa je tudi bakterijska superinfekcija, ki je vsaj delno pogojena z mehansko ventilacijo. Najpogostejši bakterijski povzročitelji sekundarnih pljučnic so *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Hemophilus influenzae* in *Staphylococcus aureus*. V prid sekundarni pljučnici govori ponovno poslabšanje respiratornega stanja (po začetnem izboljšanju), porast laboratorijskih kazalcev vnetja in/ali pojav novih vnetnih infiltratov na rentgenskih posnetkih, ki jih ne uspemo razložiti z drugimi vzroki, npr. intersticijski edem, srčno popuščanje ipd. (12, 19).

Po uvedbi neinvazivne, predvsem pa invazivne dihalne podpore, je potrebno natančno in redno spremljanje življenjskih funkcij, saj lahko ob prekomerni dihalni podpori, ki ni prilagojena trenutnim potrebam bolnika, in ob motnjah ventilacije z atelektazami na eni in hiperinflacijo na drugi strani pride do večjega tveganja za barotravmo pljuč in pojava pnev-

motoraksa in/ali pnevmomediastinuma (12, 17). S pojavom naštetih zapletov se statistično značilno podaljša hospitalizacija na OIM, poveča obolevnost ter tveganje za dolgoročne posledice (19, 22).

ZNAČILNOSTI OTROK Z AKUTNIM BRONHIOLITISOM, HOSPITALIZIRANIH NA KLINIČNEM ODDELKU ZA INTEZIVNO TERAPIJO OTROK UKC LJUBLJANA

Na Kliničnem oddelku za intenzivno terapijo otrok (KOITO) Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana letno oskrbimo 450–600 kritično bolnih otrok. Gre za polivalentni oddelek pediatrične in neonatalne intenzivne medicine. Z namenom objektivne ocene kadrovskih in organizacijskih obremenitev med sezono RSV smo opravili retrospektivni pregled kliničnih značilnosti otrok, hospitaliziranih zaradi akutnega bronhiolitisa v obdobju med 1. 10. 2021 in 30. 9. 2022.

V opazovalnem obdobju smo sprejeli 486 otrok, povprečna ležalna doba je znašala 6,6 dni. V istem obdobju je bilo opravljenih 218 nujnih sekundarnih medicinskih transportov kritično bolnih otrok. Razporeditev podatkov po mesecih sezone 2021/2022 je prikazana v Tabeli 1.

Tabela 1. Mesečna razporeditev sprejemov, bolniškooskrbnih dni, povprečne ležalne dobe in sekundarnih medicinskih transportov na Kliničnem oddelku za intenzivno terapijo otrok v sezoni 2021/2022.

	Št. sprejemov	Št. BOD	Povpr. lež. doba	Št. transportov
Oktober 2021	56	287	5,13	33
November 2021	45	275	6,11	28
December 2021	39	246	6,31	15
Januar 2022	36	212	5,89	15
Februar 2022	29	178	6,13	13
Marec 2022	45	219	4,87	14
April 2022	40	263	6,58	21
Maj 2022	32	290	9,06	15
Junij 2022	49	309	6,31	18
Julij 2022	40	294	7,35	17
Avgust 2022	32	331	10,34	16
September 2022	43	301	7,00	13
SKUPAJ	486	3.205	6,59	218

Legenda: BOD – bolniško oskrbni dan.

Po podatkih NIJZ je delež pozitivnih na RSV v sezoni 2021/2022 presegal 10 % le v vseh štirih tednih oktobra 2021 (23), ko smo tudi na KOITO beležili največ sprejemov in največ transportov v opazovalnem obdobju.

Ob retrospektivnem pregledu podatkov se je izkazalo, da je bilo v opazovalnem obdobju na KOITO hospitaliziranih 36 otrok z akutnim bronhiolitisom – 21 dečkov in 15 deklic (od 486 sprejetih, 7,5 %). Pri vseh smo opravili bris nosno-žrelnega prostora na panel respiratornih virusov z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Okužbo z RSV smo dokazali pri večini (25 od 36 otrok; 70 %), s tem da je bil pri 18 otrocih dokazan

samo RSV (50 %), pri sedmih (19 %) pa RSV v kombinaciji z drugim respiratornim virusom (največkrat rinovirusom). Največji delež te skupine otrok je bil sprejet na KOITO v oktobru in novembru 2021. Znatni delež (9 od 25 otrok, 36 %) je imel pridružene bolezni, večina v sklopu nedonošenosti.

Vseh 25 otrok z RSV bronhiolitisom je bilo sprva sprejetih na navaden bolniški oddelek, povprečna starost ob sprejemu v bolnišnico je bila 62 dni, mediana pa 48 dni. Povprečna ležalna doba celotne hospitalizacije je znašala 13 dni. Na KOITO so bili hospitalizirani v povprečju 6–7 dni. Daljšo ležalno dobo so imeli otroci s pridruženimi boleznimi.

Ob sprejemu na KOITO je 17 otrok (68 %) prejelo nizkopretočni kisik, ostalih osem (32 %) pa ZVP. Pri desetih otrocih (40 %) je prišlo do kliničnega izboljšanja stanja ob neinvazivni ventilaciji (večinoma BiPAP) in intenzivni respiratorni fizioterapiji. Pri 15 otrocih (60 %) pa je kljub temu prišlo do dihalne odpovedi s potrebo po intubaciji in invazivni mehanski ventilaciji, v povprečju v prvih dveh dneh od sprejema na KOITO. Invazivno mehansko ventilirani so bili povprečno 5–6 dni. Večina otrok, ki je potrebovala invazivno mehansko ventilacijo, je imela pridružene bolezni, trije so prehodno potrebovali predihavanje s 100-odstotnim kisikom. Pri šestih otrocih je prišlo do razvoja ARDS. Več otrok s hujšim potekom bolezni ter zapleti je bilo hospitaliziranih v zadnjih mesecih leta 2021, ko je po podatkih NIJZ v populaciji prevladoval RSV podtipa A (23).

Pri skoraj vseh (88 %; 22 od 25) je prišlo do bakterijske superinfekcije, zato so prejeli parenteralno antibiotično zdravljenje. Sekundarno pljučnico smo dokazali z izvidi laboratorijskih, rentgenoloških, mikrobioloških in kliničnih preiskav. Iz aspirata traheje smo največkrat osamili bakteriji *M. catarrhalis* in *S. aureus*. Znatni delež otrok je razvil atelektaze pljučnega parenhima, večina sicer manjšega obsega (subsegmentne do segmentne atelektaze), nezanemarljiv delež (sedem otrok od 25, 28 %) pa atelektaze večjega obsega – atelektaza desnega zgornjega pljučnega režnja ali atelektaza celotnega levega pljučnega krila. Pri dveh otrocih (8 %) je prišlo do pnevmotoraksa, ki sta zahtevala nujno torakalno drenažo. Pri devetih otrocih (36 %) je bila potrebna hemodinamska podpora z dopaminom ali noradrenalinom. Med hospitalizacijo v opazovalnem obdobju nismo beležili smrti zaradi okužbe z RSV, pri osmih otrocih (32 %) pa je bila klinična slika okužbe z RSV tako huda, da potrebujejo dolgotrajno spremljanje v pulmološki ambulanti zaradi težav z dihanjem – ponavljajoče se bronhoobstrukcije, zmanjšana pljučna kapaciteta, utrujanje in piskanje ob naporu.

RAZPRAVLJANJE

S pričujočim prikazom kliničnih značilnosti otrok, hospitaliziranih na KOITO zaradi RSV bronhiolitisa prikazujemo principe obravnave RSV okužbe s težji potekom na OIM. Podatki zajemajo razmeroma majhen vzorec populacije, zato poglobljena statistična analiza ni bila možna. Kljub temu pa se v zadovoljivi meri izkazuje stopnja kadrovskih in organizacijskih obremenitev bolniških oddelkov in OIM med sezono RSV. Ugotavljamo, da v samem vrhu sezone beležimo več sprejemov na KOITO in več opravljenih sekundarnih medicinskih transportov kritično bolnih otrok iz ostalih slovenskih bolnišnic. Predpostavljamo lahko, da večji delež te skupine otrok preboleva akutni bronhiolitis. Sezona 2021/2022 je bila po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) sicer razmeroma netipična – z zgodnjim pričetkom in brez izrazitega vrha, verjetno zaradi higienskih in izolacijskih ukrepov za zamejitev pandemije covid-19 (23).

Otroci z akutnim bronhiolitisom, zlasti tisti, ki so potrebovali invazivno mehansko ventilacijo, so imeli daljšo ležalno dobo v primerjavi z otroki, ki so bili sprejeti na KOITO zaradi

drugih indikacij. Tudi v našem vzorcu smo ugotavljali hujši potek okužbe pri otrocih moškega spola in/ali otrocih s pridruženimi boleznimi, kot je to opisano v večini dosedanjih raziskav (3, 7, 8).

Manjši delež otrok, s hujšim potekom okužbe z RSV, je potreboval samo neinvazivno ventilacijo in intenzivno respiratorno fizioterapijo. Ležalna doba teh otrok je bila razmeroma kratka, večina ni imela niti zapletov niti dolgoročnih posledic.

Večji delež hospitaliziranih otrok pa je potreboval invazivno mehansko ventilacijo, znaten delež teh s hudim ARDS, visoko potrebo po kisiku v vdihanem zraku in potrebo po uvedbi vazoaktivnega zdravljenja. To so bili v glavnem otroci, mlajši od 8 tednov, nedonošeni ali otroci s pridruženimi boleznimi dihal in/ali srca. Omenjeno se sklada z izsledki tujih raziskav o dejavnikih tveganja za težji potek okužbe z RSV (2–5). Velika večina teh otrok je bila na KOITO sprejetih v zadnjih 3 mesecih leta 2021, ko je po podatkih NIJZ v populaciji prevladoval RSV podtipa A, ki je povezan s hujšim potekom okužbe (23).

Bakterijska superinfekcija je bila daleč najpogostejši zaplet okužbe z RSV pri otrocih, ki so bili hospitalizirani na KOITO, osamljeni povzročitelji so bili tipični povzročitelji sekundarnih pljučnic (12, 19). Smrti otrok zaradi okužbe z RSV v opazovalnem obdobju nismo beležili, vendar pa je tretjina otrok po preboleli RSV okužbi s hujšim potekom, deležna stalne pulmoške obravnave zaradi težav z dihalni – predvsem zmanjšana pljučna kapaciteta in piskanje ob naporu. Podobne dolgoročne posledice na dihalih, ki lahko pomembno znižujejo kvaliteto življenja otrok, so opisane tudi s strani tujih avtorjev (3, 7, 8).

ZAKLJUČEK

Prevladujoča klinična slika okužbe z RSV ima blag potek z znaki prizadetosti zgornjih dihal, pri katerem hospitalizacija ni potrebna. Pri manjši skupini otrok, zlasti pri mlajših od osmih tednov, nedonošenih ter tistih s pridruženimi boleznimi pa lahko pričakujemo hud potek klinične slike, ki med sezono pomembno obremenijo sistem zdravstva. Ob hudi klinični sliki lahko pride do številnih zapletov, ki zahtevajo hospitalizacijo na OIM. Nezamenljiv delež otrok s hudo klinično sliko akutnega bronhiolitisa, povzročenega z RSV, ima dolgoročne posledice, ki negativno vplivajo na kvaliteto življenja, kot so ponavljajoče se okužbe dihal, kasneje razvoj astme in zmanjšana pljučna kapaciteta. V prispevku smo predstavili klinične značilnosti otrok, hospitaliziranih na KOITO v RSV sezoni 2021/2022 in osvetlili številne organizacijske vidike, s katerimi se sooča zdravstvo med epidemijami. S striktnimi higienskimi in izolacijskimi ukrepi med sezono ter uvedbo preventivne imunizacije si v prihodnosti lahko obetamo zmanjšati število otrok, ki bi zaradi okužbe z RSV potrebovali hospitalizacijo ter preprečiti hujši potek bolezni, ki je povezan s slabšimi izidi zdravljenja.

Literatura

1. Fairbank R. RSV wave hammers hospitals - but vaccines and treatments are coming. *Nature*. 2022 [citirano 2024 Sept 2]. Dosegljivo na: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-04434-5/>.
2. De Luca D, Sanchez-Luna M, Schettler K, Bont L, Baraldi E. Universal infant immunisation against respiratory syncytial virus and European inequalities: the pandemics lesson has not been learnt. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 34: 100753.
3. Cohen C, Zar HJ. Deaths from RSV in young infants—the hidden community burden. *Lancet Glob Health*. 2022; 10 (2): e169–70.
4. Cerar S, Kučan R, Paro-Panjan D, Nosan G. The burden of viral lower respiratory tract infections during the neonatal period: six-year experience at a tertiary referral hospital. *Croat Med J*. 2022; 63 (4): 343–51.
5. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardaji A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23 (1): e2–21.
6. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023; 11 (4): 341–53.
7. Slain KN, Rotta AT, Martinez-Schlurmann N, Stormorken AG, Shein SL. Outcomes of children with critical bronchiolitis meeting at risk for pediatric acute respiratory distress syndrome criteria. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20: e70–6.
8. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, et al. Bronchiolitis. *Lancet*. 2022; 400 (10349): 392–406.

-
9. Grunwell JR, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW, Flori H. On behalf of the second pediatric acute lung injury consensus conference (PALICC-2) for the pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network. Pathobiology, severity, and risk stratification of pediatric acute respiratory distress syndrome: from the second pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2023; 24: 12–27.
 10. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7 (2): 115–28.
 11. De Luca D, Tingay DG, van Kaam AH, Courtney SE, Kneyber MCJ, Tissieres P, et al. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome: Prospective, Multicenter, International Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022; 23 (7) :524–34.
 12. Milési C, Baudin F, Durand P, Emeriaud G, Essouri S, Pouyau R, et al. Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (1): 5–25.
 13. Nino G, Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA. The use of β 2-adrenoreceptor agonists in viral bronchiolitis: scientific rationale beyond evidence-based guidelines. *ERJ Open Res*. 2020; 6 (4): 00135–2020.
 14. Linssen RS, van Woensel JBM, Bont L, Recher M, Campbell H, Ralston SL, et al. Are changes in practice a cause of the rising burden of bronchiolitis for paediatric intensive care units? *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (10): 1094–6.
 15. Treasure JD, Lipshaw MJ, Dean P, Paff Z, Arnsperger A, Meyer J, et al. Quality Improvement to Reduce High-Flow Nasal Cannula Overuse in Children With Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2023; 152 (3): e2022058758.
 16. Toni F, Cambra Lasaosa FJ, Conti G, Escuredo L, Benito S, Gelabert G, et al. Comparison in the Management of Respiratory Failure due to Bronchiolitis in a Pediatric ICU Between 2010 and 2016. *Respir Care*. 2019; 64 (10): 1270–8.
 17. Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Li J. Efficacy of high-flow nasal cannula vs standard oxygen therapy or nasal continuous positive airway pressure in children with respiratory distress: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2019; 215: 199–208.e8.
 18. Buendia JA, Feliciano-Alfonso JE, Florez ID. Systematic review and cost-utility of high flow nasal cannula versus continuous positive airway pressure in children with acute severe or moderate bronchiolitis in Colombia. *Pediatr Pulmonol*. 2022; 57: 3111–8.
 19. Humphreys S, von Ungern-Sternberg BS, Taverner F, Davidson A, Skowno J, Hallett B, et al. High-flow nasal oxygen for children's airway surgery to reduce hypoxaemic events: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024; 12 (7): 535–43.
 20. Bhandari AP, Nnate DA, Vasanthan L, Konstantinidis M, Thompson J. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 6: CD003645.
 21. Baudin F, Emeriaud G, Essouri S, Beck J, Portefaix A, Javouhey E, et al. Physiological Effect of Prone Position in Children with Severe Bronchiolitis: A Randomized Cross-Over Study (BRONCHIO-DV). *J Pediatr*. 2019; 205: 112–119.e4.
 22. Halasa N, Zambrano LD, Amarín JZ, Stewart LS, Newhams MM, Levy ER, et al. Infants Admitted to US Intensive Care Units for RSV Infection During the 2022 Seasonal Peak. *JAMA Netw Open*. 2023; 6 (8): e2328950.
 23. Sočan M, Prosenc Trilar K, Steiner Rihtar S. Spremljanje respiratornega sincicijskega virusa v Sloveniji v sezoni 2021/2022. Spremljanje respiratornega sincicijskega virusa v Sloveniji. 2023 [citirano 2024 Sept 2]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/spremljanje-respiratornega-sincicijskega-virusa-v-sloveniji/>.

OTROCI Z DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽJI POTEK AKUTNEGA BRONHIOLITISA

RISK FACTORS FOR SEVERE ACUTE BRONCHIOLITIS IN CHILDREN

Marina Praprotnik

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
e-naslov: marija.praprotnik@kclj.si

IZVLEČEK

Akutni bronhiolitis je najpogostejša okužba spodnjih dihalnih poti in najpogostejši vzrok za sprejem v bolnišnico pri otrocih do drugega leta starosti. Diagnozo postavimo na osnovi anamneze in kliničnega pregleda, dodatne preiskave večinoma niso potrebne. Med virusnimi povzročitelji je najpogostejši respiratorni sincicijski virus (RSV). Pri večini otrok je potek omejen na dihalne poti in se bolezen zaključi s popolnim izboljšanjem.

Večina (85 %) otrok, ki so sprejeti v bolnišnico zaradi bronhiolitisa, povzročenega z RSV, je zdravih, donošenih, brez znanih dejavnikov tveganja za težji potek.

Otroci, ki so rojeni prezgodaj, otroci z bronhopulmonalno displazijo, prirojenimi srčnimi napakami, okvaro imunosti, živčno-mišičnimi boleznimi in še nekaterimi drugimi kroničnimi boleznimi, imajo večje tveganje za težji potek okužbe, kar se kaže s pogostejšo potrebo po bolnišničnem zdravljenju, daljši hospitalizaciji, pogostejši premestitvi v enoto intenzivne terapije ter tudi večji smrtnosti.

Ključne besede: bronhiolitis, otroci, dejavniki tveganja, hospitalizacija, intenzivno zdravljenje.

ABSTRACT

Acute bronchiolitis is the most common cause of lower respiratory tract infection and the most common cause of hospital admission in children before the second year of age. The diagnosis of bronchiolitis should be made clinically on the basis of the history and physical examination; additional examinations are rarely needed. Respiratory syncytial virus (RSV) is the principal viral agent. In most children viral bronchiolitis finishes with complete recovery.

Most (85%) of the infants admitted to hospital with bronchiolitis are born at term, with no known predisposing risk factors for severe RSV infection. Preterm born children, those with bronchopulmonary dysplasia, children with congenital heart diseases, immune deficiencies, neuro-muscular and some other chronic diseases are at significantly increased risk of bronchiolitis admission, PICU treatment and death.

Key words: bronchiolitis, children, risk factors, hospitalization, intensive unit treatment.

UVOD

Akutni bronhiolitis je najbolj pogosta okužba spodnjih dihal in najpogostejši vzrok za hospitalizacijo pri otrocih do drugega leta starosti. Najpogostejši povzročitelj je respiratorni sincicijski virus (RSV). Dokažemo ga pri 50–80 % otrok z bronhiolitisom (1).

Na severni polobli se okužbe pojavljajo predvsem v jesensko zimskih mesecih, vrh pojavnosti je običajno januarja in februarja. V prvem letu starosti se okuži z RSV 60–70 % otrok, do drugega leta starosti pa preboli okužbo z RSV vsak otrok vsaj enkrat (2–3).

Od otrok, ki se do 1. leta starosti okužijo z RSV, jih 10% zboli za bronhiolitisom. Hospitalizacija je potrebna pri 3–4 % sicer zdravih otrok brez osnovnih kroničnih bolezni (4). Večina, 85 % otrok, hospitaliziranih zaradi bronhiolitisa, povzročenega z RSV, je zdravih, brez osnovnih kroničnih bolezni.

Pri vsakem otroku z bronhiolitisom moramo upoštevati tudi stopnjo tveganja za težji potek bolezni. Nedonošenost, kronične pljučne bolezni (bronhopulmonalna displazija - BPD, cistična fibroza), prirojene srčne napake, trisomija 21, okvare imunosti, živčno-mišične bolezni in še nekatere druge kronične bolezni povečajo verjetnost za težji potek okužbe in bolnišnično zdravljenje. Tudi čas hospitalizacije je daljši kot pri sicer zdravih otrocih, pogostejše je potrebno premestitev v enoto intenzivne terapije. Pogostejša je tudi smrtnost (5–8).

Tudi neugodni socioekonomski in okoljski dejavniki pri sicer zdravem donošnem otroku lahko povečajo tveganje, da bo okužba z RSV potekala v težji obliki (5).

V angleški raziskavi so ugotovili, da je od 2009 otrok, sprejetih v bolnišnico zaradi bronhiolitisa, povzročenega z RSV, potrebovalo zdravljenje v enoti intenzivne terapije 406 otrok. Od teh jih je umrlo 35 in vsi so imeli težjo osnovno bolezen (kromosomopatije, bolezni srca, živčno-mišične bolezni, kronične pljučne bolezni, okvare imunosti) (9).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽJI POTEK RSV BRONHIOLITISA

Nedonošenost

Prezgodaj rojeni otroci (pred 37. tednom nosečnosti), ki predstavljajo od 8–10 % vseh rojenih otrok, so bolj ogroženi za težji potek bronhiolitisa zaradi anatomskih in patofizioloških posebnosti. Imajo manjši pljučni volumen, manjšo površino pljuč za izmenjavo plinov, manjše dihalne poti, po drugi strani pa je alveolokapilarna membrana bolj zadebeljena. Zaradi prezgodnjega rojstva imajo tudi nižjo raven zaščitnih materinih protiteles. Razumljivo je, da so bolj ogroženi otroci z nižjo gestacijsko starostjo (10).

Sistematski pregled 27 raziskav zdravih nedonošenčkov, rojenih med 29.–35. tednom gestacije, ki niso prejeli imunoprofilakse s palivizumabom, je pokazal, da je incidenca hospitalizacije zaradi bronhiolitisa, povzročenega z RSV med 2,3 % in 10 %, trajanje hospitalizacije pa je bilo 3,8 do 6,1 dni. Avtorji raziskave pa opozarjajo, da je podatke potrebno previdno interpretirati, saj se raziskave, ki so jih vključili v analizo, med seboj razlikujejo glede števila vključenih otrok, različne gestacijske starosti idr. Pomembna je tudi ugotovitev raziskave o sočasnem vplivu neugodnih socioekonomskih in okoljskih dejavnikov, saj se tveganje za hospitalizacijo pri nedonošenčku poveča, če je rojen ob začetku RSV sezone, če živi s starejšimi sorojenci, če je mama kadila med nosečnostjo, če je izpostavljen kajenju po rojstvu, je moškega spola in so prisotne atopijske bolezni v družini (11, 12).

Podatki o potrebi po premestitvi v enoto intenzivne terapije za zdrave nedonošenčke se med raziskavami zelo razlikujejo in so v razponu od 13,3 % do 60,7 %. Vzrok je v tem, da so bili v raziskave vključeni nedonošenčki z različno gestacijsko starostjo (13).

Bronhopulmonalna displazija

Metaanaliza 29 raziskav iz ekonomsko razvitih držav o okužbah spodnjih dihal z RSV pri otrocih z BPD do 5. leta starosti je pokazala, da je tveganje za hospitalizacijo 2,6 x večje, potreba po dodatku kisika 4,2 x večja in potreba po intenzivnem zdravljenju 2,9 x večja kot pri otrocih brez BPD. Primerjali so tudi dolžino hospitalizacije (7,2 vs. 2,5 dni) in trajanje

zdravljenja s kisikom (5,5 dni vs. 2,0 dni) (14). Raziskava Groothuisa s sod. je pokazala upad hospitalizacij v 10 letih opazovanja (od leta 1998–2008) za 48 %. Vzroki za to niso povsem jasni, verjetno pa jih je več, denimo boljša perinatalna oskrba nedonošenčkov v intenzivnih enotah ter po odpustu iz bolnišnice, večje zavedanje o pomenu preprečevanja okužbe z RSV ter predvsem široka uvedba palivizumaba otrokom z BPD po letu 2000 (15).

Prirojene srčne napake

Chabalka je osvetlil fiziološke vzroke za slabši izhod virusnih obolenj spodnjih dihal pri prirojenih srčnih napakah. Pri otrocih z levo-desnim spojem se lahko poveča pljučni krvni pretok, kar lahko vodi v edem pljuč in zmanjšano funkcionalno rezidualno kapaciteto. To poveča tveganje za nastanek atelektaz in ventilacijsko prefuzijskega neravnovesja in posledično vodi do hipoksije. Pri cianotični srčni napaki pa se poglobi cianoza zaradi z bronhiolitisom povzročenega zmanjšanja pljučnega volumna in premera dihalnih poti, kar še poslabša že tako zmanjšani pljučni krvni pretok in obligatorni desno-levi spoj (16).

Ko pride do okužbe spodnjih dihal, se zmanjša kisikov privzem, kar pri otroku z zmanjšano srčno rezervo dodatno poveča dihalno delo.

Predvsem otroci s hemodinamsko pomembno srčno napako pogosteje potrebujejo bolnišnično zdravljenje zaradi bronhiolitisa, povzročenega z RSV, zlasti v prvem letu, nato se pogostost hospitalizacij znižuje. Trajanje hospitalizacije je daljše kot pri sicer zdravih otrocih, a se rezultati razlikujejo med študijami. Povprečno traja hospitalizacija od 4,4–14 dni (17). Pogostejša je tudi potreba po premestitvi v enoto intenzivne terapije. V retrospektivni raziskavi, ki je trajala 7 let, je 16 (53 %) od skupno 30 otrok s prirojeno srčno napako, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi bronhiolitisa, povzročenega z RSV, potrebovalo umetno predihovanje. Od 10 otrok s hemodinamsko pomembno srčno napako, ki so bili stari manj kot 2 leti, so le 4 prejeli palivizumab (18). Tudi smrtnost je višja kot pri otrocih brez kroničnih bolezni in doseže do 2 % (19).

Verjetnost, da bo okužba z RSV potekala težje, je večja, če gre za hemodinamsko srčno napako, prisotnost trisomije 21 in kardiomiopatijo (20).

Trisomija 21 (Downov sindrom)

Raziskave so pokazale, da imajo poleg nedonošenih otrok, otrok z bronhopulmonalno displazijo in prirojenimi srčnimi napakami, povečano tveganje za težji potek okužbe z RSV tudi otroci z Downovim sindromom (DS) (21–24), tudi če nimajo drugih neugodnih dejavnikov kot nedonošenost in prirojena srčna napaka. Slednjo ima približno polovica otrok z DS, tretjina je hemodinamsko pomembna (24).

Otroci, ki imajo DS, imajo do 6 x večje tveganje za težjo obliko bronhiolitisa, povzročenega z RSV, tudi če nimajo prirojene srčne napake in niso nedonošeni (21–22). Zakaj imajo otroci z DS tudi ob odsotnosti prirojene srčne napake večjo verjetnost za težji potek? Raziskovalci si to dejstvo razlagajo s prisotnostjo drugih neugodnih dejavnikov: pogostejše so nepravilnosti zgornjih dihal, ki povzročajo dihalne premore, hipotonija, manjša pljučna funkcija, pljučna hipertenzija, ki je lahko prisotna tudi brez prirojene srčne napake, prirojene in pridobljene okvare imunosti (24). Prirojene okvare imunosti so posledica slabšega razvoja timusa in so lahko subtilne, morda celo ne prepoznane kot okvare imunosti s specifično diagnozo, vendar lahko prispevajo k podaljšani viremiji, slabšemu odstranjevanju virusa in pogostejši bakterijski okužbi. To vse prispeva k podaljšani hospitalizaciji in povečani potrebi po intenzivnem zdravljenju.

Poleg tega, da je hospitalizacija pogostejša kot pri tistih brez DS, tudi traja dlje, med 3–10 dni. Mehansko predihovanje potrebujejo bistveno pogosteje kot otroci brez osnovnih kroničnih bolezni (9,6 % vs. 1,7 %) (22, 25).

Prirojene in pridobljene okvare imunosti

Otroci z okvaro imunosti imajo večje tveganje za težko potekajoči bronhiolitis, povzročen z RSV. Večina raziskav vključuje otroke z okvaro imunosti po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), po presaditvi solidnih organov, in tiste, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo. Redkeje so raziskave pri otrocih s prirojenimi okvarami imunosti in tistih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Otroci po PKMC so bolj dovzetni za virusne okužbe dihal zaradi z zdravili povzročenih zavore kostnega mozga, okrnjene T-celične imunosti, limfopenije in uporabe imunosupresivnih zdravil. Ribavirin ni zmanjšal potrebe po intenzivnem zdravljenju (26).

Retrospektivna raziskava pri otrocih z različnimi malignimi obolenji je pokazala visoko tveganje za bolnišnične okužbe z RSV: skoraj tretjina otrok z malignimi obolenji je pridobila okužbo v bolnišničnem okolju (27).

OSTALE KRONIČNE BOLEZNI

Poleg zgoraj naštetih znanih dejavnikov tveganja, kot so nedonošenost, BPD, prirojene srčne bolezni, so tudi nekatere druge bolezni in stanja, prirojena in pridobljena, ki povečajo tveganje za težek potek bronhiolitisa. V raziskavi Kristensenove s sod. so ugotovili, da je 2,7 % otrok, hospitaliziranih zaradi bronhiolitisa, povzročene z RSV, imelo pridruženo kronično bolezen: prirojene nepravilnosti zgornjih ali spodnjih dihal, sečil, nepravilnosti trebušne stene, intersticijske pljučne bolezni, jetrne bolezni, kromosomopatije ter prirojene metabolne motnje. Pri njih je bil podaljšan čas hospitalizacije. Tveganje za hospitalizacijo je bilo 6 x večje pri intersticijskih pljučnih boleznih, 4 x večje pri otrocih z jetrnimi boleznimi in 2 x večje pri otrocih z epilepsijo (28).

ZDRAVI DONOŠENI OTROCI – DEJAVNIKI OKOLJA

Tudi vsi donošeni otroci, ki so sicer zdravi, brez kroničnih bolezni, niso enako dovzetni za okužbe dihal. Novejše raziskave kažejo, da gre pri okužbah dihal za večplastno patofiziološko dogajanje. Raziskovalci opozarjajo na možno in še neraziskano vlogo nekaterih dejavnikov pri otroku, kot so genetska nagnjenost k okužbam, nizka raven nekaterih mikroelementov in mikrobiota v dihalnih poteh. Tudi nekateri iatrogeni dejavniki, kot je neustrezna raba antibiotikov, nesteroidnih antirevmatikov ali glukokortikoidov, lahko povečajo verjetnost za pogostejše virusne okužbe. Tudi življenje v onesnaženem okolju poškoduje sluznico dihalnih poti in poveča tveganje za okužbe dihal.

Številne raziskave so potrdile, da za okužbami dihal večkrat zbolevalo otroci, ki so rojeni v zimskih mesecih, obiskujejo skupinsko varstvo, živijo v slabših socioekonomskih pogojih, so izpostavljeni tobačnemu dimu in onesnaženem okolju (29).

ZAKLJUČEK

Akutni bronhiolitis je najpogostejši vzrok za hospitalizacijo pri otrocih. V večini primerov ga povzroča RSV. Velik delež otrok, ki potrebujejo hospitalizacijo, je v osnovi zdravih, donošenih in brez kroničnih bolezni.

Otroci, ki so nedonošeni, imajo BPD, prirojene srčne bolezni, trisomijo 21, imunske pomanjkljivosti in še nekatere druge kronične bolezni, sicer predstavljajo manjši del hospitaliziranih otrok, vendar je potek pri njih težji, hospitalizacija daljša, več jih tudi potrebuje premestitev v enoto intenzivne terapije. Tudi smrtnost je višja.

Ker ni učinkovitega zdravljenja bronhiolitisa, je najbolj pomembno preprečevanje virusnih okužb (osveščanje staršev glede preprečevanja stikov s prehlajenimi osebami, izogibanje

zaprthih prostorov z veliko ljudmi, higiena rok...in cepljenje). Otroci iz najbolj ogroženih skupin za težek potek bronhiolitisa pa potrebujejo dejavnejši pristop s pasivno zaščito in cepljenjem, ko bo to na razpolago.

Literatura

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545–55.
2. Florin TA, Plint AC, Zorc J. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389: 214–24.
3. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5:0 20416.
4. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, et al. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004–2012. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 693–8.
5. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 417–52.
6. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 383–411.
7. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EAF, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with chronic lung disease. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 453–71.
8. Shmueli E, Goldberg O, Mei-Zahav M, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children with chronic diseases. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 2204–11.
9. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2009; 94: 99–103.
10. Resch B. Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants - an update on palivizumab prophylaxis. *Open Microbiol J* 2014; 11: 71–7.
11. Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e229–38.
12. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jimenez J, 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: 788–93.
13. Gouyon JB, Rozé JC, Guillermet-Fromentin C, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 816–26.
14. Chaw PS, Hua L, Cunningham S, et al; RESCEU investigators. Respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infections in children with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020; 222 (Suppl. 7): S620–7.
15. Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998–2008. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 245–50.
16. Cabalka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004; 23 (supplement): S41–5.
17. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child* 2009; 94: 785–9.
18. Butt M, Symington A, Janes M, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in children with cardiac disease: a retrospective single-centre study. *Cardiol Young* 2014; 24: 337–43.
19. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 1406–13.
20. Checchia PA, Paes B, Bont L, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 37–56.
21. Sanchez-Luna M, Medrano C, Lirio J; RISK-21 Study Group. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: a prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respir Viruses* 2017; 11: 157–64.
22. Zachariah P, Ruttenber M, Simoes EA. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr* 2012; 160: 827–31.
23. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007; 120: e1076–81.
24. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS ONE* 2014; 9: e89186.
25. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, et al. Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *J Pediatr* 2015; 166: e2.
26. Kim SR, Waghmare A, Hijano DR. Approach to hematopoietic cell transplant candidates with respiratory viral detection. *Front Pediatr* 2024; 11: 1339239.
27. Chemaly RE, Ghantaji SS, Shah DP, et al. Respiratory syncytial virus infections in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: e376–81.
28. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 810–7.
29. Cardinale F, La Torre F, Tricarico LG. Why do some Children Get Sick with Recurrent Respiratory Infections? *Curr Pediatr Rev* 2024; 20: 203–15.

VPLIV OKUŽBE Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM V ZGODNJEM OTROŠTVU NA KASNEJŠE OTROŠTVO

EARLY-LIFE RESPIRATORY SYNCYCIAL VIRUS INFECTION IMPACT ON LATER CHILDHOOD

asist. dr. Jasna Rodman Berlot, dr. med.^{1,2}

¹ Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: jasna.rodman@kclj.si

IZVLEČEK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je eden najpogostejših povzročiteljev okužb dihal pri otrocih in pomemben vzrok za hospitalizacijo in smrtnost otrok po vsem svetu. Čeprav večina otrok okužbo preboli brez težjih posledic, je okužba z RSV v zgodnjem otroštvu povezana z večjim tveganjem za ponavljajoče se okužbe spodnjih dihal, ponavljajoče se piskanje, astmo in slabšo pljučno funkcijo, kar lahko vodi v kronične pljučne bolezni odraslih. Novi preventivni ukrepi, kot sta cepljenje nosečnic proti RSV in uporaba dolgodelujočih monoklonskih protiteles, nudijo pasivno imunizacijo dojenčkom in otrokom z večjim tveganjem za težje potekajočo okužbo. Ti ukrepi so se že izkazali za učinkovite pri preprečevanju hudih RSV okužb. Vendar pa ostaja nejasno, ali bodo ti ukrepi v prihodnosti lahko vplivali tudi na zmanjšanje pojavnosti nekaterih kroničnih pljučnih obolenj.

Ključne besede: respiratorni sincicijski virus; okužbe dihal; dojenček; otrok; piskanje; astma; pljučna funkcija.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common causes of respiratory infections in children and a significant contributor to hospitalization and mortality worldwide. While most children recover from the infection without serious consequences, RSV infection in early childhood is associated with an increased risk of recurrent lower respiratory tract infections, recurrent wheezing, asthma, and lung function impairment, and these effects can persist into adulthood as chronic respiratory diseases. New preventive measures, such as RSV maternal vaccine and long-acting monoclonal antibody, provide passive immunization to infants and children at greater risk for severe infections. These measures have already proven effective in preventing severe RSV infections. However, it remains unclear whether these interventions will also reduce the incidence of certain chronic lung conditions in the future.

Key words: respiratory syncytial virus; respiratory infections; infant; child; wheezing; asthma, lung function.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je eden najpogostejših povzročiteljev okužb dihal pri otrocih ter pomemben dejavnik za hospitalizacijo in smrtnost otrok po vsem svetu (1). Po ocenah sistematičnega pregleda objav s področja RSV okužb je RSV leta 2019 pri otrocih,

mlajših od 5 let, povzročil kar 33 milijonov okužb spodnjih dihal, od tega 3,6 milijona hospitalizacij in 101.400 smrtnih primerov (1). Nedonošeni otroci ter otroci s kroničnimi obolenji, kot so srčna ali pljučna obolenja ter imunske pomanjkljivosti, so izpostavljeni večjemu tveganju za težje potekajoče okužbe (2). Čeprav večina otrok okužbo preboli brez hujših posledic, je okužba z RSV v zgodnjem otroštvu povezana z večjim tveganjem za ponavljajoče se okužbe spodnjih dihal, ponavljajoče se piskanje, astmo in slabšo pljučno funkcijo, kar lahko vodi v kronične pljučne bolezni odraslih (3, 4).

OKUŽBA Z RSV V ZGODNJEM OTROŠTVU IN PONAVLJAJOČE SE OKUŽBE DIHAL

Rezultati raziskav so pokazali povezavo med okužbo z RSV v zgodnjem otroštvu in ponavljajočimi se okužbami spodnjih dihal ter pljučnico vseh etiologij (5–7). V nedavni študiji so avtorji ugotovili, da imajo otroci, ki so bili hospitalizirani zaradi RSV okužbe spodnjih dihal pred dopolnjenim enim letom, večje tveganje za kasnejšo pljučnico v primerjavi z zdravimi otroki, ko so jih spremljali do mediane starosti 40 mesecev (5). Poleg tega so otroci z RSV okužbo spodnjih dihal v drugi raziskavi imeli trikrat večje tveganje za ponavljajoče se okužbe spodnjih dihal v primerjavi z otroci, ki so imeli okužbo z drugim virusnim povzročiteljem, ko so jih spremljali od rojstva do dopolnjenega drugega leta starosti (6). Te ugotovitve poudarjajo pomen RSV v primerjavi z drugimi virusi kot ključnega dejavnika za ponavljajoče se okužbe dihal. Pomemben dejavnik je tudi teža RSV okužbe; na primer dojenčki, mlajši od 6 mesecev, ki so zaradi RSV okužbe spodnjih dihal potrebovali bolnišnično zdravljenje, so imeli večje tveganje za kasnejšo pljučnico v primerjavi s tistimi, ki so bili obravnavani ambulantno (7).

Razlogi za ta opažanja so številni. Po preboleli okužbi z RSV lahko pride do vnetja sluznice dihalnega epitelijskega in poškodb cilij v dihalnih poteh, kar oslabi naravno obrambo organizma pred mikroorganizmi (7, 8). Poleg tega lahko zgodnja okužba z RSV vpliva na delovanje imunskega sistema, ki je pri dojenčkih še nezrel, kar povečuje dovzetnost otrok za druge virusne in bakterijske okužbe (2, 8).

OKUŽBA Z RSV V ZGODNJEM OTROŠTVU IN PONAVLJAJOČE SE PISKANJE TER ASTMA

Ocenjuje se, da ima pred vstopom v šolo epizodo akutnega piskanja, najpogosteje sproženo s prebolevanjem virusne okužbe, kar 30–50 % otrok, od teh pa ima 30–40 % ponavljajoče se piskanje (9). Pogostnost astme pri otrocih sicer znaša 5–10 % (10). Kljub dolgotrajnemu razpravljanju o tem, ali virusne okužbe dejansko povzročajo astmo ali pa so zgolj prva manifestacija pri otrocih, ki imajo tudi že sicer večje tveganje za astmo, jasnega odgovora še nimamo. Astma je namreč kompleksna bolezen in za njeno izražanje ni zadosten en vzrok, temveč gre za kombinacijo vpliva dednega zapisa in številnih zunanjih dejavnikov, ki vplivajo na izražanje bolezni pri posamezniku (11, 12, Slika 1). Okužba z RSV v zgodnjem otroštvu je eden od teh možnih zunanjih dejavnikov. Na potek RSV okužbe in morebiten kasnejši razvoj astme vplivajo tako patogen kot tudi dejavniki gostitelja (npr. atopija) in okoljski dejavniki (npr. izpostavljenost tobačnemu dimu). Poleg tega se ocenjuje, da so različni sevi RSV lahko različno virulentni, kar lahko vpliva na potek akutne okužbe in posledično pojavnost kroničnih pljučnih bolezni.

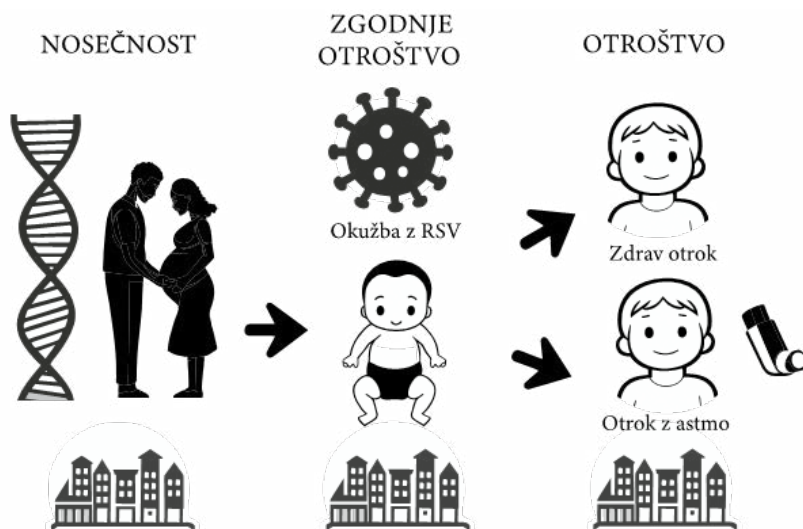
Povezavo med prebolelim RSV bronhiolitisom in diagnozo astme v otroštvu so znanstveniki prvič opisali že leta 1959, kmalu po odkritju RSV virusa (13). Od takrat dalje v raziskavah dosledno ugotavljajo, da je prebolevanje hudih okužb dihal, povzročenih z RSV, zgodnji dejavnik tveganja za ponavljajoče se piskanje in razvoj astme, še posebej pri otrocih z atopijo

(14, 15). To tveganje je največje, če otrok preboli RSV okužbo zgodaj v otroštvu, medtem ko je pri nekaterih drugih virusih, kot je rinovirus, tveganje večje ob prebolevanju okužbe v višji starosti (16). V longitudinalni študiji INSPIRE, ki je vključevala zdrave novorojenčke, so opazili, da so imeli otroci, ki do enega leta še niso preboleli okužbe z RSV, pomembno manjše tveganje za diagnozo astme pri starosti petih let (17).

Prevideva se, da je največje tveganje za dolgotrajne posledice okužbe z RSV okužba v zgodnjem otroštvu, ko so dihalne poti in imunski sistem otroka še nezreli in zato še posebej ranljivi. Akutna okužba lahko v takih primerih vodi v preodzivnost dihalnih poti in kronično vnetje, ki sta značilna za astmo (11, 12).

V dosedanjih raziskavah so ugotovili, da pri otrocih z večjim tveganjem za težje potekajočo RSV okužbo, imunoprofilaksa s palivizumabom zmanjša tveganje za ponavljajoče se piskanje, a ne tudi za razvoj astme (18, 19).

Slika 1. Shema kompleksne povezave med okužbo z respiratornim sincicijskim virusom in astmo pri otroku.



Legenda: Astma je kompleksna bolezen in na njeno izražanje v otroštvu vplivajo številni endogeni in zunanji dejavniki v nosečnosti (npr. dedni zapis, kajenje v nosečnosti), zgodnjem otroštvu (npr. okužba z respiratornim sincicijskim virusom, izpostavljenost cigaretnemu dimu) in otroštvu (npr. bivalno okolje).

OKUŽBA Z RSV V ZGODNJEM OTROŠTVU IN VPLIV NA PLJUČNO FUNKCIJO

Znano je, da imajo otroci s slabšo pljučno funkcijo, kot so na primer otroci z bronhopulmonalno displazijo, povečano tveganje za težji potek okužb spodnjih dihal, zlasti okužbe z RSV (20). Najbolj podrobna ocena vpliva zgodnjih okužb dihal na razvoj pljuč izhaja iz kohortne longitudinalne raziskave Drakenstein (21). V tej raziskavi so bile pljučne funkcije izmerjene pri dojenčkih, starih od 4 do 6 tednov, in nato letno do petega leta starosti. Ugotovljeno je bilo, da so zgodnje okužbe dihal povezane s slabšo pljučno funkcijo, pri čemer jo je vsak nov

primer okužbe dodatno poslabšal. Poslabšanje pljučne funkcije po okužbi ni bilo odvisno od izhodiščne pljučne funkcije. Velika prednost te raziskave je, da je bila pljučna funkcija otrok izmerjena že pred okužbo z RSV. To nam omogoča, da z večjo verjetnostjo vemo, da okužbe, vključno z RSV, neposredno vplivajo na poslabšanje pljučne funkcije, neodvisno od začetne okvare pljuč.

Rezultati raziskav, ki so spremljale pljučno funkcijo tudi v odraslo dobo, so pokazali, da je pljučna funkcija v odrasli dobi tesno povezana s pljučno funkcijo, ki jo je posameznik imel v otroštvu, pri čemer pljučna funkcija s časom postopoma upada (20, 22–24). Nižje vrednosti kazalnikov pljučne funkcije v zgodnjem življenju vztrajajo tudi v odraslo dobo (22, 23).

Če povzamemo, slabša pljučna funkcija v zgodnjem otroštvu predstavlja dejavnik tveganja za težji potek okužbe z RSV. Hkrati pa je okužba z RSV tudi neodvisen dejavnik tveganja za poslabšanje pljučne funkcije, kar lahko vodi v njeno dolgoročno okvaro, tudi pri odraslih.

ZAKLJUČEK

Okužba z RSV v zgodnjem otroštvu ima lahko dolgotrajne posledice na zdravje otrok, vključno s povečano pogostnostjo astme in okvarjeno pljučno funkcijo. Prav zgodnje otroštvo je še posebej ranljivo obdobje, saj so dihalne poti in imunski sistem otroka še nezreli. Izsledki številnih raziskav poudarjajo pomen preprečevanja okužb dihal z RSV v zgodnjem otroštvu kot ključno strategijo za zmanjšanje tveganja za razvoj kroničnih bolezni dihal in umrljivosti zaradi težav z dihal.

Novi preventivni ukrepi, kot sta cepljenje nosečnic proti RSV in uporaba dolgodelujočih monoklonskih protiteles, nudijo pasivno imunizacijo dojenčkom in otrokom z večjim tveganjem za težje potekajočo okužbo. Ti ukrepi so se že izkazali za učinkovite pri preprečevanju hudih RSV okužb. Vendar pa ostaja nejasno, ali bodo ti ukrepi v prihodnosti lahko vplivali tudi na zmanjšanje pojavnosti nekaterih kroničnih pljučnih obolenj.

Literatura

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ et al; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. 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(10340):2047–64.
2. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *Lancet*. 2024; 404(10458):1143–56.
3. Feikin DR, Karron RA, Saha SK, Sparrow E, Srikantiah P, Weinberger DM et al. The full value of immunisation against respiratory syncytial virus for infants younger than 1 year: effects beyond prevention of acute respiratory illness. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24(5):e318–27.
4. Zar HJ, Cacho F, Kootbodien T, Mejias A, Ortiz JR, Stein RT, Hartert TV. Early-life respiratory syncytial virus disease and long-term respiratory health. *Lancet Respir Med*. 2024;S2213-2600(24)00246–7.
5. Weber MW, Milligan P, Giadom B, Pate MA, Kwara A, Sadiq AD et al. Respiratory illness after severe respiratory syncytial virus disease in infancy in The Gambia. *J Pediatr*. 1999; 135(6): 683–8.
6. Zar HJ, Nduru P, Stadler JAM, Gray D, Barnett W, Lesosky M et al. Early-life respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in a South African birth cohort: epidemiology and effect on lung health. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(10):e1316–25.
7. Abreo A, Wu P, Donovan BM, Ding T, Gebretsadik T, Huang X et al. Infant Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Subsequent Risk of Pneumonia, Otitis Media, and Antibiotic Utilization. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(1):211–4.
8. Villenave R, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium. *Trends Microbiol*. 2013; 21:238–44.
9. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(4):895–906.
10. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009; 64:476–83.
11. Bønnelykke K, Ober C. Leveraging gene-environment interactions and endotypes for asthma gene discovery. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:667–79.
12. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013; 382:1360–72.
13. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy*. 1959; 30:19–23.
14. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65:1045–52.

-
15. Ruotsalainen M, Hyvarinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48:633–9.
 16. Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, Xepapadaki P, Tsolia M, Castro-Rodriguez JA et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma-A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33(3):e13741.
 17. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD, Jadhao SJ, Gergen PJ, Anderson LJ, Hartert TV. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet.* 2023; 401(10389):1669–80.
 18. Carroll KN, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Li SX, Walsh EM, et al. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139:66–71.e3.
 19. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simoes EA. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing: 6 year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196:29–38.
 20. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet.* 2007; 370:758–64.
 21. Zar HJ, Barnett W, Myer L, Stein DJ, Nicol MP. Investigating the early-life determinants of illness in Africa: the Drakenstein Child Health Study. *Thorax.* 2015; 70:592–4.
 22. Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, Lu ZJ, Stern DA, Gerald LB et al. A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(5):607–12.
 23. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Leong D, Kurmi O, Teo K et al; PURE investigators. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV1 (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health.* 2019; 7(5):e613–23.
 24. Melén E, Faner R, Allinson JP, Bui D, Bush A, Custovic A et al; CADSET Investigators. Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice. *Lancet.* 2024; 403(10435):1494–503.

POGLED INFEKTOLOGA NA ODRASLEGA BOLNIKA Z DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽJI POTEK OKUŽBE Z RSV

ADULT PATIENTS WITH RISK FACTORS FOR SEVERE RSV INFECTIONS – INFECTIOUS DISEASES SPECIALIST VIEW

Doc. dr. Tereza Rojko, dr. med.^{1,2}, prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
e-naslov: tereza.rojko@kclj.si; e-naslov: janez.tomazic@kclj.si

POVZETEK

Okužba z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) ni le vodilni razlog dihalne stiske pri dojenčkih in majhnih otrocih, predstavlja tudi pomemben zdravstveni problem odraslih, starejših od 60 let. Še posebej so zaradi okužbe z RSV ogrožene osebe, starejše od 75 let, bolniki s kroničnimi boleznimi pljuč in srca ter osebe z imunsko motnjo, predvsem po presaditvi krvotvornih matičnih celic in po presaditvi pljuč. Zdravljenje okužbe z RSV večinoma zaenkrat ostaja simptomatsko, v skupini najbolj ogroženih bolnikov pa se, kljub pomanjkljivim podatkom o učinkovitosti, za zdravljenje uporablja tudi nukleozidni analog ribavirin, lahko v kombinaciji z intravenskimi imunoglobulini, redko z monoklonskimi protitelesi.

Ključne besede: respiratorni sincicijski virus, odrasli bolniki, bolniki z imunsko motnjo, ribavirin.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) infection is not only the leading cause of respiratory distress in infants and small children, but it also represents an important health problem for adult patients older than 60 years. Adults at particular risk for severe infections are individuals older than 75 years, patients with chronic lung and/or heart disease and immunocompromised persons, especially hematopoietic cell transplant recipients and lung-transplant recipients. The standard of care for RSV-infected patients remains supportive, despite deficient efficacy data nucleoside analogue sometimes together with immunomodulatory therapy is used for treatment of severely immunocompromised patients.

Key words: respiratory syncytial virus, adults, immunosuppressed patients, ribavirin.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je bil v preteklosti znan predvsem kot sezonski virus, ki prizadene dojenčke in majhne otroke, pri odraslih pa naj bi večinoma povzročal simptome in znake, ki jih ne moremo razlikovati od prehlada. RSV ni bil obravnavan kot pomemben povzročitelj hujših okužb pri odraslih do 70-ih let prejšnjega stoletja, ko so zaznali izbruhe RSV v zavodih za dolgotrajno oskrbo starostnikov. Danes vemo, da okužba z RSV predstavlja enega izmed treh najpogostejših vzrokov za virusno okužbo dihal pri odraslih, zaradi katerih

so bolniki sprejeti v bolnišnico. Samo v ZDA povzroči več kot 177.000 hospitalizacij in več kot 14.000 smrti letno. Okužba z RSV lahko poslabša številna kronična stanja, kot so astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), srčno popuščanje, lahko povzroči aritmijo in akutni koronarni dogodek, hkrati je okužba z RSV ena izmed najpogostejših vzrokov smrti pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) (1, 2). V prispevku predstavimo epidemiologijo in klinične slike okužbe z RSV pri odraslih osebah, še posebej pri skupinah bolnikov, ogroženih za hujši potek okužbe, ter omejene možnosti zdravljenja tovrstnih okužb. Mikrobiološka diagnostika in možnosti preprečevanja okužbe z RSV so opisane v drugih prispevkih srečanja.

EPIDEMIOLOGIJA

RSV je v zadnjih desetletjih tudi med odraslimi prepoznan kot eden izmed pomembnejših povzročiteljev okužbe dihal. Menijo, da pri odraslih povzroča do 12 % akutnih okužb dihal, zaradi katerih bolniki potrebujejo pomoč zdravstvene službe (1), bolnišnično oskrbo pa potrebuje 1 % vseh odraslih bolnikov, okuženih z RSV (3). Glede na podatke ocenjujejo, da število hospitalizacij zaradi okužbe z RSV pri odraslih znaša 44,2 do 58,9/100.000 prebivalcev ter 136,9 do 255,6/100.000 prebivalcev, starejših od 65 let (4). Število hospitalizacij zaradi RSV med odraslimi narašča s starostjo (največ je sprejemov med bolniki, starejšimi od 75 let) in v primeru pridruženih bolezní pljuč in srca (5).

Pomembna je nedavna raziskava Ambroscha s sod. (6), v kateri so primerjali dejavnike tveganja in klinični potek (simptomatika, laboratorijske preiskave) RSV okužbe v odrasli dobi v primerjavi z gripo A/B in Wuhanskim serotipom SARS-CoV-2. V retrospektivni, monocentrični raziskavi so analizirali klinične podatke odraslih bolnikov v štiriletnem obdobju od 2017 do 2020. Vključenih je bilo 1541 bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi okužbe z enim od štirih virusov. RSV je bil drugi najbolj razširjen virus pred pandemijo covid-19 in bolniki z RSV so predstavljali najstarejšo skupino v tej raziskavi s povprečno starostjo 75 let. Klinično in laboratorijsko ni bilo razlik med povzročitelji. V vseh štirih skupinah je imelo do 85 % bolnikov dejavnike tveganja, pri čemer sta bili KOPB in ledvična bolezen še posebej pogosti pri okužbah z RSV. Bolniki z RSV so bili povprečno hospitalizirani 12,7 dni, kar je značilno dlje kot pri gripi A/B (10,88 oziroma 8,86, $p < 0,001$), vendar pa krajše kot pri okužbi s SARS-CoV-2 (17,87 dni, $p < 0,001$). Tveganje za sprejem v enoto intenzivnega zdravljenja (EIZ) in pogostost mehanskega predihavanja je bilo prav tako večje pri RSV kot pri gripi A (razmerje obetov (RO) 1,69; $p = 0,020$ oziroma RO 1,59; $p = 0,050$) in gripi B (RO 1,98; $p = 0,018$ oziroma RO 2,33; $p < 0,001$), vendar manjše kot pri SARS-CoV-2 (RO 0,65; $p < 0,001$ oziroma RO 0,59; $p = 0,035$). Tveganje za smrtnost zaradi RSV je bilo povečano v primerjavi z gripi A (RO 1,55; $p = 0,050$) in gripi B (RO 1,42; $p = 0,262$), vendar manjše v primerjavi s SARS-CoV-2 (RO 0,37; $p < 0,001$). Pri tem je potrebno poudariti, da je klinični potek covid-19 pri starejši populaciji zaradi cepljenja, prebolelosti in zaradi novih manj virulentnih virusnih različic in podrazličic (omikron) v današnjem času bistveno drugačen kot v obdobju Wuhanskega serotipa SARS-CoV-2, ko je potekala raziskava (6).

Avtorji so zaključili, da so okužbe z RSV pri starejših pogostejše in hujše od tistih z gripi A/B. Zato zaključujejo, da bo okužba z RSV še naprej problematična za starejše osebe, zlasti tiste s pridruženimi boleznimi, in je zato potrebna večja ozaveščenost o okužbi in preprečevanju okužbe z RSV (6).

KLINIČNA SLIKA

Okužba z RSV lahko poteka brezsimptomno ali pa kot pljučnica z življenje ogrožajočo dihalno odpovedjo. Večinoma okužbe pri odraslih potekajo kot okužbe zgornjih dihal z nahodom, zamašenim nosom ali bolečinami v žrelu. Okužba spodnjih dihal se razvije nekaj dni po okužbi zgornjih dihal in značilno povzroča kašelj, piskajoče dihanje in dispnejo. Sistemski simptomi okužbe z RSV, ki se kažejo z vročino, astenijo in anoreksijo, so prisotni pri malo več kot polovici bolnikov, okuženih z RSV (Tabela 1) (7).

Čeprav okužbo z RSV pri odraslih težko razlikujemo od drugih virusnih okužb dihal, so nekateri simptomi in znaki, kot so piskajoče dihanje, vztrajen produktiven kašelj, bolečina v sinusih in ušesih, pogostejši pri okužbi dihal z RSV (8), medtem ko so visoka vročina, bolečine v mišicah, utrujenost, kot tudi gastrointestinalna simptomatika, pogostejši pri bolnikih z gripo (7). Poleg tega je pri RSV inkubacija nekoliko daljša kot pri gripi (4 do 7 dni), težave pa dosežejo vrh 7 do 13 dni po okužbi (9).

Prisotnost simptomov in znakov okužbe z RSV pri odraslih se v raziskavah razlikuje glede na to, ali gre za bolnike v domačem okolju ali bolnike, sprejete v bolnišnico. Tako je 1040 odraslih bolnikov, starih ≥ 60 let, ki so okužbo z RSV prebolevali v domačem okolju, najpogosteje poročalo o nahodu (100 %), kašelj pa je bil najpogostejši simptom okužbe spodnjih dihal (97 %). Slabo počutje je navajalo 91 % bolnikov, motnje spanja in vsakodnevni aktivnosti pa 72 % in 75 % bolnikov (10). V dveh raziskavah, opravljenih v Kanadi oz. na Kitajskem, v katerih so bili vključeni bolniki, ki so bili zaradi okužbe z RSV hospitalizirani, so bolniki najpogosteje poročali o produktivnem kašlju in dispneji (11) oziroma produktivnem kašlju in vročini (12). Mediani čas hospitalizacije je v šestih raziskavah odraslih bolnikov z dejavniki tveganja za težji potek RSV znašal 6 do 15 dni, čas simptomov pa 17 do 19 dni (1). V raziskavi odraslih bolnikov, hospitaliziranih zaradi virusnih okužb dihal, je bilo v EIZ sprejetih 15 % (8/53) RSV pozitivnih bolnikov, 8 % (4/53) jih je umrlo. Bolniki z RSV so imeli pogostejše pljučnico kot bolniki z gripo oz. bolniki brez RSV okužbe (44 % vs. 28 % vs. 26 %) (9).

Na rentgenski sliki pljuč so prisotne spremembe pri polovici hospitaliziranih bolnikov z okužbo z RSV (7). Opisujejo alveolarne ali intersticijske infiltrate eno- ali obojestransko, najpogosteje v spodnjih režnjih (7, 13), medtem ko slikanje z računalniško tomografijo lahko prikaže zgostitve mlečnega stekla, majhna področja konsolidacije, pljučne nodule in zadebeljene bronhialne stene. Še posebej zgodaj v poteku okužbe pogosto poročajo tudi o nodulih, obdanih z zgostitvami mlečnega stekla in prezentaciji, imenovani »vejice s popki« (angl. »tree-in-bud opacities«) (13).

Tabela 1. Pogostost najpogostejših simptomov in znakov odraslih bolnikov, okuženih z RSV (7).

	KLINIČNA SLIKA	POGOSTOST
Brezsimptomna okužba	Brez	< 5 %
Splošni simptomi	Vročina, astenija, anoreksija	48–56 %
Okužba zgornjih dihal	Nahod	22–78 %
	Bolečina v žrelu	16–64 %
Okužba spodnjih dihal	Kašelj	85–95 %
	Piskajoče dihanje	33–90 %
	Dispneja	51–93 %

RSV OKUŽBA PRI BOLNIKI S KRONIČNIMI BOLEZNIMI IN SRČNO-ŽILNI ZAPLETI OKUŽBE Z RSV

Okužba z virusom RSV pri odraslih osebah je povezana tako s poslabšanjem KOPB kot astme (7). V multicentrični raziskavi iz Južne Koreje 1177 hospitaliziranih bolnikov s KOPB je bil RSV eden izmed treh najpogostejših povzročiteljev poslabšanja KOPB (rinovirus in gripa A oba po 11 %, RSV 4,3 %) (14). RSV je poleg rinovirusov tudi najpogostejši povzročitelj poslabšanja astme (7). V sekundarni analizi multicentrične prospektivne raziskave hospitaliziranih bolnikov s KOPB z akutno okužbo dihal v Kanadi je bil delež bolnikov, ki so potrebovali neinvazivno mehansko podporo dihanja med bolniki, okuženimi z RSV, 24 %, sprejem v EIZ je potrebovalo 18 %, polovica izmed njih je bilo mehansko predihavanih. Čeprav je v primerjavi z bolniki, ki so imeli gripo, pomembno večji delež bolnikov z RSV potreboval neinvazivno mehansko podporo dihanja (24 % bolnikov z RSV in 11 % bolnikov z gripo), je bila smrtnost bolnikov z RSV v primerjavi z bolniki z gripo manjša in je znašala 2,8 % (15).

Okužba z RSV je podobno kot okužba z virusom gripe povezana tudi s srčno-žilnimi zapletmi, kot so srčno popuščanje, motnje ritma in akutni koronarni dogodek. Srčno-žilne zaplete pripisujejo več dejavnikom, kot so hipoksija, vročina ter protrombotično stanje, sproženo z okužbo in posledičnim vnetjem. Le-to lahko povzroči spremembe endotela, destabilizacijo in rupturo plakov koronarnih žil, kar lahko predvsem pri predhodno ogroženih bolnikih vodi v akutni koronarni sindrom (7). Iz Kanade so tako poročali o srčno-žilnih zapletih pri 22 % (19/86) bolnikov, hospitaliziranih zaradi okužbe z RSV (14 % srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, 8 % aritmija, 2 % možganska kap in 1 % miokardni infarkt), med katerimi je imelo bolezen srca v anamnezi 52 % bolnikov (11). Podobno so v nedavno objavljeni presečni raziskavi 6200 hospitaliziranih bolnikov z RSV Woodruff s sod. poročali o srčno-žilnih zapletih pri skoraj četrtini (22,4 %) preiskovancev, izmed katerih 8,5 % ni imelo podatka o srčno-žilni bolezni v anamnezi. Najpogostejše je šlo za srčno popuščanje (15,8 %), akutno ishemično bolezen srca (7,5 %), redkeje za hipertenzivno krizo (1,3 %), ventrikularno tahikardijo (1,1 %) in kardiogeni šok (0,6 %). Tveganje za sprejem v EIZ ali smrtni izid je bilo med bolniki s srčno-žilno boleznijo še enkrat večje kot pri ostalih bolnikih (16).

RSV OKUŽBA PRI BOLNIKI S IMUNSKO MOTNJO

RSV je pomemben povzročitelj okužb dihal pri bolnikih z imunskimi motnjami. O okužbi z RSV poročajo pri 2 do 50 % bolnikov z imunsko motnjo, pri čemer je pogostost okužbe odvisna od načina zbiranja podatkov, populacije in stopnje imunske oslabelosti. Zaradi okužbe z RSV so najbolj ogroženi bolniki po PKMC in bolniki po presaditvi pljuč ali srca in pljuč (8).

O okužbi z RSV poročajo pri 1 do 12 % odraslih bolnikov po PKMC, v 28 do 40 % okužba napreduje v okužbo spodnjih dihal (17), ki je povezana z veliko smrtnostjo. Smrtnost ob okužbi spodnjih dihal je v tej skupini bolnikov v preteklosti znašala 45 % (8), v novejši raziskavi pa je v primeru prezentacije z okužbo zgornjih dihal, ki je napredovala v verjetno ali dokazano okužbo spodnjih dihal, znašala 22 %, pri bolnikih, ki so prezentirali z verjetno ali dokazano okužbo spodnjih dihal, pa 33 % (18).

Prepoznani dejavniki tveganja za hujšo okužbo RSV in večjo smrtnost oseb po PKMC so navedeni v tabeli 2. Tveganje za slab izid je pomembno povezano z limfopenijo, vendar meja pomembne limfopenije za progres okužbe z RSV ni enotna ($0,3$ do $0,1 \times 10^9/L$). Pri obravnavi bolnikov z okužbo z RSV je pomembna hitra prepoznava okužbe, v kolikor je možno odlog kemoterapije in upoštevanje ukrepov za zmanjšanje prenosa okužbe (17).

Predvsem za odločitve o zdravljenju z ribavirinom se lahko uporablja točkovalec, kot je »Indeks točkovanja imunske oslabelosti za RSV« (angl. *Immunodeficiency Scoring Index-RSV scoring system, ISI-RSV*), s katerim prepoznamo najbolj ogrožene bolnike za hujši potek okužbe z RSV (19).

Tabela 2. Dejavniki tveganja za z RSV okužbo povezane zaplete in smrtnost pri bolnikih po PKMC (17).

NAPREDOVANJE V OKUŽBO SPODNJIH DIHAL	VEČJA SMRTNOST
– limfopenija < 0,2x10 ⁹ /L	– limfopenija < 0,2x10 ⁹ /L
– starost	– starost > 65 let
– alogena PKMC < 1 mesec	– alogena PKMC < 1 mesec
– neskladni/nesorodni darovalec	– obdobje pred vsaditvijo (»preengraftment period«)
– nevtropenija < 500/μL	– huda imunska oslabelost
– odsotnost zdravljenja z ribavirinom in IVIG	

Legenda: PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic, IVIG – intravenski imunoglobulini.

Dejavniki tveganja za okužbo spodnjih dihal so v skupini bolnikov po presaditvi čvrstih organov slabo definirani in poleg starosti pod dvema letoma zajemajo nedavno presaditev ali zavrnitev organa, presaditev pljuč in presaditev več organov. RSV pri bolnikih po presaditvi pljuč predstavlja 2,4 do 6,2 % izolatov respiratornih virusov iz zgornjih in spodnjih dihal. Okužbo spodnjih dihal, ki se kaže kot bronhitis, bronhiolitis ali pljučnica, in je pomemben vzrok smrtnosti v tej skupini bolnikov, pa opisujejo v 72 % primerov (20). Poleg tega je okužba z RSV pri prejemnikih pljuč pomemben dejavnik tveganja za razvoj kronične zavrnitve in disfunkcije presadka. Rezultati novejših raziskav kažejo, da je povečano tveganje za okužbo z RSV prisotno tudi pri bolnikih z rakavimi boleznimi na kemoterapiji in bolnikih s podaljšano imunosupresijo (19).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje okužb z RSV pri odraslih bolnikih je pri večini bolnikov simptomatsko, saj zaenkrat učinkovitega zdravila nimamo na voljo. Glede zdravljenja z nukleozidnim analogom ribavirinom ni na voljo dovolj podatkov o učinkovitosti, zato je uporaba večinoma omejena le na najbolj ogrožene skupine bolnikov, kot so bolniki s krvnim rakom, bolniki po PKMC in bolniki po presaditvi pljuč (19). V preteklosti se je v teh skupinah bolnikov večinoma uporabljal ribavirin v obliki aerosola, zadnje čase pa tudi peroralni ribavirin, ki je cenejši in preprostejši za uporabo, in se je, sicer le v opazovalnih raziskavah, izkazal za enako učinkovitega kot ribavirin v aerosolu (19, 21), čeprav v pljučnem tkivu dosega bistveno nižje koncentracije (22). Pri najbolj ogroženih bolnikih se ribavirin uporablja v kombinaciji z imunomodulatornim zdravljenjem (intravenski imunoglobulini; z RSV protitelesi obogateni intravenski imunoglobulini, ki jih danes ni več na voljo; redko palivizumab) (21, 23).

V lani objavljeni raziskavi Manothummetha s sod. so s sistematskim pregledom literature in z meta-analizo ene randomizirane in 14 opazovalnih kliničnih raziskav ugotavljali, kakšni so dandanašnji dokazi glede uporabe ribavirina za zdravljenje bolnikov s krvnim rakom in po PKMC ob RSV okužbi. Vključeno je bilo 1125 bolnikov. Zdravljenje z ribavirinom sicer ni bilo povezano z zmanjšano smrtnostjo zaradi kateregakoli vzroka ali z RSV povezano smrtnostjo, so pa v analizi podskupin pri bolnikih z okužbo spodnjih dihal, zdravljenih z ribavirinom, ugotavljali manjšo smrtnost. Poleg tega je bila uporaba ribavirina v obliki aerosola povezana z manjšim napredovanjem okužbe zgornjih dihal v okužbo spodnjih

dihal z RO [95 % IZ] 0,27 [0,09, 0,80], $I^2 = 71$ % (nizka zanesljivost dokazov). Avtorji so zaključili, da bi bil ribavirin lahko razumna možnost za zdravljenje RSV pri bolnikih s krvnim rakom/PKMC v odsotnosti drugih učinkovitih protivirusnih zdravil (24). V analizi 5 prospektivnih, 7 retrospektivnih raziskav in ene randomizirane s placebom kontrolirane raziskave (skupno vključenih 407 bolnikov po PKMC) so pri bolnikih, ki so prejeli ribavirin v obliki aerosola in imunomodulator (intravenski imunoglobulini, s protitelesi proti RSV obogateni imunoglobulini ali palivizumab) ugotavljali manjšo smrtnost (24 % vs. 50 %; $p < 0,001$), prav tako je bil manjši delež bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala iz okužbe zgornjih dihal v okužbo spodnjih dihal, vendar razlika ni bila statistično značilna (12 % vs. 25 %; $p = 0,13$) (23).

Podatkov o uspešnosti zdravljenja z ribavirinom pri prejemnikih pljuč in ostalih čvrstih organov je malo in ni enotnih priporočil glede zdravljenja tovrstnih okužb. V večini centrov zdravijo bolnike po presaditvi pljuč ali pljuč in srca z ribavirinom, tako v primeru okužbe zgornjih kot spodnjih dihal, pri bolnikih po presaditvi ostalih čvrstih organov pa z ribavirinom zdravijo predvsem bolnike z okužbo spodnjih dihal (21). Tako so v raziskavi med 11 presaditvenimi centri v ZDA bolnike po presaditvi pljuč v primeru RSV okužbe spodnjih dihal zdravili z ribavirinom v vseh 10 centrih, kjer so presajali pljuča, v treh centrih pa so zdravljenju dodali tudi imunoglobuline. Okužbo zgornjih dihal z RSV so z ribavirinom zdravili v 6/10 omenjenih centrov, IVIG niso aplicirali v nobenem izmed njih. Ribavirin so za okužbo spodnjih dihal aplicirali v 7 od 11 centrov, kjer pljuč niso presajali, IVIG so dodali le v enem centru, okužbe zgornjih dihal z RSV niso zdravili (25).

Zavedati se moramo, da je zdravljenje z ribavirinom v obliki aerosola zapleteno, ker ga je zaradi teratogenosti potrebno aplicirati v sobah s podtlakom, poleg tega je tudi bistveno dražje od peroralnega ribavirina, ki je sicer prav tako teratogen, lahko pa povzroča tudi hemolitično anemijo, levkopenijo in nevropsihiatrične simptome (20). V Sloveniji je trenutno z interventnim uvozom dostopen le peroralni ribavirin.

V razvoju so novejša zdravila za zdravljenje RSV okužbe, ki zajemajo zaviralce fuzije, nukleozidne analoge in ne-nukleozidne zaviralce polimeraze (8).

ZAKLJUČEK

Okužba z RSV za določene skupine odraslih bolnikov predstavlja pomemben zdravstveni problem. Zaenkrat učinkovitega zdravila še nimamo na voljo, večinoma je zdravljenje simptomatsko. Glede na to je tudi pri odraslih bolnikih, še posebej v skupinah bolnikov, ki so ogroženi za hujši potek RSV okužbe, pomembno predvsem preprečevanje okužbe, tako z novimi cepivi, v nekaterih najbolj ogroženih skupinah imunsko oslabilih bolnikov pa gotovo v prihodnosti prihaja v poštev tudi preprečevanje z uporabo monoklonskih protiteles.

Literatura

- Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17(2): e13100.
- Colosia AD, Yang J, Hillson E, Mauskopf J, Copley-Merriman C, Shinde V, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One* 2017; 10; 12(8): e0182321.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344(25): 1917–28.
- Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Sieling WD, Greendyke W, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Hospitalized Adults, 2017–2020. *Clin Infect Dis* 2022; 74(6): 1004–11.
- Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TC, Tse EC, Chan JY, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57(8): 1069–77.
- Ambrosch A, Lubner D, Klawonn F, Kabsch M. Focusing on severe infections with the respiratory syncytial virus (RSV) in adults: Risk factors, symptomatology and clinical course compared to influenza A/B and the original SARS-CoV-2 strain. *J Clin Virol* 2023; 161; 10.1016/j.jcv.2023.105399.
- Alfano F, Bigoni T, Caggiano FP, Papi A. Respiratory Syncytial Virus infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging* 2024; 41(6): 487–505.

8. Walsh EE, Englund JA. Respiratory Syncytial Virus. In: Mandell, Douglass, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019; p. 2093–103.
9. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(4): 253–9.
10. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler C, Ravanfar B, Rutter H, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2021; 57(4): 2002688.
11. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, Green K, Al-Den A, Hunter P, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 665.
12. Zhang Y, Wang Y, Zhao J, Xiong Z, Fan Y, Zhang W, et al. Severity and mortality of respiratory syncytial virus vs influenza A infection in hospitalized adults in China. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14(5): 483–90.
13. Stefanidis K, Konstantelou E, Yusuf GT, Oikonomou A, Tavernaraki K, Karakitsos D, Stylianos Loukides S, et al. Radiological, epidemiological and clinical patterns of pulmonary viral infections. *Eur J Radiol* 2021;136: 109548.
14. Sim YS, Lee JH, Lee EG, Choi JY, Lee CH, An TJ, et al. COPD Exacerbation-Related Pathogens and Previous COPD Treatment. *J Clin Med* 2022; 12(1): 111.
15. Mulpuru S, Andrew MK, Ye L, Hachette T, LeBlanc J, El-Sherif M, et al. Impact of respiratory viral infections on mortality and critical illness among hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Influenza Other Respir Viruses* 2022; 16(6): 1172–82.
16. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al. Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med* 2024; 184(6): 602–11.
17. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013; 56(2): 258–66.
18. Waghmare A, Xie H, Kimball L, Yi J, Özkök S, Leisenring W, Cheng GS, Englund JA, Watkins TR, Chien JW, Boeckh M. Supplemental Oxygen-Free Days in Hematopoietic Cell Transplant Recipients With Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis* 2017; 216(10): 1235–44.
19. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ* 2019; 366: 15021.
20. Bitterman R, Kumar D. Respiratory viruses in solid organ transplant recipients. *Viruses* 2021; 13: 2146.
21. Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): e13511.
22. Mueller SW, Kiser TH, Morrisette T, Zamora MR, Lyu DM, Kiser JJ. Ribavirin and cellular ribavirin-triphosphate concentrations in blood and bronchoalveolar lavage fluid in two lung transplant patients with respiratory syncytial virus. *Transpl Infect Dis* 2021 Feb;23(1): e13464.
23. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(10): 2755–63.
24. Manothummetha K, Mongkolkaew T, Tovchayathamrong P, Boonyawairoe R, Meejun T, Srisurapanont K, et al. Ribavirin treatment for respiratory syncytial virus infection in patients with haematologic malignancy and haematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(10): 1272–9.
25. Beaird OE, Freifeld A, Ison MG, Lawrence SJ, Theodoropoulos N, Clark NM, et al. Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative. *Transpl Infect Dis* 2016; 18(2): 210–5.

IMUNSKI ODZIV PROTI RSV IN MOŽNOSTI ZAŠČITE S CEPLJENJEM

IMMUNE RESPONSE AGAINST RSV AND VACCINE PROTECTION OPTIONS

Alojz Ihan

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška c. 4, 1000 Ljubljana
e-naslov: alojz.ihan@mf.uni-lj.si

POVZETEK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je pomemben povzročitelj bolezni dihal zlasti pri novorojenčkih z dejavniki tveganja, starejših in imunokompromitiranih. Kljub bremenu bolezni izdelava cepiva dolgo ni bila uspešna zaradi variabilnosti virusa in kratkotrajnega imunskega odziva na RSV. Prva cepiva proti RSV so vključevala s formalinom inaktivirane pripravke virusa, ki pa so nepričakovano povzročili težji potek RSV okužbe med kliničnimi preizkusi pri otrocih, ki pred tem niso bili okuženi z RSV. V zadnjih štirih desetletjih je bil dosežen pomemben napredek pri razvoju cepiva proti RSV, pri čemer so bile uporabljene različne cepilne platforme, vključno z živimi oslavljenimi sevi, vektorskimi cepivi, cepivi na osnovi virusnih proteinov in mRRK oz. DNK. V letu 2023 sta bili odobreni dve cepivi za odrasle, ki kot antigen vsebujeta virusno beljakovino F: Arexvy® (GlaxoSmithKline) in Abrysvo® (Pfizer). Slednje je registrirano tudi za cepljenje nosečnic z namenom pasivne zaščite novorojenčkov z materinimi protitelesi v prvih mesecih življenja, ki so najbolj kritični za okužbo dojenčkov. V letu 2024 je bilo registrirano tudi mRNK cepivo proti RSV.

Ključne besede: respiratorni sincicijski virus, cepivo, humoralna imunost, celična imunost, okužba dihal.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is an important cause of respiratory disease, especially in newborns with risk factors, the elderly and the immunocompromised. Despite the burden of the disease, the development of a vaccine was not successful for a long time due to the variability of the virus and the short-lived immune response to RSV. The first RSV vaccines included formalin-inactivated preparations of the virus, which unexpectedly caused a more severe course of RSV infection during clinical trials in previously RSV-naïve children. Important progress has been made in RSV vaccine development over the past four decades, using a variety of vaccine platforms, including live attenuated strains, vector-based vaccines, and viral protein and DNA-based vaccines. In 2023, two vaccines were approved for adults that contain the viral protein F as an antigen: Arexvy® (GlaxoSmithKline) and Abrysvo® (Pfizer). The latter is also registered for the vaccination of pregnant women with the aim of passively protecting newborns with maternal antibodies in the first months of life, which are the most critical for baby infection. In 2024, mRNA vaccine was also approved.

Key words: respiratory syncytial virus, vaccine, humoral immunity, cellular immunity, respiratory infection.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) so leta 1956 najprej odkrili pri prehlajenih laboratorijskih šimpanzih (Morris) in ga poimenovali »šimpanzji prehladni virus« (»chimpanzee coryza agent« - CCA). Kmalu so enak virus našli pri otrocih z vnetjem dihal, posledično so virus preimenovali v humani RSV (hRSV). Od tedaj velja ta virus za pomembnega povzročitelja bolezni dihal pri ljudeh vseh starosti, pri čemer so najbolj klinično pomembne okužbe spodnjih dihal pri dojenčkih in otrocih. Po prvotni okužbi z RSV, ki se običajno pojavi do starosti dveh let, se ne vzpostavi trajna imunost proti RSV, zato se okužbe ponavljajo vse življenje, pri čemer so najhujše okužbe pri majhnih otrocih, starostnikih ter pri imunokompromitiranih posameznikih. (1)

Kljub velikemu bremenu bolezni je nabor učinkovitih profilaktičnih in terapevtskih sredstev proti okužbi z RSV zelo omejen — monoklonsko protitelo (mAb) palivizumab in novejši nirsevimab sta registrirana samo za uporabo pri dojenčkih z visokim tveganjem, tudi ribavirin je namenjen pediatrični populaciji. Zaradi izrazitega neravnovesja med kliničnim bremenom okužbe z RSV in razpoložljivimi terapevtskimi ter profilaktičnimi možnostmi razvoj učinkovitega cepiva proti RSV ostaja pomembna zdravstvena potreba. (2)

RSV je RNK virus z ovojnico iz družine *pneumoviridae*. Klinični izolati RSV so razvrščeni v dve antigenski skupini (A in B), ki temeljita na detekciji proteinov F in G z monoklonskimi protitelesi. RSV nadalje delimo na več genotipov na podlagi genske raznolikosti v virusnem genomu. Vsak virusni delec vsebuje nesegmentirano, negativno enovijačno RNK, ki kodira 11 proteinov, od katerih je osem strukturnih in trije nestrukturni (NS1, NS2, M2-2). Virusna ovojnica vsebuje tri transmembranske glikoproteine (G, F, SH) ter matriksni (M) protein. V ovojnici je virusna RNK kapsidirana s transkripcijskim kompleksom, ki ga sestavljajo nukleokapsid (N), fosfoprotein (P), transkripcijski elongacijski faktor M2-1 in polimeraza L. (3)

Po okužbi nosne sluznice RSV se virusi pripnejo na celice ciliarnega epitelija zgornjih in spodnjih dihalnih poti, tam se virus razmnožuje približno teden dni. Zgodnji dogodki pri replikaciji RSV so: 1) pripenjanje virusa na tarčno celico; proces, ki ga večinoma posreduje pripenjalni (G) glikoprotein, in 2) zlivanje ovojnic ter penetracija virusa v gostiteljsko celico, kar zahteva fuzijski (F) protein, ki mu pomaga SH protein. Med virusnimi izolati so nekateri RSV-kodirani proteini, kot je F, zelo ohranjeni glede aminokislinskih zaporedij, medtem ko drugi, kot je G, kažejo obsežne antigenske razlike med in znotraj dveh glavnih antigenskih skupin.

Celice, okužene z RSV, postanejo zaobljene, se luščijo in se pomaknejo v manjše bronhiole spodnjih dihalnih poti. Ta mehanizem luščenja naj bi bil odgovoren tudi za širjenje virusa iz zgornjih v spodnje dihalne poti. Okužba povzroči generalizirano vnetje v pljučih, vključno z migracijo in infiltracijo vnetnih celic (monociti in limfociti T), nekrozo celične stene epitelija, edem in povečano proizvodnjo sluzi. (2)

IMUNSKI ODZIVI NA RSV: RAVNOVESJE MED ZAŠČITO IN PATOGENEZO BOLEZNI

Veliko raziskovalnih podatkov je že na voljo o imunogenosti posameznih proteinov RSV. Več proteinov, vključno z N, M2-1, NS1 in F, vsebuje epitope, ki inducirajo citotoksične T-limfocitne (CTL) odzive. Po drugi strani nekateri drugi proteini, vključno z G-proteinom, nimajo epitopov za uspešno prepoznavanje s citotoksičnimi limfociti T. Protitelesni odziv je še manj uspešen, nevtralizacijska protitelesa se razvijejo le proti proteinu F in G, kar omogoča prenos odpornosti proti RSV pri pasivnem prenosu. Številna nevtralizacijska monoklonska protitelesa, specifična za F-protein, imajo tudi zmožnost zaviranja virusne fuzije. Eno od takšnih monoklonskih protiteles je palivizumab, humanizirano anti-F nevtralizacijsko mo-

noklonsko protitelo, ki je registrirano za preprečevanje okužbe z RSV pri otrocih z visokim tveganjem. (4)

V okuženem gostitelju RSV stimulira širok spekter prirojenih in pridobljenih (adaptivnih) imunskih odzivov, vključno z izločanjem kemokinov in citokinov, humoralnimi in mukoznimi nevtralizacijskimi protitelesi ter limfociti T (CD4+, CD8+, tipa Th1 in Th2). Ti gostiteljski imunski odzivi so verjetno odgovorni za klinično raznolike manifestacije okužb z RSV, saj RSV sam po sebi povzroča omejeno poškodbo celic in sluznice. Na podlagi obsežnih testiranj na živalskih modelih in tudi človeških imunoloških študij se je pokazalo, da so fenotipske manifestacije in resnost bolezni predvsem odvisne od vrste in obsežnosti imunskih odzivov na okužbo.

V gostitelju imajo celični in humoralni odzivi različne vloge pri obvladovanju okužbe z RSV ter pri patogenezi bolezni. Študije s palivizumabom kažejo, da so protitelesa, specifična za RSV, zadostna za preprečevanje ali zmanjšanje resnosti okužbe, vendar niso zadostna za odstranitev primarne okužbe. Ko je okužba z RSV vzpostavljena, so za odpravo virusne replikacije potrebni T-celični imunski odzivi. V mišjih modelih pasivni prenos limfocitov T CD4+ in citotoksičnih limfocitov T (CD8+) odpravi RSV, pri čemer so slednji bolj učinkoviti. T-celični odzivi imajo tudi ključno vlogo pri pljučni patologiji med okužbo, pri čemer so opažene pomembne razlike med CD4+ celicami Th1 in Th2. Interferon- γ (IFN- γ) izločajoče CD4+ T-celice (Th1), z ali brez povezanega odziva CD8+ CTL, odstranijo virus z minimalno pljučno patologijo, medtem ko je odstranitev virusa s strani IL-4 izločajočih CD4+ celic (Th2) povezana z bolj izrazitimi pljučnimi spremembami, ki jih pogosto spremlja eozinofilni infiltrat. (5)

DEJAVNIKI, KI JIH JE TREBA UPOŠTEVATI PRI RAZVOJU CEPIVA PROTI RSV

Poznavanje replikacije RSV in patogeneze okužbe je odprlo več ključnih vprašanj, pomembnih za razvoj cepiv proti RSV. Imunski sistem dojenčkov, ki so prva ciljna skupina za preventivno cepljenje, je nezrel in razmeroma slabo učinkovit za odstranjevanje okužbe z RSV. Hkrati pa imunost, nastala po naravni okužbi z RSV, ostaja slabo zaščitna na dolgi rok, zato bi bila za učinkovito zaščito verjetno potrebna letna cepljenja; cilj takšnih cepljenj bi bil preprečiti hude okužbe spodnjih dihal. Uspešno cepivo proti RSV mora biti učinkovito tako proti podtipu A kot podtipu B; ta cilj otežuje genetska variabilnost genoma RSV, še posebej virusnega G-proteina, ter posttranslacijska glikozilacija F- in G-proteinov. (6)

Dodatna ovira pri razvoju cepiv proti RSV za dojenčke je tudi negativna zgodovinska izkušnja (pred skoraj 40 leti) pri preizkušanju cepiva proti RSV, ki je vključevalo s formalinom inaktiviran virus (FI-RSV) z aluminijevim hidroksidnim adjuvansom. Opaženo je bilo, da FI-RSV ni vzbudil nastanka nevtralizacijskih protiteles niti ni zaščitil cepljenih dojenčkov, pač pa je, nasprotno, nepričakovano privedel do poslabšanja bolezni pri okužbi z RSV v naslednji zimski sezoni. V eni izmed raziskav je bilo več kot 80 % prejemnikov cepiva FI-RSV hospitaliziranih v primerjavi s samo 5 % otrok, okuženih z RSV, ki niso bili cepljeni. Ta pojav »potenciranja bolezni«, pri katerem cepljenje paradokсно poslabša klinični potek kasnejše okužbe z RSV, je verjetno posledica s cepljenjem spremenjenega imunskega odziva gostitelja na RSV v smer Th2. Pomanjkanje zaščitne učinkovitosti FI-RSV pa je bila verjetno posledica formalinske denaturacije epitopov, ki bi vzbudili nastanek nevtralizacijskih protiteles. (4)

PRISTOPI K RAZVOJU CEPIV PROTI RSV

Med pomembnimi platformami za razvoj cepiv proti RSV so živi oslabljeni/genetsko modificirani virusi; prečiščeni pripravki na osnovi RSV proteinov; cepiva, ki temeljijo na vektorjih; mRNK in DNK cepiva.

Živi oslabljeni/genetsko modificirani virusi: Glavni cilj je ustvariti živo, nepatogeno cepivo, ki bi izzvalo širok zaščitni imunski odziv brez pomembne klinične bolezni. Takšne študije živih oslabljenih sevov RSV se navadno začnejo z izolacijo sevov RSV, ki se bolje razmnožujejo na nižjih temperaturah (< 37 °C - tj. pri temperaturah, podobnih tistim v zgornjih dihalnih poteh) kot pri 37 °C (tj. v spodnjih dihalnih poteh), s čimer se zmanjša tveganje okužbe spodnjih dihal.

Proteinska (očiščena) cepiva: Proteini F in G, pridobljeni iz RSV, in njihovi derivati, ki vsebujejo nevtralizirajoče epitope, so danes najpogostejša cepiva proti RSV v kliničnih preizkušanjih. Pri tem je mogoče uporabiti RSV F in G proteine, ki so bili izolirani iz z RSV okuženih celičnih kultur. Drug pristop je uporaba himernih proteinov F in F/G, proizvedenih v okuženih (z bakulovirusom) celicah insektov; virusne proteine lahko proizvajajo tudi gensko spremenjene celične linije sesalcev. Da bi se izognili morebitnim škodljivim posledicam cepljenja zaradi imunskega odziva Th2 po aplikaciji proteinskih cepiv, se poskusnim cepivom pogosto dodaja različne adjuvanse, ki imunost usmerjajo v Th1 odzivanje (napr. monofosforil lipid A (MPL), oligonukleotide CpG). Pomembno je tudi, da nastanejo po cepljenju protitelesa z veliko afiniteto, ki so bolj učinkovita za nevtralizacijo virusa in ne povzročajo neželenih učinkov. Ker agonisti TLR pospešujejo afinitetno dozorevanje protitelesa, je to še dodaten razlog za uporabo RLR-agonistov (monofosforil lipid A (MPL), oligonukleotide CpG) kot adjuvansov.

Vektorska cepiva proti RSV: Ustvarjenih je bilo več živih virusnih vektorjev za izražanje proteinov, kodiranih z RSV. Takšni vektorji so virusi vakcinije (sev MVA), zasnovani tako, da izražajo RSV F in G, adenovirusi, gensko spremenjeni virusi parainfluence.

mRNK cepiva: V kliničnih študijah so tudi mRNK cepiva za odrasle, ki kažejo učinkovito zmanjšanje tveganja bolezni spodnjih dihal zaradi RSV. (7)

DNK cepiva: Cepljenje živali z DNK plazmidov, ki kodirajo RSV F ali G proteine, je pokazalo, da je dajanje DNA imunogeno in vsaj deloma zaščitno. Aplikacija cepiva poteka po različnih poteh, vključno z intramuskularno ali intradermalno »gensko pištolo« z mikrodenci oz. intranazalnim pristopom.

AKTUALNA REGISTRIRANA CEPIVA PROTI RSV

V letu 2023 sta bili v ZDA in UE odobreni dve cepivi za starejše: Arexvy® in Abrysvo®. V letu 2024 je bilo v ZDA in EU odobreno tudi mRNK cepivo proti RSV (mResvia®).

Arexvy® (GlaxoSmithKline): To je cepivo, ki temelji na prefuzijskem F-proteinu (RSVPreF3 OA) in je odobreno za osebe, starejše od 60 let. Klinična preskušanja so pokazala, da cepivo učinkovito zmanjšuje tveganje za težji potek bolezni.

Abrysvo® (Pfizer): Tudi to cepivo vsebuje prefuzijski F-protein RSV (RSVpreF) in je namenjeno starejšim od 60 let. Učinkovitost cepiva je bila visoka pri preprečevanju hospitalizacij in hudih zapletov zaradi RSV. To cepivo je bilo registrirano tudi za nosečnice, ki se cepijo z namenom, da zaščitijo novorojenca, saj se protitelesa, ki jih proizvede mati, prenesejo na plod in ga ščitijo v prvih mesecih življenja, ko je otrok najbolj ranljiv za hud potek okužbe z RSV.

mResvia® (Moderna) je mRNK cepivo za zaščito pred boleznimi spodnjih dihalnih poti (pljučnimi boleznimi, kot sta bronhitis ali pljučnica), ki jih povzroča respiratorni sincicijski virus (RSV) pri odraslih, starih 60 let ali več. Cepivo mResvia® vsebuje mRNA z navodili za proizvodnjo virusnega proteina F (8).

PASIVNA IMUNIZACIJA ZA NOVOROJENČKE IN MAJHNE OTROKE

Palivizumab (Synagis®): Gre za humanizirano anti-F nevtralizacijsko monoklonsko protitelo, ki se uporablja pri dojenčkih z visokim tveganjem za okužbo z RSV, kot so nedonošenčki in dojenčki s prirojenimi srčnimi napakami. Tudi Nirsevimab (Beyfortus®, AstraZeneca/Sanofi) je humanizirano anti-F nevtralizacijsko monoklonsko protitelo, ki ima modificiran Fc del in zato daljšo razpolovno dobo ter s tem nudi dolgotrajnejšo zaščito proti RSV. (9)

ZAKLJUČEK

Izdelava cepiva proti RSV se je zaradi posebnih lastnosti virusa in imunskega odziva proti virusu pokazala kot zelo zahteven cilj. Po mnogo razmeroma neuspešnih poskusih pa je v zadnjih letih uspelo izdelati in registrirati tri cepiva, ki obetajo novo obdobje preventive proti okužbi, ki je zlasti pomembna za najmlajše in starostnike.

Literatura

1. Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages. Clin Chest Med 2017;38:29-36.
2. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, et al. Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2020;222:Suppl 7:S577-S583.
3. Murata Y. Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development. Clin Lab Med. 2009; 29:725-739
4. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. N Engl J Med. 2023;388:595-608.
5. Ison MG, Papi A, Athan E, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. Clin Infect Dis. 2024;22
6. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. N Engl J Med. 2023;388:1451-1464.
7. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. Efficacy and safety of an mRNA-Based RSV PreF vaccine in older adults. N Engl J Med. 2023;389:2233-2244.
8. Anastassopoulou C, Ferous S, Medić S, Siafakas N, Boufidou F, Gioula G, Tsakris A. Vaccines for the Elderly and Vaccination Programs in Europe and the United States. Vaccines (Basel). 2024;22(6):566.
9. DeVold T, Rivard KR. RSV immunization in adults and children: A practical guide for clinicians. Cleve Clin J Med. 2024;91(9 suppl 1):S11-S18.

FARMAKOLOŠKO PREPREČEVANJE OKUŽB Z RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM (RSV) V SLOVENIJI DOSLEJ

PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) INFECTIONS IN SLOVENIA TO DATE

Helena Mole, dr. med., spec. pediatrije, spec. neonatologije¹
Dr. Lilijana Kornhauser Cerar, dr. med., spec. pediatrije, spec. neonatologije²

¹ Pediatrija Mole d.o.o., Sivkina ulica 15, 1360 Vrhnika

² Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 11, 1525 Ljubljana
e-naslova: molehelena@gmail.com, lilijana.kornhauser@kclj.si

IZVLEČEK

Z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) se več kot 90 % otrok okuži pred 2. letom starosti, okužbe z njim se ponavljajo vse življenje, večinoma v obliki blage prehladne bolezni. Pri otrocih s povečanim tveganjem (nedonošenčki, otroci s kronično pljučno boleznijo ali s hemodinamsko pomembno srčno napako) lahko okužba privede do življenje ogrožajočih dihalnih premorov ali bolezni spodnjih dihal (bronhiolitisa, pljučnice), ki jima sledi dolgotrajno, ponavljajoče se piskanje. Ker učinkovitega usmerjenega zdravljenja za bronhiolitisa ni, je ključno preprečevanje okužbe, tako s higienskimi ukrepi, izogibanjem stika z virusi kot tudi s pasivno zaščito z monoklonskimi protitelesi proti RSV (palivizumab) in cepljenjem.

Slovenske smernice za imunoprofilakso okužb z RSV s palivizumabom pri otrocih z visokim tveganjem so bile prvič objavljene leta 2002. Leta 2005 je bila zaščita otrok z večjim tveganjem za hud potek RSV s palivizumabom vključena v državni Program cepljenj in imunoprofilakse. Po smernicah, ki so bile dopolnjene v letih 2006, 2009, 2014 in 2023, so bili v sezoni 2023/24 do zaščite upravičeni nedonošenčki, rojeni pred 29. tednom nosečnosti, ki so bili ob pričetku sezone RSV stari do 12 mesecev; nedonošenčki, rojeni med 29. in 32. tednom gestacije, ki so bili ob pričetku sezone mlajši od 6 mesecev; otroci do starosti enega leta z bronhopulmonalno displazijo, ki so v zadnjih 6 mesecih pred pričetkom sezone RSV potrebovali zdravljenje, ter otroci s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako do operativne poprave napake oziroma najdlje do starosti 2 let. Zagotavljanje zdravila, oblikovanje seznama prejemnikov ter spremljanje učinkovitosti in morebitnih sopojavov je v Sloveniji centralizirano, medtem ko so dajanje palivizumaba po letu 2006 prevzeli pediatri na primarni ravni.

Primerjava slovenskih smernic s tistimi iz drugih evropskih držav pokaže, da je pri nas zaščita s palivizumabom omejena na bolj nezrele nedonošenčke (manj kot 32 tednov, pri ostalih je mejna gestacijska starost 35 tednov), prav tako zaščite niso deležni otroci z drugimi znanimi dejavniki tveganja za hud potek RSV okužbe (npr. trisomija 21, prirojene okvare imunosti, cistična fibroza, težje živčnomišične bolezni), medtem ko je dostopnost do palivizumaba v skupinah otrok z bronhopulmonalno displazijo in hemodinamsko pomembno prirojeno srčno boleznijo primerljiva.

Ključne besede: okužba dihal, bronhiolitis, RSV, palivizumab, nedonošenček, bronhopulmonalna displazija.

ABSTRACT

Infection with respiratory syncytial virus (RSV) affects more than 90 % of children before the age of 2 years and lifelong repeated infections are common; in most cases the infection is mild. However, in young children with certain risk factors (such as preterm birth, chronic lung disease or congenital heart disease), infection may lead to apnea or to life-threatening lower respiratory tract disease and is associated with long-term recurrent wheeze. There is no effective treatment for bronchiolitis, therefore prevention of infection is crucial, either with proper hygiene, avoiding exposure to virus or by passive protection with humanized monoclonal antibodies against RSV (palivizumab).

In 2002, first Slovene guidelines for RSV immunoprophylaxis with palivizumab in selected high-risk children were published; they were updated four times (2006, 2009, 2014, 2023). In 2005, palivizumab for high-risk groups has been included in the National Immunization Programme. Enrollment criteria for the season 2023/24 included: infants with gestational age less than 29 weeks and younger than 12 months at the beginning of the RSV season; infants with gestational age 29-32 weeks, younger than 6 months at the beginning of the RSV season; active bronchopulmonary dysplasia and age less than 12 months or haemodynamically significant congenital heart disease until surgically repaired or until aged less than 2 years. Although distribution of palivizumab, enrollment of children and follow-up remains centralized in Slovenia, since 2006 administration of the drug has been carried out by primary level pediatricians.

A comparison of the Slovenian guidelines with those from other European countries shows that in Slovenia palivizumab administration is limited to more immature premature babies (less than 32 weeks, in most other countries the limit in gestational age is 35 weeks), children with other known risk factors for a severe course of RSV infection (e.g. trisomy 21, severe congenital immune deficiencies, cystic fibrosis, severe neuromuscular diseases) are also not protected. On the other hand, the availability of palivizumab in groups of children with bronchopulmonary dysplasia and hemodynamically significant congenital heart disease is comparable.

Key words: respiratory tract infection, bronchiolitis, RSV, palivizumab, preterm infant, bronchopulmonary dysplasia.

UVOD

Z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) se več kot 90 % otrok okuži pred 2. letom starosti, okužbe z njim se ponavljajo vse življenje, večinoma v obliki blage prehladne bolezni. Pri otrocih s povečanim tveganjem, med katere sodijo predvsem nedonošenčki, otroci s kronično pljučno boleznijo ali s hemodinamsko pomembno srčno napako, lahko okužba privede do življenje ogrožajočih dihalnih premorov ali bolezni spodnjih dihal (bronhiolitisa, pljučnice), ki ji sledi dolgotrajno, ponavljajoče se piskanje.

Ker učinkovitega zdravljenja okužbe z RSV ni, je toliko bolj pomembno preprečevanje okužb, predvsem z enostavnimi in poceni higienskimi ukrepi. Zdravstveno osebje, starši in vsi, ki pridejo v stik z bolnikom z RSV, si morajo pravilno in pogosto umivati in razkuževati roke, priporočena je uporaba zaščitne maske in v bolnišničnem okolju tudi zaščita za oči za zdravstveno osebje, ki neguje bolnike z okužbo z RSV. V bolnišničnem okolju je nujna osamitev ali združevanje (kohortni sistem) obolelih ob doslednem upoštevanju pravil preprečevanja širjenja bolnišničnih okužb. V domačem okolju dojenčka ščiti dojenje, prepoved kajenja in zmanjšanje možnosti okužbe z virusom od sorojencev, ki naj v času epidemij ne bi obiskovali vrtca (1).

FARMAKOLOŠKO PREPREČEVANJE HUDE RSV OKUŽBE – RAZVOJ V PRETEKLOSTI

V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so v zaščiti pred težko okužbo veliko obetala poliklonalna intravenska protitelesa proti RSV (RSV-IVIG, RespiGam®), ki so bila pridobljena iz krvi ljudi z visoko ravnijsko specifičnih RSV nevtralizirajočih protiteles. Bolniki z visokim tveganjem za hud potek okužbe so jih dobivali v času sezone enkrat mesečno v obliki 4-urne intravenske infuzije v odmerku 750 mg/kg. V dveh velikih multicentričnih raziskavah (2, 3) so raziskovalci pri prejemnikih v primerjavi s kontrolno skupino dokazali statistično pomembno znižanje stopnje in trajanja hospitalizacije ter potrebe po sprejemu na enoto za intenzivno terapijo oz. manjšo potrebo po mehanski podpori dihanju. Zaradi sopojavov, ki so vključevali preobremenitev s tekočino, vročinske reakcije, nižjo vrednost zasičenosti krvi s kisikom ter zaradi povečane smrtnosti v skupini otrok s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako, so dajanje RSV-IVIG opustili.

Leta 1998 je bilo za preprečevanje RSV okužb pri posebnih skupinah bolnikov s strani Ameriške agencije za zdravila (FDA) odobreno zdravilo palivizumab, ki je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno s pomočjo DNK-tehnologije v mielomskih celicah miši. Gre za nevtralizirajoče IgG1 protitelo, ki preko vezave z beljakovino F na površini RSV prepreči zlitje virusa z epitelno celico gostitelja. V intramuskularnem odmerku 15 mg/kg enkrat mesečno je zdravilo petdesetkrat bolj učinkovito kot njegov predhodnik RSV-IVIG (4). Na tržišču je obliki vial (Synagis®), ki vsebujejo 50 mg (0,6 mL) ali 100 mg (1 mL) palivizumaba. Zaščito se lahko kombinira z drugimi cepljenji, saj palivizumab ne vpliva na imunski odziv nanje. V slovtvu so opisane redke preobčutljivostne reakcije: ocena tveganja za anafilaksijo je manj kot 1 na 100.000 primerov (5). Rezultati raziskave IMPact-RSV Trial so pri 1502 otrocih s povečanim tveganjem (nedonošenčki, rojeni pred 35. tednom nosečnosti, stari manj kot 6 mesecev in otroci z bronhopulmonalno displazijo (BPD) do starosti 2 let) dokazali učinkovitost palivizumaba v zagotavljanju pasivne zaščite proti RSV, ki se je kazala z zmanjšanjem stopnje hospitalizacije, z za več kot polovico manjšo potrebo po sprejemu na intenzivno enoto, s krajšim bolnišničnim zdravljenjem ter z manj dnevi z dodatkom kisika v vdihanem zraku v primerjavi z otroki v kontrolni skupini, ki so dobivali placebo (fiziološko raztopino) (6). Palivizumab je bil v dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi skupine Feltesa s sodelavci preverjen tudi pri otrocih s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako, ki so bili mlajši kot 24 mesecev (7). V času štirih sezon RSV okužb so v populaciji 1287 otrok ugotovili statistično pomembno manjšo potrebo po sprejemu v bolnišnico ter za 56 % krajšo hospitalizacijo, medtem ko med skupinama ni bilo razlik v smrtnosti, potrebi po intenzivnem zdravljenju in mehanski ventilaciji. Nekateri avtorji raziskav so nakazovali, da bi preprečevanje RSV okužbe spodnjih dihal s palivizumabom lahko zmanjšalo tveganje za dolgotrajno, ponavljajoče se piskanje tudi pri otrocih brez kronične pljučne bolezni (8).

Ker je palivizumab zelo drago biološko zdravilo (povprečna cena zaščite 3-kilogramskega dojenčka je več kot 2000 evrov na sezono), njegova cena pogosto presega pričakovani prihranek zaradi manjše stopnje ali krajšega časa hospitalizacije ob okužbi z RSV. Zato so bile po svetu narejene številne stroškovne analize, tako v posameznih državah kot za določene skupine bolnikov s povečanim tveganjem. Presoja njihovih izsledkov je s strani "uporabnika" težavna (9), saj se stroški tako za vse prejemnike, kot za posamezne podskupine močno razlikujejo – cena za QALY (Quality Adjusted Life Year – pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja) za najbolj stroškovno učinkovito podskupino iz raziskave Wang (30.000 angleških funtov) (10) je težko primerjati z tisto iz raziskave Resch (9.754 EUR za otroke s prirojeno srčno napako, 21.672 EUR za otroke z BPD in 14.439 EUR za nedonošenčke z gestacijsko starostjo 35 tednov ali manj) (11).

Stroškovno upravičenost so potrdile tudi novejšje raziskave, ki so pri sicer zdravih nedonošenčkih z gestacijsko starostjo 29–35 tednov dokazale učinkovitost palivizumaba ne le v preprečevanju hude RSV bolezni, ki zahteva bolnišnično zdravljenje, temveč tudi v zmanjšanju potrebe po obisku zdravnika ali urgentnega centra (tim. MARI, angl. *medically attended RSV infection*) (12).

V zadnjih desetletjih so bile preskušane tudi druge oblike monoklonskih protiteles, ki so imele v primerjavi s palivizumabom drugačno aminokislinsko zaporedje, kar jim je dalo boljšo sposobnost vezave z virusom, večjo aktivnost v nevtralizaciji virusa ter daljši razpolovni čas. Med njimi je bil tudi motavizumab (Numax®), ki pa kljub dokazani učinkovitosti v preprečevanju okužbe tako v zgornjih kot v spodnjih dihalih zaradi s palivizumabom primerljive učinkovitosti ter višje pojavnosti kožnih reakcij po injekciji ni dobil odobritve ameriške Agencije za zdravila (FDA) za širšo klinično uporabo (13).

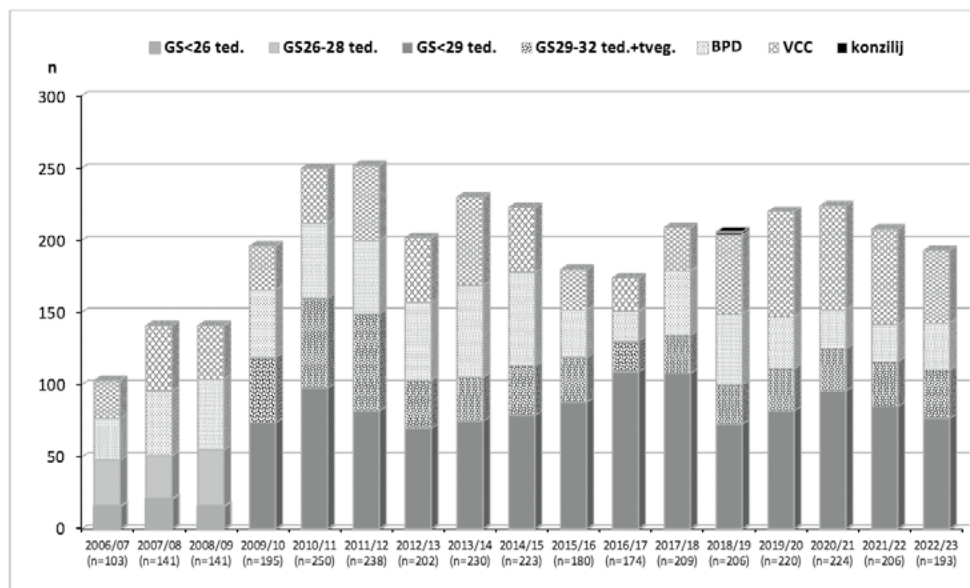
IMUNOPROFILAKSA OKUŽB Z RSV S PALIVIZUMABOM V SLOVENIJI

Prva uporaba palivizumaba v imunoprofilaksi okužb z RSV v Sloveniji je bila zabeležena leta 2000, ko je zdravilo prejelo 10 otrok z največjim tveganjem za hud potek okužbe (samo otroci z BPD, ki so bili v začetku sezone mlajši kot 6 mesecev) (14). V tej majhni skupini nismo ugotovili nobenih sopojavov zdravila; nobeden ni zbolel s težjo RSV okužbo. V naslednjih sezonah je bil palivizumab uporabljan le v Mariboru, stroške zaščite je krila bolnišnica. Leta 2001 je bila oblikovana posvetovalna skupina, ki je po švedskem vzoru oblikovala slovenska priporočila za imunoprofilakso okužb z RSV s palivizumabom; v skupini je sodelovalo 6 specialistov s področja neonatologije, pediatrične pulmologije, intenzivnega zdravljenja otrok ter infektologije. Priporočila so bila oktobra 2002 objavljena v reviji Zdravniški vestnik (15); zaščita je bila svetovana za nedonošenčke, rojene z gestacijsko starostjo manj kot 26 tednov in starostjo manj kot 6 mesecev v začetku sezone RSV okužb ter za otroke z aktivno kronično pljučno boleznijo - BPD, mlajše od 24 mesecev; merilo za BPD je bila potreba po dodatnem kisiku za vzdrževanje saturacije 85–92 % v postmenstrualni starosti 36 tednov. V tretjo skupino so bili uvrščeni nedonošenčki z gestacijsko starostjo 26–28 tednov, mlajši od 6 mesecev, ki so imeli dejavnike tveganja za težji potek bolezni. Za uvrstitev otroka v to skupino je bilo potrebno soglasje treh specialistov. Šele leta 2005 je merila obravnaval Zdravstveni svet pri Ministrstvu za zdravje in priporočil, da se za otroke s povečanim tveganjem za hud potek okužbe z RSV imunoprofilakso s palivizumabom vključi v državni program cepljenj in imunoprofilakse in da stroške zanj krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Tako kot za ostala cepiva in zaščito pred nalezljivimi boleznimi je bil za nabavo in oskrbo izvajalcev s palivizumabom zadolžen Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ).

Med novembrom 2005 in aprilom 2024 je bilo v Sloveniji do zaščite s palivizumabom upravičenih 3579 otrok, zdravilo pa je dejansko v Sloveniji dobilo 3500 otrok (najpomembnejši razlog za neizvedbo je bilo odklonilno mnenje staršev do "cepljenj" ter odselitev izven Slovenije); vključevanje po posameznih sezonah prikazuje Slika 1.

V prvi sezoni (2005/2006) je bilo v zaščito vključenih le 49 otrok (večina nedonošenčkov z gestacijsko starostjo manj kot 26 tednov in mlajših kot 6 mesecev v začetku sezone). Zaradi pomanjkanja palivizumaba (zdravilo je potrebno za prihajajočo jesensko sezono naročiti najkasneje v maju) 16 otrok iz skupine z gestacijsko starostjo 26–28 tednov z dejavniki tveganja kljub izpolnjevanju meril zaščite ni dobilo. Dajanje palivizumaba je bilo povsem centralizirano (Ljubljana, Maribor). V sezoni 2006/2007 so bile smernice prvič posodobljene z vključitvijo otrok s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako, v začetku sezone starih manj kot 24 mesecev; vseh prejemnikov je bilo 103, najpomembnejše merilo za vključitev

Slika 1. Prejemniki palivizumaba v Sloveniji med leti 2006 in 2023 (n=3335, 17 sezon) glede na izpolnjevanje merila za zaščito.



Legenda: n – število otrok, GS – gestacijska starost v tednih; BPD – bronhopulmonalna displazija; VCC – prirojena srčna napaka.

Opomba: zaradi omejenega števila vključenih (n = 49) prva sezona (2005/06) ni vključena v prikaz; za zadnjo sezono (2023/24, na seznamu 195 otrok) analiza po skupinah še ni zaključena.

so bile kronične bolezni (pri 28 % BPD, pri 25 % hemodinamsko pomembna prirojena srčna napaka). Pri polovici prejemnikov sta bila prvi in zadnji odmerek dana centralizirano (v UKC Ljubljana ali Maribor), dajanje preostalih 3 odmerkov so prevzeli pediatri na primarni ravni. Presenetila nas je slaba odzivnost v skupini otrok s prirojeno srčno napako, v kateri skoraj četrtina otrok ni prejela vseh petih odmerkov. Sezono 2007/2008 smo pričeli z dodatnimi člani v Posvetovalni skupini za imunoprofilakso okužb z RSV (pediater infektolog, pediater kardiolog, pediatri primarne ravni, epidemiologi NIJZ in Nacionalnih laboratorijev za zdravje, okolje in hrano - NLZOH, mikrobiolog), ki je pripravila tudi zloženke o nevarnostih RSV in načinih preprečevanja okužb z njim. Zloženke so že v porodnišnici prejeli starši vseh novorojenčkov, na voljo so bile tudi v pediatričnih posvetovalnicah in na otroških oddelkih bolnišnic. Glede na epidemiološke analize desetletnega povprečja pojavnosti RSV je bil za čas pričetka zaščite izbran 4. teden v novembru (16). Zaradi opozoril o pre nizki ravni protiteles za učinkovito zaščito po 1. odmerku je bil skrajšan interval med 1. in 2. odmerkom (s 4 na 3 tedne). V tej in naslednji sezoni je palivizumab prejelo po 141 otrok; prevladovali so kronični bolniki, katerim je bilo zaradi večje teže dano več kot tri četrtine letne porabe zdravila. Leta 2009 so bila po strokovni obrazložitvi ter analizi predvidenih stroškov na Razširjenem republiškem strokovnem kolegiju za pediatrijo in Zdravstvenem svetu pri Ministrstvu za zdravje odobrena nova razširjena priporočila. Spremenjena merila, povečanje števila rojstev in s tem števila nedonošenčkov, pa tudi lažja dostopnost do palivizumaba so botrovali (pre)velikemu porastu prejemnikov v naslednjih sezonah, ko je bilo na seznam za zaščito vključenih celo 252 otrok (2011/2012). V zadnjih sezonah je bilo na seznamu upravičencev vsako leto manj kot 200 otrok, kar pripisujemo manjšemu številku rojenih, strogemu nadzoru nad izpolnjevanjem meril, znižanju starostne omejitve v skupini otrok z BPD s 24 na 12 mesecev (od leta

2015) ter hitrejši operativni popravi prirojenih srčnih napak (že v 1. leti starosti). Število porabljenih odmerkov je še dodatno znižal zaključek imunoprofilakse s koncem aprila, ko je pričakovano zmanjšanje intenzitete kroženja RSV v Sloveniji; zato otroci, ki se rodijo v sezoni okužb RSV po 1. januarju, ne dobijo vseh predvidenih odmerkov.

Pandemija SARS-CoV-2 je močno vplivala na pojavnost RSV, ni pa spremenila meril za zaščito s palivizumabom. Glede na zgodnejšo pojavnost RSV je bila zaščita v sezoni 2021/22 pričeta že v začetku oktobra, zaradi daljše sezone okužb je bil dodan še 6. odmerek.

V osemnajstih sezonah uporabe palivizumaba za preprečevanje hudih okužb z RSV smo od sopojavov beležili predvsem lokalne spremembe na mestu dajanja zdravila (rdečina, otekline), ki so bile zabeležene v manj kot 5 %. Pogostnost okužb dihal je bila v skupini prejemnikov primerljiva s pojavnostjo v splošni populaciji otrok te starosti. Ker palivizumab ne prepreči okužbe zgornjih dihal z RSV, so bili občasno prijavljeni pozitivni izvidi testov na RSV iz brisov zgornjih dihal pri otrocih, ki so prejeli palivizumab, pričakovani. Čeprav so nekateri otroci zaradi dihalne odpovedi ob okužbi spodnjih dihal potrebovali zdravljenje s kisikom ali celo podporo z mehansko ventilacijo, pa so bili pri njih iz kužnin spodnjih dihal dokazani predvsem drugi virusi (bokavirusi, humani metapneumovirusi, pogosto v kombinaciji z rinovirusi).

Pred vsako sezono so merila objavljena v Uradnem listu (Program cepljenja in zaščite z zdravili), dostopna so tudi na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje - NIJZ, 17).

V sezoni 2024/2025 bodo do imunoprofilakse okužb z RSV s palivizumabom v breme obveznega zavarovanja v Sloveniji upravičeni:

1. vsi otroci, rojeni pred 29. tednom nosečnosti (do vključno 28 6/7 tedna), ki so ob pričetku sezone RSV stari do 12 mesecev (rojeni po 1. 10. 2023);
2. otroci, rojeni med 29. in 32. tednom gestacije (29 0/7 do 31 6/7 tedna), ki so v pričetku sezone RSV stari do 6 mesecev (rojeni po 1. 4. 2024);
3. otroci z BPD, ki so v zadnjih 6 mesecih pred pričetkom sezone RSV potrebovali dodatni kisik in so kronološko stari do 12 mesecev (izjemoma do 24 mesecev, če po 1. letu še potrebujejo dihalno podporo ali dodatek kisika);
4. otroci s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako do kronološke starosti 24 mesecev, ki imajo simptome in znake pljučne hipertenzije, kongestivnega srčnega popuščanja, ne pridobivajo teže, se utrujajo pri hranjenju, imajo ponavljajoče se okužbe dihal, nizko nasičenost krvi s kisikom, kažejo zaostanek pri doseganju razvojnih mejnikov; do palivizumaba so upravičeni tudi tisti, pri katerih se v naravnem poteku bolezni te simptome pričakuje; za uvrstitev na seznam je potrebno pisno priporočilo specialista pediatra - kardiologa. Po popolni kirurški popravi srčne napake so upravičeni še do največ 2 odmerkov (presoja kardiologa). V času sezone se bolniki z novoodkrita srčno napako uvrščajo v seznam naknadno, palivizumab prejema do popolne poprave srčne napake ali do konca sezone.

Primarni pediatri so izvajanje zaščite pri otrocih, ki izpolnjujejo kriterije za prejemanje le-te, vključili v sicer zgoščen program preventivnih pregledov otrok z večjim tveganjem ter ostalega rednega in dodatnega programa imunoprofilakse. Zaradi utečenega sistema pediatri poskrbijo za varno in racionalno izvajanje zaščite, odzivnost staršev ostaja odlična.

Merila za kritje stroškov preprečevanja težkih RSV okužb s palivizumabom v nekaterih evropskih državah so prikazana v Tabeli 1.

Tabela 1. Merila za kritje stroškov zaščite s palivizumabom v breme države (vir: osebna poizvedba - vprašalnik).

DRŽAVA	MERILA ZA KRITJE STROŠKOV ZAŠČITE S PALIVIZUMABOM S STRANI DRŽAVE					
	GS < 29 t.	GS 29-32 t.	GS 33-35 t.	BPD	VCC	druge skupine s tveganjem*
Avstrija	da	da	da	da	da	da
Belgija	da	da	da	da	da	da
Bosna	da	da	da	da	da	da
Češka	da	da	da	da	da	ne
Hrvaška	da	da	da	da	da	da
Danska	vse skupine, a samo v bolnišnicah, strošek krije bolnišnični sistem					
Estonija	država ne krije stroškov zaščite					
Finska	država ne krije stroškov zaščite					
Francija	da	da	da	da	da	ne
Grčija	da	da	da	da	da	ne
Nemčija	da	da	da	da	da	ne
Madžarska	da	da	ne	da	da	ne
Irska	da	da < 31 t.	ne	da	da	ne
Italija	da	da	da	da	da	ne
Nizozemska	da	da	ne	da	da	da
Norveška	palivizumab ni vključen v državni program					
Poljska	da	da	da	da	da	ne
Portugalska	da	ne	ne	da	da	ne
Slovenija	da	da	ne	da	da	ne/konzilij
Srbija	da	da	da	da	da	da
Švedska	da	da	da	da	da	ne
Španija	da	da	da	da	da	ne
Švica	da	da	da	da	da	ne
V. Britanija	da	da	da	da	da	da

Legenda: GS – gestacijska starost, BPD – bronhopulmonalna displazija, VCC – prirojena srčna napaka.

* cistična fibroza, težje živčno-mišične bolezni (npr. spinalna mišična atrofija), prirojene ali pridobljene težje okvare imunosti, maligne bolezni, kromosomopatije (zlasti trisomija 21)

Razlike med posameznimi državami so delno tudi zato, ker okužbe s tem virusom niso povsod enako pomemben epidemiološki problem in ker je verjetno količina za zaščito namenjenih sredstev v posameznih državah (tudi Sloveniji) omejena. Slovenske smernice so primerljive s tistimi v bolj restriktivnih državah (npr. Irska, Portugalska, Nizozemska, Madžarska) in so bistveno bolj omejevalne kot v sosednjih državah (Avstrija, Italija, Hrvaška, Bosna, Srbija, Češka) (18). Dodatna težava v primerjanju z drugimi je predvidevanje, da mnenja avtorjev člankov iz posameznih držav niso vedno skladna z "državnimi" priporočili, še manj pa s pokrivanjem stroškov imunoprofilakse iz sredstev zdravstvenega zavarovanja in dejanskim izvajanjem zaščite. Za razliko od drugih držav Evropske unije, pa tudi ZDA (19), se v Sloveniji lahko pohvalimo z zelo veliko učinkovitostjo: vsaj 95 % na seznam prejemnikov uvrščenih otrok zdravilo tudi dobi, kar je predvsem zasluga zavzetosti slovenskih pediatrov na primarni ravni, ki so izvajalci imunoprofilakse.

ZAKLJUČEK

Ker učinkovitega usmerjenega zdravljenja za hudo RSV okužbo ni, je ključno preprečevanje okužbe, tako s higienskimi ukrepi, izogibanjem stika z virusi kot tudi s pasivno zaščito z

monoklonskimi protitelesi proti RSV (palivizumab) in cepljenjem. Slovenske smernice za imunoprofilakso okužb z RSV s palivizumabom so vključene v Program cepljenj in imunoprofilakse, v katerem so določene skupine otrok z visokim tveganjem, za katere stroške zaščite krije ZZS. V sezoni 2024/25 bodo do zaščite upravičeni nedonošenčki, rojeni pred 29. tednom nosečnosti, ki so ob pričetku sezone RSV stari do 12 mesecev; nedonošenčki, rojeni med 29. in 32. tednom gestacije, ki so ob pričetku sezone RSV mlajši od 6 mesecev; otroci do starosti enega leta z bronhopulmonalno displazijo (če so v zadnjih 6 mesecih pred pričetkom sezone RSV potrebovali zdravljenje) ter otroci s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako do operativne poprave napake oziroma najdlje do starosti 2 let. Zagotavljanje zdravila, oblikovanje seznama prejemnikov ter spremljanje učinkovitosti in morebitnih sopojavov je v Sloveniji centralizirano, medtem ko so dajanje palivizumaba po letu 2006 prevzeli pediatri na primarni ravni.

V prihodnosti si največjo dobrobit v preprečevanju hudih okužb z RSV pri dojenčkih obe-tamo od cepljenja nosečnic ter novih monoklonskih protiteles z daljšo razpolovno dobo (nirsevimab, clesrovimab), pri katerih bo za učinkovito zaščito dovolj en sam odmerek v sezoni okužb.

Literatura

1. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practise in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3: 63–71.
2. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants with broncho-pulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997; 99: 93–9.
3. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immunglobulin Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1524–30.
4. Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA. Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IGIV to palivizumab and motavizumab. *Curr Topic Microbiol Immunol*. 2008; 317: 103–23.
5. Chavez-Bueno S, Mejias A, Welliver RC. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. Current and future strategies for treatment and prophylaxis. *Treat Respir Med*. 2006; 5: 493–4.
6. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531–7.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143: 530–40.
8. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007; 151: 34–42, 42.e1.
9. Čizman M. Raba palivizumaba v Sloveniji: ali smo racionalni? *ISIS*. 2012; 10: 66–7.
10. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children; systematic review and additional economic modeling of subgroup analyses. *Health Technol Asses*. 2011; 15: 1–124.
11. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, et al. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther*. 2008; 30: 749–60.
12. Keary IP, Ravasio R, Fullerton JR, et al. A new cost-utility analysis assessing risk factor-guided prophylaxis with palivizumab for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in Italian infants born at 29–35 weeks' gestational age. *PLoS One* 2023; 18(8): e0289828.
13. Abarca K, Jung E, Fernandez P, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection at high-risk children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 267–72.
14. Kornhauser Cerar L, Roškar Z. Preprečevanje težkih okužb z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) s palivizumabom pri otrocih z visokim tveganjem. *Med Razgl*. 2009; 48 Suppl 2: 33–9.
15. Pokorn M, Čizman M, Primožič J, et al. Strokovna izhodišča za uporabo specifičnih monoklonskih protiteles (palivizumab) za preprečevanje okužb z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) v Sloveniji. *Zdravst Vest*. 2002; 71: 645–6.
16. Meerhof TJ, Mosnier A, Schellevis F, et al. EISS RSV Task Group. Progress in the surveillance of respiratory syncytial virus in Europe: 2001 – 2008. *Euro Surveill*. 2009; 14: 14–8.
17. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. Dosegljivo na: <https://nizj.si/wp-content/uploads/2024/06/Uradni-list-RS-program-cepljenja-2024-2.pdf>. (Dostopano:....)
18. Kornhauser Cerar L, Burmas A, Grgič Vitek M, et al. Posvetovalna skupina za imunoprofilakso RSV s palivizumabom. Preprečevanje hudih okužb z respiratornim sincicijskim virusom s palivizumabom – slovenske smernice. *ISIS*. 2013; 1: 53–4.
19. Frogel MP, et al. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16: 46–58.

PREPREČEVANJE OKUŽBE Z RSV V PRIHODNJE

PREVENTING RSV INFECTION IN THE FUTURE

As. dr. Mojca Rožič, dr. med.^{1,2}, Doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.^{1,2}, Tatjana Mrvič, dr. med.¹

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška c. 2, 1000 Ljubljana

²Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
e-naslov: mojca.rozic@kclj.si

IZVLEČEK

Okužbo z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) lahko pri dojenčkih od nedavnega preprečujemo s cepljenjem nosečnic med 24. in 36. tednom nosečnosti (Arbysvo®), ter z zaščito novorojencev z monoklonskimi protitelesi. Doslej je bilo na voljo zgolj monoklonsko protitelo palivizumab (Synagis®), ki je bilo rezervirano za rabo pri otrocih s posebnimi dejavniki tveganja, a nedavno je na tržišče prišlo monoklonsko protitelo nirsevimab (Beyfortus®), ki ima daljšo razpolovno dobo, in kmalu bo na tržišče prišlo monoklonsko protitelo s podobnimi lastnostmi, clesrovimab. Za preprečevanje okužbe z RSV pri starejših od 60 let je Evropska agencija za zdravila v letu 2023 odobrila dve rekombinantni cepivi – Arbysvo® in Arexvy®, Ameriška Uprava za hrano pa je maja 2024 odobrila tudi prvo mRNK cepivo mRESVIA®. V bližnji prihodnosti pričakujemo razširitev indikacij za uporabo cepiv pri odraslih in upamo na razvoj cepiv za otroke.

Ključne besede: RSV, cepljenje, monoklonska protitelesa.

ABSTRACT

Since recently, respiratory syncytial virus (RSV) infection in babies can be prevented by immunizing pregnant women from 24th up to 36th week of pregnancy and by protection of newborns by administering monoclonal antibodies. Until now, only monoclonal antibody palivizumab (Synagis®) reserved for children with special indications was available, but now also monoclonal antibody nirsevimab (Beyfortus®) with longer half-life was introduced, and another one is just to be introduced to the market – clesrovimab. European Medicines Agency has in year 2023 approved 2 recombinant vaccines to prevent RSV infection in people older than 60 years of age (Arbysvo®, Arexvy®), and in this year Food and Drug Agency has approved the first mRNA vaccine mRESVIA®. Soon, extension of indication of use of vaccines in adults and development of vaccines to be used in children are expected.

Key words: RSV, vaccination, monoclonal antibodies.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je pri otrocih najpogostejši povzročitelj bronhiolitisa in najpogostejši vzrok za hospitalizacijo pri mlajših od 6 mesecev. V svetovnem merilu ocenjujejo, da RSV povzroča 22 % akutnih okužb spodnjih dihal pri otrocih, mlajših od 5 let, ter da je najpogostejši vzrok smrtnosti pri mlajših od 1 leta. Ob tem imajo otroci, ki prebolijo okužbo z RSV, večje tveganje za razvoj kroničnih obolenj (kronični rinokonjunktivitis, astma) (1, 2).

Okužba z RSV je tudi pri odraslih pomemben razlog obolevnosti in umrljivosti. Ocene Centra za preprečevanje bolezni (CDC) kažejo, da v Združenih državah Amerike (ZDA) letno zaradi okužbe z RSV potrebuje hospitalizacijo od 60.000 do 160.000 odraslih, od 6.000 do 10.000 pa jih za posledicami okužbe tudi umre (3). Podobni podatki za Slovenijo žal niso na voljo.

Prenos okužbe preprečujemo z ustreznimi higienskimi ukrepi (umivanje rok z vodo in milom vsaj 20 sekund, uporaba alkoholnih razkužilnih robčkov, izolacija v primeru bolezni, izogibanje kontakta z bolno osebo, pravilna higiena kihanja in kašljanja, čiščenje površin ter zračenje) in zaščitnim vedenjem (izogibanje zaprtim prostorom z veliko ljudmi v zimskih mesecih, uporaba zaščitne maske) ter s farmakološkimi ukrepi (pasivno in aktivno zaščito).

V prispevku želimo predstaviti že znane, pa tudi nove in bližajoče se novosti farmakološkega preprečevanja okužbe z RSV, in sicer v prvem delu za otroke, nato za odrasle bolnike.

PREPREČEVANJE OKUŽBE Z RSV PRI OTROCIH V PRIHODNJE

Še do nedavnega smo imeli, poleg nefarmakoloških ukrepov za zaščito dojenčkov pred okužbo z RSV, na razpolago le monoklonsko protitelo s kratko razpolovno dobo palivizumab (Synagis®, Astra Zeneca), ki deluje proti beljakovini F virusa RSV, pa še ta so bila rezervirana za omejeno skupino otrok z določenimi bolezenskimi stanji, zaradi katerih bi pri njih okužba z RSV potekala huje (4). Novejše in razvojne strategije za preprečevanje okužbe z RSV pri otrocih, so cepljenje nosečnic, zaščita novorojencev z monoklonskimi protitelesi in cepljenje otrok, starejših od 6 mesecev (1).

Cepljenje nosečnic

S cepljenjem nosečnic, s cepivom proti RSV, poleg zaščite mame s transplacentarno prenesenimi protitelesi ustvarimo pasivno zaščito otroka v prvih mesecih življenja, ko okužba z RSV poteka najhuje. Sedaj imamo na voljo cepivo, ki vsebuje stabilizirani predfuzijski antigen F virusa RSV podskupine A in B (Arbysvo®, GlaxoSmithKline (GSK)). Cepljenje je v Sloveniji priporočeno med 24. in 36. tednom nosečnosti (5). Rezultati mednarodne, dvojno slepe, randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave, ki je vključila 7392 nosečnic, so pokazali, da cepivo varno in učinkovito zaščiti dojenčka pred težjim potekom akutne okužbe spodnjih dihal, povzročene z RSV, v prvih 90 dneh življenja (učinkovitost cepiva 81,8 %, 99,5 % interval zaupanja (IZ) 40,6–96,3). Zaščita vztraja 180 dni (učinkovitost cepiva 69,4 %, 97,58 % IZ 44,3–84,1). Zaščita pred okužbo spodnjih dihal z RSV, ki sama po sebi potrebuje obravnavo pri zdravniku, v prvih 90 dneh življenja pa je nekoliko nižja (učinkovitost cepiva 57,1 %, 99,5 % IZ, 14,7–79,8). Na žalost pa cepivo v raziskavi ni doseglo statističnih kriterijev, da bi učinkovito zmanjšalo število z RSV povzročenih okužb dihal, ki zahtevajo zdravniško obravnavo (6). Podobno navaja tudi EMA (Evropska agencija za zdravila), da cepljenje nosečnic zmanjša verjetnost okužbe spodnjih dihal pri otrocih, povzročene z RSV, za 51 % v primerjavi s tistimi, ki so prejele placebo (57/3495 vs. 117/3480) (7). Dognanja potrjuje tudi raziskava na Japonskem (8). Cepljenje s tem cepivom tudi zmanjša delež hospitalizacij zaradi okužbe spodnjih dihal z RSV za 44 % v prvih 90-ih dneh življenja (9).

Prednost cepljenja nosečnic je zagotovo, da ima novorojenček že takoj ob rojstvu zaščito, in da je imunski odziv mame na cepljenje poliklonalen, kar pomeni boljšo zaščito v primeru morebitnih mutacij beljakovine F. Seveda pa ta zaščita ni optimalna, če se otrok rodi hitro po cepljenju mame – prezgodaj, ali če nosečnica ne ustvari imunskega odziva na vneseni antigen (okvare imunosti pri nosečnici) (10).

Zaščita novorojencev

Raba monoklonskega protitelesa palivizumab, ki deluje proti virusni beljakovini F, je omejena na majhno skupino otrok s posebnimi indikacijami (4). Pri teh otrocih je zaščita zelo učinkovita, saj privede do manjšega deleža hospitalizacij, nudi zaščito pred ponavljajočimi obstruktivnimi epizodami in pred razvojem astme (1). Vendar so zaradi kratke razpolovne dobe palivizumaba potrebne enkrat mesečne aplikacije v času povečane pojavnosti RSV. Obsežen pregled je podan v drugem prispevku zbornika.

Nedavna novost je monoklonsko protitelo z dolgo razpolovno dobo nirsevimab (Beyfortus®, Astra Zeneca, Sanofi), ki je rekombinantno nevtralizirajoče monoklonsko protitelo IgG. Deluje proti virusni beljakovini F in preprečuje zlitje virusa z gostiteljevo celico. Ima modificirano regijo Fc, kar podaljša razpolovno dobo. Indicirano je za rabo pri novorojenčkih in dojenčkih, ki vstopajo v prvo sezono RSV, ter tudi za otroke do 24. meseca starosti, ki jih okužba z RSV ogroža. Skopi so podatki za rabo pri nedonošenčkih, ki so rojeni pred 29. tednom gestacije, starih manj kot 8 tednov, in ni podatkov za rabo pri nedonošenčkih s postmenstruacijsko starostjo manj kot 32 tednov. Glede na klinične in farmakokinetične podatke zaščita deluje vsaj 5 mesecev (11). V zadnjem letu so v Španiji, ki je ena od prvih držav uvrstila nirsevimab v program zaščite z zdravili, izvedli raziskavo, v katero so vključili skoraj 10.000 otrok, ki so prejeli zaščito z nirsevimabom. Ugotovili so, da zaščita z nirsevimabom v 82 % (95 % IZ 65,6–90,2) prepreči hospitalizacijo zaradi okužbe spodnjih dihal z RSV, v 86,9 % (95 % IZ 69,1–94,2) prepreči potrebo po zdravljenju s kisikom ter za 89,8 % (interkvartilni razpon (IQR) 87,5–90,3) zmanjša število hospitalizacij. Potrebno število otrok, ki prejmejo zaščito, da preprečimo eno hospitalizacijo, je 25 (IQR 24–32). V tej raziskavi tudi niso beležili neželenih učinkov nirsevimaba (12). V primerjavi s cepljenjem nosečnic proti RSV in transplacentarnim prenosom zaščitnih protiteles naj bi zaščita z nirsevimabom trajala dlje (10).

Obetamo si, da bo prav kmalu na tržišče prišlo še eno monoklonsko protitelo, clesrovimab (MK-1654, Merck), ki je trenutno v tretji fazi kliničnega preizkušanja (13). To monoklonsko protitelo deluje proti virusni beljakovini F, natančneje proti stabilnemu delu IV beljakovine, ki je ohranjeno pri obeh različicah virusa RSV – A in B (2, 14). To protitelo ima prav tako spremenjen Fc del, zaradi česar ima daljšo razpolovno dobo (2).

Cepljenje otrok

Trenutno nimamo cepiva proti RSV za otroke (13). Razlogov oz. preprek je več. Med njimi so: otroci, mlajši od 4 do 6 mesecev, ne ustvarijo dlje časa trajajočega imunskega spomina, skrb, da bi prišlo do pospešene pljučne bolezni (angl. *enhanced respiratory disease*, ERD), ko bi cepljen otrok po naravni poti prišel v stik z RSV, kot je bila izkušnja v preteklosti, in dejstvo, da otrok lahko že zelo hitro po rojstvu po naravni poti pride v stik z RSV. Glede na napisano je smiseln razvoj cepiv za starejše dojenčke in malčke, ki bi jih ščitila več sezon (1).

Možnosti razvoja cepiva za pediatrično populacijo so živa oslABLJena/himerna cepiva (več cepiv različnih proizvajalcev, v različnih fazah kliničnega preizkušanja, cepiva, ki vsebujejo virusne beljakovine – stabilizirane podenote beljakovine pre-F ali delce virusa, ter cepiva, ki vsebujejo virusno RNK (1, 13).

PREPREČEVANJE RSV OKUŽBE PRI ODRASLIH V PRIHODNJE

EMA je v letu 2023 odobrila dve cepivi proti RSV – Arbysvo® (Pfizer) in Arexvy® (GSK) za rabo, pri starejših od 60 let. Sta rekombinantni cepivi, ki sprožita nastanek protiteles usmerjenih proti prefuzijskemu proteinu F na površini virusa (15, 16).

Cepljenje z enim odmerkom cepiva Arexvy® z 82,6 % učinkovitostjo prepreči okužbo spodnjih dihal, povzročeno z RSV, v 94,1 % hudo okužbo spodnjih dihal in v 71,7 % akutno okužbo dihal pri osebah, starih 60 let ali starejših. V raziskavi so preiskovance v povprečju spremljali 6,7 mesecev, kar nakazuje, da cepivo učinkuje celotno sezono. Podatkov o morebitni potrebi po pozitivitvenemu odmerku pred vsako sezono še nimamo. Cepivo je bilo enako učinkovito za oba podtipa virusa (15).

Cepivo Arbysvo® pri osebah, starih 60 let ali več, 66,7 % učinkovito ščiti pred okužbo spodnjih dihal z vsaj dvema simptomoma ali znakoma okužbe in 85,7 % pred okužbo spodnjih dihal z vsaj tremi znaki ali simptomi. Podobno kot pri drugih cepivih so v raziskavi ugotavljali, da cepivo dobro ščiti pred hudimi oblikami bolezni, manj pa pred okužbo oziroma blažjimi oblikami bolezni (16).

V letošnjem letu sta Ameriška Uprava za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration – FDA) maja in EMA avgusta odobrili tudi prvo mRNK cepivo proti RSV okužbi mRESVIA® (17), ki je namenjeno cepljenju oseb, starejših od 60 let, z namenom preprečevanja RSV okužbe. Varnost zdravila mRESVIA je bila ocenjena v s placebom kontrolirani, opazovalni, slepi, klinični raziskavi, ki je bila izvedena v 22 državah in je vključevala udeležence z vsega sveta (18). Skupaj je mRESVIO prejelo 18.231 udeležencev, 18.181 pa jih je prejelo placebo. Učinkovitost cepiva je bila 83,7 % proti bolezni spodnjih dihal, povezani z RSV, z vsaj dvema znakoma ali simptomoma in 82,4 % proti bolezni z najmanj tremi znaki ali simptomi in 68,4 % v preprečevanju z RSV povezano akutno boleznijo dihal, zaščita pa je bila dokazana proti obema podtipoma RSV. Pojavnost neželenih učinkov je bila podobna v obeh skupinah, le pojavnost urtikarije je bila številčno večja v skupini prejemnikov mRESVIO, kot v skupini, ki je prejela placebo.

Od jeseni 2024 je v Sloveniji na stroške Zavoda za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) vsem nosečnicam, čimprej po 24. tednu nosečnosti, na voljo cepljenje proti RSV s cepivom Arbysvo®. Za osebe, starejše od 60 let, sta samoplačniško na voljo cepivi Arbysvo® in Arexvy® (5).

Nekateri strokovnjaki iz tujine priporočajo razširitev indikacij za cepljenje v odrasli dobi. Uradno stališče španskih pulmologov, objavljeno v letošnjem letu je, da se cepljenje ne glede na starost priporoči tudi imunsko oslabljenim ter odraslim s pridruženimi temeljnimi boleznimi (19). Skupina slednjih je velika in vključuje bolnike s srčno-žilnimi boleznimi, kroničnimi okužbami dihal, kroničnimi boleznimi ledvic in jeter, bolnike s sladkorno boleznijo, Downovim sindromom, kadilce, osebe z anamnezo sindroma odvisnosti od alkohola, prekomerno prehranjene, bolnike s shizofrenijo, nevrološkimi okvarami ter bolnike po preboleli COVID-19 pljučnici. Podobno so tudi vodilne nemške zdravniške organizacije že leta 2023 predlagale uporabo RSV cepiv za odrasle ne glede na starost, če imajo le-ti pridružene srčno-žilne bolezni, hude kronične pljučne bolezni ali so imunsko oslabljeni (20). Za te skupine so predlagali tudi možnost individualnega odločanja o plačilu stroškov cepljenja na breme zdravstvene zavarovalnice. Nemško združenje za hematologijo in onkologijo je objavilo svoja priporočila za cepljenje imunsko oslabljenih (21), ki kljub trenutni odobritvi zgolj za bolnike, starejše od 60 let, glede na dejavnike tveganja, priporočajo cepljenje vseh oseb z okvaro imunosti, še posebej hematoloških in onkoloških bolnikov, ki so starejši od 18 let in imajo aktivno rakavo hematološko bolezen na imunosupresivnem zdravljenju, prejemajo imunosupresivno zdravljenje z glukokortikoidi ali mielosupresivi, imajo znano dedno prirojeno imunsko oslabeledost ali so po presaditvi krvotvornih matičnih celic.

ZAKLJUČEK

Okužba z RSV predstavlja pomemben javno zdravstveni problem. Zato je izjemnega pomena, da izkoristimo vse možnosti preprečevanja okužbe. Pri dojenčkih lahko okužbo z RSV v prvih mesecih življenja učinkovito preprečujemo s cepljenjem nosečnic ali z zaščito novorojenčkov z monoklonskimi protitelesi. Trenutno imamo cepivo odobreno za cepljenje nosečnic ter oseb, starejših od 60 let, vendar lahko v bližnji prihodnosti pričakujemo razširitev indikacij za uporabo, ter upamo na razvoj cepiv za otroke. Ob tem pa se porajajo vprašanja tako o dostopnosti cepiv in monoklonskih protiteles za vse, ki bi si to želeli oz. potrebovali, in ali se bodo v prihodnje pojavile druge različice virusa, ki bodo odporne na trenutno dostopna cepiva in monoklonska protitelesa.

Literatura

1. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F et al. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol* 2022; 13:880368.
2. Tang A, Chen Z, Cox KS, Su HP, Callahan C et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4153.
3. RSV in older adults and adults with chronic medical conditions. CDC. 2024. Dostopano 15. jun 2024. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>
4. Navodila za izvajanje programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2024. NIJZ. 2024. Dostopano 1. okt. 2024. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/06/Navodila-za-izvajanje-IP-2024_fin.pdf
5. Priporočila za cepljenje nosečnic. NIJZ. 2024. Dostopano 1. okt. 2024. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/09/Priporocila_cepljenje-nosecnic-sept2024_1.pdf
6. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C et al. MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023; 388:1451–64.
7. Arbyso. European Medicines Agency (EMA). 2024. Dostopano 15. jun. 2024. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
8. Otsuki T, Akada S, Anami A, Kosaka K, Munjal I et al. Efficacy and safety of bivalent RSVpreF maternal vaccination to prevent RSV illness in Japanese infants: Subset analysis from the pivotal randomized phase 3 MATISSE trial. *Vaccine* 2024; 42 (22): 126041.
9. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 426–39.
10. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023; 72(41): 1115–22.
11. Beyfortus. European Medicines Agency (EMA). 2024. Dostopano 11. okt. 2024. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
12. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *The Lancet Infectious Diseases* 2024; 24 (8): 817–28.
13. RSV vaccine and mAb snapshot. PATH. 2024. Dostopano 11. okt. 2024. Dostopno na: <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
14. Phuath JY, Maas BM, Tang A, Zhang Y, Caro L et al. Quantification of clesrovimab, an investigational, half-life extended, anti-respiratory syncytial virus protein F human monoclonal antibody in the nasal epithelial lining fluid of healthy adults. *Biomed Pharmacother* 2023; 169: 115851.
15. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I et al. ARSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 595–608.
16. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q et al. RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 1465–77.
17. Mresvia. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2024. Dostopano 15. jun. 2024. Dostopno na: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/mresvia>
18. Wilson E, Goswami J, Baqui A, Doreski PA, Perez-Marc G et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023; 389: 2233–44.
19. Redondo E, Rivero-Calle I, Mascaros E, Ocana D, Jimeno I et al. Respiratory syncytial virus vaccination recommendations for adults aged 60 years and older: the NeumoExperts Prevention Group position paper. *Arch bronconeumol* 2024; 60: 161–70.
20. Addo M, Cornely O, Denking M, Ertl G, Herold S et al. RSV vaccination strategies for high-risk patients 2023: a collaborative position paper by leading German medical societies and organizations. *Infection* 2024; 52: 285–8.
21. Empfehlung zur RSV-Schutzimpfung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und/oder onkologischen Erkrankungen. DGHO. 2023. Dostopano 15. jun. 2024. Dostopno na: <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2023/download/rsv-impfung-20230815.pdf/view>

POGLED IN VLOGA PEDIATRA NA PRIMARNI RAVNI NA PREPREČEVANJE OKUŽBE Z RSV

THE VIEW AND ROLE OF THE PEDIATRICIAN AT THE PRIMARY LEVEL ON THE PREVENTION OF RSV INFECTION

**Denis Baš, dr. med., spec. pediatrije, Bruno Štern, dr. med,
Blaž Dolenc, dr. med., spec. pediatrije, Katarina Zadravec, dr. med., spec. pediatrije**

Dispanzer za predšolske in šolske otroke, Zdravstveni dom dr. Julija Polca Kamnik,
Novi trg 26, 1241 Kamnik, e-naslov: bas.denis@gmail.com

IZVLEČEK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj bolezni dihal pri dojenčkih in majhnih otrocih, kar pogosto zahteva ambulantno obravnavo in hospitalizacijo ter predstavlja veliko gospodarsko in zdravstveno breme. Večina hospitalizacij zaradi RSV je posledica bronhiolitisa in pljučnice pri sicer zdravih dojenčkih, kar poudarja potrebo po zaščiti vseh dojenčkov pred okužbo z RSV. Preventivne strategije v Sloveniji vključujejo cepljenje nosečnic in zaščito z monoklonskim protitelesom palivizumab pri izbranih dojenčkih s povečanim tveganjem za težje okužbe. Zaščita z dolgodelujočim monoklonskim protitelesom nirsevimabom, ki v Sloveniji trenutno ni na voljo, je indicirana v prvi sezoni pri novorojenčkih in dojenčkih oziroma do 24 mesecev pri ranljivih otrocih. Za oceno ozaveščenosti staršev o RSV in naklonjenosti izvajanju preventivnih higienskih in farmakoloških ukrepov smo v Zdravstvenem domu Kamnik v avgustu 2024 izvedli anonimno anketo med 155 starši in nosečnicami. Rezultati so pokazali, da se večina staršev zaveda pomena higiene in zaščitnih ukrepov, vendar mnogi še vedno niso v celoti osveščeni o tveganjih, ki jih RSV prinaša. Visok delež staršev je pripravljen svojega otroka zaščititi ali s cepljenjem v nosečnosti ali z zaščito s protitelesi. Zaupanje anketiranih v zdravstvene delavce je veliko, kar potrjuje njihovo pomembno vlogo pri ozaveščanju staršev o zaščiti pred RSV.

Ključne besede: Respiratorni sincicijski virus, anketa, starši, preventivni ukrepi, ozaveščenost.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of respiratory diseases in infants and young children, often requiring outpatient care and hospitalization, representing a significant economic and healthcare burden. Most hospitalizations due to RSV are a result of bronchiolitis and pneumonia in otherwise healthy infants, emphasizing the need for protection against RSV infection in all infants. Preventive strategies in Slovenia include vaccination of pregnant women and protection with the monoclonal antibody palivizumab for selected infants at increased risk for severe infections. Protection with the long-acting monoclonal antibody nirsevimab, which is currently not available in Slovenia, is indicated during the first RSV season in newborns and infants, or up to 24 months in vulnerable children. To assess parental awareness of RSV and their willingness to implement preventive hygiene and pharmacological measures, we conducted an anonymous survey among 155 parents and pregnant women at the Kamnik Health Center in August 2024. The results

showed that most parents are aware of the importance of hygiene and protective measures; however, many are still not fully informed about the risks associated with RSV. A high percentage of parents would be willing to protect their child either through vaccination during pregnancy or to protect them with antibodies. Since the survey indicates that parents trust healthcare workers, these professionals play a crucial role in raising parental awareness about RSV prevention.

Key words: Respiratory Syncytial Virus, survey, parents, preventive measures, awareness.

UVOD

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je glavni povzročitelj okužb dihal pri dojenčkih in majhnih otrocih. Okužba se večinoma klinično izrazi z blago okužbo zgornjih dihal, lahko pa tudi z življenje ogrožujočim bronhiolitisom in pljučnico (1). Po ocenah RSV povzroča 60–80 % bronhiolitisev pri dojenčkih in do 40 % pljučnic pri otrocih. Skoraj 70 % dojenčkov se z RSV okuži v prvem letu življenja, pri čemer se pri 40 % razvije okužba spodnjih dihal (2). Leta 2019 je bilo po svetu zabeleženih 33 milijonov primerov okužb spodnjih dihal zaradi RSV, kar je povzročilo 3,6 milijona hospitalizacij in 101.400 smrti pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od enega leta (3). Večina hospitalizacij zaradi RSV se pojavi pri sicer zdravih donošenih dojenčkih, kar predstavlja do 75 % vseh hospitalizacij zaradi okužb z RSV (2). Po podatkih iz Evropske unije, vključno s Slovenijo, je bilo 74,9 % hospitaliziranih otrok zaradi RSV mlajših od 1 leta in 93,9 % mlajših od dveh let (4). Največje tveganje za hujše oblike bolezni imajo dojenčki v svoji prvi sezoni RSV, vendar ni mogoče natančno predvideti, kateri bodo potrebovali bolnišnično zdravljenje (5). Med znanimi dejavniki tveganja za težji potek bolezni in večjo smrtnost so nedonošenost, prirojene srčne bolezni, Downov sindrom, bronhopulmonalna displazija, okvare imunosti in nevrološke bolezni (6). Okužba z RSV v prvem letu starosti predstavlja tudi pomemben dejavnik tveganja za kasnejši razvoj astme, saj so imeli otroci, ki v prvem letu niso imeli okužbe z RSV, za 25 % zmanjšano tveganje za razvoj astme v otroštvu (7).

ANKETA IN REZULTATI

Za oceno ozaveščenosti staršev o RSV in naklonjenosti izvajanju preventivnih higienskih in farmakoloških ukrepov smo v Zdravstvenem domu Kamnik v avgustu 2024 izvedli anonimno anketo med starši in nosečnicami, ki imajo izbranega pediatra ali ginekologa v Zdravstvenem domu Kamnik, ki pokriva približno 36.000 prebivalcev. Ob preventivnem pregledu so nosečnice in mladi starši prejeli QR kodo s povezavo do vprašalnika. Vprašalnik je bil sestavljen iz 17 vprašanj zaprtega ali pol odprtega tipa (Priloga 1).

Na vprašanja je odgovorilo 155 staršev in nosečnic, 69,7 % anketiranih je bilo starih od 26 do 35 let, 25,8 % od 36 do 45 let, mlajših od 25 let ali starejših od 46 let je bilo skupaj le 4,6 %. Največ anketiranih, 67,1 %, je imelo višjo ali visokošolsko izobrazbo, 25,8 % srednješolsko, 5,5 % poklicno in 1,3 % osnovnošolsko. Med sodelujočimi je bilo 47 (30,5 %) nosečnic.

Na vprašanje: »Ali ste že slišali za respiratorni sincicijski virus (RSV)?« je pritrdilno odgovorilo 81,2 % vseh anketirancev, med njimi tudi 64,7 % bodočih staršev. 79,2 % otrok sodelujočih staršev je bilo vključenih v vrtec. Največ staršev (78,4 %) povezuje okužbo z RSV z okužbo spodnjih dihal (pljučnica, bronhitis, bronhiolitis), 75,4 % s potrebo po zdravljenju v bolnišnici s kisikom, 70,3 % z zapleti, ki potrebujejo antibiotično zdravljenje in 64,5 % z navadnim prehladom. Le 60,6 % vprašanih se zaveda, da RSV lahko povzroča tudi odpoved dihanja in potrebo po zdravljenju v enoti intenzivne terapije. Samo 51,6 %, staršev je odgovorilo, da lahko okužba z RSV povzroči smrt.

Pri vprašanju o dejavnikih tveganja, ki povečujejo dovzetnost za hude okužbe z RSV, je bila kot dejavnik tveganja najbolj prepoznana starost pod 6 mesecev (75 %), medtem ko so bili ostali pomembni dejavniki slabše prepoznani; prezgodnji porod (42,3 %), pridružene bolezni (63,2 %) in pasivno kajenje (40 %).

Da je RSV vodilni vzrok hospitalizacij pri dojenčkih, mlajših od 1 leta, je vedelo le 49 % anketirancev (40,6 % ni vedelo, 10,3 % niso bili prepričani) in od tega samo 23,5 % bodočih staršev.

Med higienskimi zaščitnimi ukrepi, ki jih starši prepoznavajo kot najbolj primerne za preprečevanje okužbe so: umivanje rok in higienski postopki v 89,7 %, preprečevanje stikov otrok z bolnimi osebami v 86,5 %, izogibanje gneči v 72,9 %, medtem ko je začasen izpis sorojenca novorojenčka iz vrtca prepoznan kot primeren zaščitni ukrep le pri 67,7 % anketirancev. Ko gre za farmakološko zaščito pred RSV, se 83,7 % staršev strinja, da bi zaščitili svojega otroka, če bi bila ta možnost na voljo. Največ staršev in nosečnic 36,6 %, bi izbralo bodisi cepljenje v nosečnosti bodisi injekcijo protiteles pred začetkom RSV sezone, 24,2 % bi izbralo cepljenje v nosečnosti in 22,2 % zaščito dojenčka s protitelesi. Le 17 % anketiranih ne bi izbralo nič od naštetega.

Zdravstveni delavci predstavljajo vir informacij za starše in nosečnice v 35,5 %, v 33,5 % so prejeli informacije iz drugih virov, medtem ko je 31 % vprašanih odgovorilo, da niso prejeli nobenih informacij.

Ko gre za pridobivanje informacij o RSV, anketiranci najbolj zaupajo zdravstvenim delavcem (64,3 %) in uradnim spletnim stranem strokovnih združenj in zdravstvenih ustanov (27,3 %), le 1,3 % je navedlo socialna omrežja in 1,9 % prijatelje ali družinske člane.

Anketiranci glede RSV od zdravstvenih delavcev najbolj zaupajo pediatrom (65,2 %), izbranim družinskim zdravnikom (20,6 %), ginekologom (6,5 %) in babicam ali patronažnim sestram (0,6 %).

RAZPRAVA

Razumevanje staršev o resnosti okužb z RSV je ključnega pomena za uspešno preprečevanje širjenja te bolezni. Rezultati raziskav kažejo, da starši pogosto ne prepoznajo RSV kot resnega zdravstvenega problema, kar vodi do manj učinkovitega sprejemanja preventivnih ukrepov (8-10). Raziskava, izvedena v osmih državah, je pokazala, da imajo novi in izkušeni starši omejeno znanje o RSV, čeprav je okužba pri dojenčkih zelo razširjena. Samo 35 % anketirancev je poročalo, da imajo osnovne informacije ali dobro raven znanja. Ozaveščenost o RSV je bila večja med izkušenimi starši, kar kaže na potrebo po tem, da se starše o RSV obvešča že pred rojstvom, da bi lahko sprejeli pravočasno odločitev o zaščiti pred RSV (11). V raziskavi opravljeni na Irskem, kjer so anketirali 528 nosečnic, jih kar 75 % še ni slišalo za RSV, kljub temu pa bi jih le 5,3 % odločno zavrnilo cepljenje proti RSV v nosečnosti (12).

V naši anketi je izstopalo predvsem dobro poznavanje bolezenskih znakov okužbe z RSV, vendar pa se starši, kljub dobri izobrazbeni strukturi, ne zavedajo dovolj možnih resnejših zapletov pri zdravih donošenih dojenčkih in večji odstotek staršev (17 %) bi zavrnil predlagane farmakološke preventivne ukrepe.

Nefarmakološki higienski ukrepi, kot sta umivanje rok in nošenje obrazne maske v primeru respiratornih simptomov, so pomembna strategija za zmanjšanje širjenja RSV. Med trajajočo pandemijo COVID-19 so po vsem svetu poročali o dramatičnem zmanjšanju okužb z RSV (do 70–90 %), kar je neposredno povezano z izvajanjem zaježitvenih ukrepov (obrazne maske, higiena rok in socialna distanca) (13). Kljub dobri poučenosti o splošnih higienskih ukrepih med našimi anketiranimi starši sta približno dve tretjini prepoznali začasni izpis sorojenca iz vrtca kot učinkovit preventivni ukrep, čeprav pediatri aktivno ozaveščamo o pozitivnih posledicah izvajanja tega ukrepa, če je v družini dojenček, mlajši od 6 mesecev.

Za uspešno vključitev farmakoloških preventivnih ukrepov, ki bodo usmerjeni v zaščito vseh dojenčkov, ne glede na dejavnike tveganja, kot sta nedonošenost ali pridružene bolezni, bodisi z imunizacijo mater ali zaščito dojenčkov z monoklonskimi protitelesi, je pomembno izobraževanje tako staršev kot zdravstvenih delavcev o bremenu, ki ga povzroča RSV mlajšim otrokom (14).

V Sloveniji je že od leta 2005 v državnem Programu cepljenja in zaščite z zdravili vključena zaščita s palivizumabom za najbolj rizične nedonošene otroke. Vsako leto so v Uradnem listu objavljene skupine otrok, ki so upravičene do zaščite. Zahvaljujoč centralno vodenemu registru in odličnemu sodelovanju med pediatri v porodnišnici in na primarnem nivoju se večina staršev odloči za tovrstno zaščito (15, 16).

Trenutni program zaščiti le majhno skupino ogroženih otrok z dejavniki za težji potek okužbe z RSV. Veliko gospodarsko in zdravstveno breme pa predstavljajo ambulantne obravnave in hospitalizacije sicer zdravih dojenčkov in majhnih otrok, okuženih z RSV (17), kar osmisli razširitev farmakološke zaščite za vse dojenčke. S tem namenom smo jeseni 2024 v nacionalni program cepljenja uvedli brezplačno cepljenje proti RSV za nosečnice med 24. do 36. tednom nosečnosti (16).

Priporočila in strategije za farmakološko zaščito pred težkim potekom RSV okužbe v evropskih državah, bodisi s cepljenjem nosečnic ali z zaščito dojenčkov z monoklonskimi protitelesi, niso poenotene zaradi razlik v epidemiološkem bremenu, razpoložljivih finančnih sredstev ter različne dostopnosti registriranih zdravil (18).

Zaupanje v zdravstvene delavce kot zanesljivi vir informacij o cepljenju je veliko, kar se je pokazalo tudi v naši anketi (19). To poudarja ključno vlogo, ki jo imajo zdravstveni delavci in uradni viri pri izobraževanju staršev o resnih okužbah, kot je RSV. Rezultati naše ankete nakazujejo, da je še vedno veliko prostora za izboljšanje ozaveščanja, saj je le dobra tretjina vprašanih prejela informacije od zdravstvenih delavcev. Priložnost vidimo predvsem pri stiku bodočih staršev z ginekologi in družinskimi zdravniki, ki predstavljajo prvi in zaupanja vreden vir informacij za bodoče starše. Pomembno je usklajeno delovanje vseh zdravstvenih služb, ki so kakorkoli vključene v obravnavo nosečnic. Pediatri namreč dosežemo bodoče starše zgolj preko predavanj v šoli za starše in nato šele po rojstvu otroka. Pri odločitvi nosečnice za cepljenje je pomembna tudi dobro organizirana dostopnost do cepljenja.

Kampanje za ozaveščanje in informiranje staršev o pomembnosti zgodnjega prepoznavanja simptomov in načina širjenja okužbe z RSV imajo pomembno vlogo pri načrtovanju in uspešni implementaciji imunizacije nosečnic ali pasivne zaščite otrok z dolgotrajnim monoklonskim protitelesom s ciljem znižanja bremena RSV pri otrocih. Da se starši odločijo za zaščito, morajo prepoznati vse dobrobiti ponujene preventivne intervencije.

ZAKLJUČEK

Velika razširjenost in obolevnost med otroki postavlja RSV med najpomembnejše respiratorne viruse, ki sezonsko močno obremenijo zdravstveni sistem. Poznavanje posledic bolezni, ki jih povzroča RSV, dejavnikov tveganja za težji potek ter možnih zaščitnih ukrepov, so ključni pri zmanjšanju obolevnosti. Ker je zaupanje v zdravstvene delavce in uradne spletne strani s strani staršev veliko, je pomembno kontinuirano izobraževanje in ozaveščanje o posledicah RSV tako strokovne kot laične javnosti. Izbrani zdravniki (pediatri, družinski zdravniki, ginekologi) morajo imeti na voljo dovolj informacij o novih možnih preventivnih ukrepih (cepljenje, zaščita s protitelesi), da bi starše prepričali v dobrobit farmakološke zaščite. Seveda pa je tudi še naprej potrebno poudarjati enostavne higienske ukrepe. Med njimi je zagotovo pri starših premalo prepoznan ukrep izpisa sorojenca iz vrtca v primeru, da je v družini dojenček, mlajši od 6 mesecev.

ZAHVALA

Za pomoč pri izvedbi ankete se zahvaljujemo medicinskim sestram otroškega dispanzerja, pediatrijnima Vlasti Kunaver in Tjaši Černe ter ginekologinjam Marijani Trivič, Jožefi Kežar in Tamari Goslar Žiberna. Zahvala tudi staršem, ki so prijazno izpolnili anketo.

Priloga 1: Vabilo za sodelovanje v anketi s QR kodo za starše.

ANKETA ZA STARŠE

RSV - respiratorni sincicijski virus



S telefonom poskenirajte zgornjo QR kodo in izpolnite vprašalnik.

Lepo se vama zahvaljujemo za sodelovanje.



Priloga 2: Anketa za starše – RSV (respiratorni sincicijski virus).

ANKETA ZA STARŠE - RSV (RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS)

Dragi starši!

Oktobra bo v Ljubljani potekalo strokovno srečanje z naslovom »OKUŽBA Z RSV - nova spoznanja in preboji«, na katerem bomo s svojim prispevkom sodelovali tudi pediatri ZD Kamnik. Naša želja je strokovni javnosti predstaviti, v kolikšni meri ste starši že seznanjeni z nevarnostmi, ki jih prinaša RSV (respiratorni sincicijski virus), ter predvsem vaš odnos do možnih načinov zaščite pred njim. Prosimo vas, da izpolnite spodnji vprašalnik, ga morda celo delite z drugimi starši, ter nam tako pomagate oblikovati programe ozaveščanja, da vam bomo v prihodnje znali še bolj učinkovito posredovati informacije o RSV, ki si jih starši zares želite in potrebuje.

*Iskrena hvala za sodelovanje,
pediatri ZD Kamnik.*

1. Spol

- ☐ Ženski
- ☐ Moški

2. Starost

- ☐ Pod 25 let
- ☐ 26-35 let
- ☐ 36-45 let
- ☐ Nad 45 let

3. Dosežena izobrazba

- ☐ Osnovnošolska
- ☐ Srednješolska
- ☐ Poklicna
- ☐ Višje/visokošolska

4. Ste noseči oz. pričajujete otroka?

- ☐ Da
- ☐ Ne

5. V primeru, da že imate otroke/e, navedite število predšolskih otrok.

- ☐ 0
- ☐ 3
- ☐ 1
- ☐ 4 ali več
- ☐ 2

6. V primeru, da že imate otroke/e, navedite število šolskih otrok.

- | | |
|----------------------------|------------------------------------|
| ☐ 0 | ☐ 3 |
| ☐ 1 | ☐ 4 ali več |
| ☐ 2 | |

7. Ali so bili /so vaši predšolski otroci vključeni v vrtec?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| ☐ Da | ☐ Ne |
|-----------------------------|-----------------------------|

8. Ali ste slišali za respiratorni sincicijski virus (RSV)?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| ☐ Da | ☐ Ne |
|-----------------------------|-----------------------------|

9. Ali ste vedeli, da lahko RSV povzroča:

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Navaden prehlad | ☐ Da | ☐ Ne |
| Okužbo spodnjih dihal (pljučnica, bronhiolitis/bronhitis) | ☐ Da | ☐ Ne |
| Zaplete, ki potrebujejo antibiotično zdravljenje (bakterijska pljučnica, vnetje srednjega ušesa ...) | ☐ Da | ☐ Ne |
| Potrebo po zdravljenju v bolnišnici (kisik, nadomeščanje tekočin) | ☐ Da | ☐ Ne |
| Odpoved dihanja, ki zahteva zdravljenje v enoti intenzivne terapije | ☐ Da | ☐ Ne |
| Smrt | ☐ Da | ☐ Ne |

10. Ali ste od zdravstvenih delavcev ali drugih virov prejeli kakšne informacije o RSV?

- | |
|--|
| ☐ Da, od zdravstvenih delavcev |
| ☐ Da, iz drugih virov |
| ☐ Ne, nisem prejel/a nobenih informacij |

11. Katerim virom informacij najbolj zaupate, ko gre za spoznavanje RSV in njegovega vpliva na dojenčke?

- | |
|---|
| ☐ Zdravstvenim delavcem |
| ☐ Uradnim spletnim stranem strokovnih združenj, zdravstvenih ustanov (npr. NIJZ ...) |
| ☐ Knjigam ali revijam za starševstvo |
| ☐ Prijateljem ali družinskim članom |
| ☐ Socialnim omrežjem |
| ☐ Forumom |
| ☐ Drugo: _____ |

12. Ali se zavedate, da je RSV vodilni vzrok hospitalizacij pri dojenčkih, mlajših od 1 leta?

- | |
|--|
| ☐ Da |
| ☐ Ne |
| ☐ Nisem prepričan/a |

13. Kateri zaščitni ukrepi za preprečitev okužbe z RSV so po vašem mnenju najbolj primerni?

- | |
|--|
| ☐ Umivanje rok in higienski postopki |
| ☐ Izogibanje gneči |
| ☐ Preprečevanje stikov mojega otroka z bolnimi osebami |
| ☐ Novorojenčka zaščitim z začasnim izpisom sorojenca iz vrtca |
| ☐ Ne, nisem seznanjen/a z nobenimi preventivnimi ukrepi ali zaščito |

14. Ali poznate posebne dejavnike tveganja, ki lahko povečajo dovzetnost otroka za hudo okužbo z RSV?

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Prezgodnji porod | ☐ Da | ☐ Ne |
| Mlajši otroci od 6 mesecev | ☐ Da | ☐ Ne |
| Pridružene bolezni (srčne, pljučne, nevrološke) | ☐ Da | ☐ Ne |
| Izpostavljenost pasivnemu kajenju | ☐ Da | ☐ Ne |

15. Če bi vedeli, da obstaja zaščita pred okužbo z RSV, ali bi se zanjo odločili?

☐ Da

☐ Ne

16. Katere zaščite pred okužbo z RSV bi izbrali za svojega otroka v primeru, da bi se za zaščito odločili?

- ☐ Otroka bi ob rojstvu ali pred pričetkom RSV sezone v prvem letu življenja zaščitil/a z injekcijo protiteles
- ☐ Cepljenje matere v nosečnosti, ki s prenosom protiteles preko posteljice zaščiti novorojenčka pred okužbo z RSV
- ☐ Oboje
- ☐ Nič od naštetega

17. Kateremu viru informacij bi najbolj zaupali glede najboljše zaščite pred RSV okužbo za vašega otroka?

- ☐ Izbranemu/družinskemu zdravniku
- ☐ Patronažni sestri/babici
- ☐ Izbranemu ginekologu
- ☐ Partnerju/družinskemu članu
- ☐ Pediatru
- ☐ Brošuri/uradni spletni strani

Literatura

1. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, Osterhaus ADME, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses*. 2023; 26;15(10):1999.
2. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 10:587–95.
3. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ et al. Respiratory Virus Global Epidemiology Network; Nair H; RESCEU investigators. 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; 28;399(10340):2047–64.
4. Del Riccio M, Spreuwerberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Fernandez LV, Teirlinck AC et al; RESCEU Investigators. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J Infect Dis*. 2023; 228(11):1528–38.
5. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016; 374 (1):62–72.
6. Lee YI, Peng CC, Chiu NC, Huang DT, Huang FY, Chi H. Risk factors associated with death in patients with severe respiratory syncytial virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49(5):737–42.
7. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS Jr, Dupont WD et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet*. 2020; 401(10389):1669–80.
8. Zornoza Moreno M, Pérez Martín JJ, Moreno MCG, Abellán MPR. Parental knowledge on the respiratory syncytial virus before the nirsevimab immunization program: Attitudes toward immunization in an autonomous community of Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2024; 20(1):2357439. doi: 10.1080/21645515.2024.2357439
9. Di Carlo P, Romano A, Plano MR, Gueli A, Scarlata F, Mammina C. Children, parents and Respiratory Syncytial Virus in Palermo, Italy: prevention is primary. *J Child Health Care*. 2010; 14(4):396–407.
10. Holland C, Baker M, Bates A, Hughes C, Richmond PC, Carlson S et al. Parental awareness and attitudes towards prevention of respiratory syncytial virus in infants and young children in Australia. *Acta Paediatr*. 2024; 113(4):786–94.
11. Lee Mortensen G, Harrod-Lui K. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Review of Vaccines*. 2022; 21(10),1523–31.
12. McCormack S, Thompson C, Nolan M, Imcha M, Dee A, Saunders J et al. Maternal awareness, acceptability and willingness towards respiratory syncytial virus (RSV) vaccination during pregnancy in Ireland. *Immun Inflamm Dis*. 2024; 12(4):e1257.
13. Gastaldi A, Donà D, Barbieri E, Giaguinto C, Bont LJ, Baraldi E. COVID-19 Lesson for Respiratory Syncytial Virus (RSV): Hygiene Works. *Children*. 2021; 8 (12): 1144.
14. Navarro Alonso JA, Bont LJ, Bozzola E, Herting E, Lega F, Mader S et al.. RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. *Emerg Themes Epidemiol*. 2021;18(1):15.
15. Kornhauser Cerar L, Burmas A, Grgič Vitek M, et al. Posvetovalna skupina za imunoprofilakso RSV s palivizumabom. Preprečevanje hudih okužb z respiratornim sincicijskim virusom s palivizumabom – slovenske smernice. *ISIS*. 2013; 1: 53–4.
16. Dosegljivo na: <https://nizj.si/wp-content/uploads/2024/06/Uradni-list-RS-program-cepljenja-2024-2.pdf>
17. Učakar V, Sočan M, Trilar KP. The impact of influenza and respiratory syncytial virus on hospitalizations for lower respiratory tract infections in young children: Slovenia, 2006–2011. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(6):1093–102.
18. Martínón-Torres F, Navarro-Alonso JA, Garcés-Sánchez M, Soriano-Arandes A. The Path Towards Effective Respiratory Syncytial Virus Immunization Policies: Recommended Actions. *Arch Bronconeumol*. 2023; 59(9):581–8.
19. Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, Kaslow DC, Moorthy VS. Meeting report: WHO consultation on respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development, Geneva. *Vaccine*. 2019; 37(50):7355–62

POGLED GINEKOLOGA NA POSREDNO PREPREČEVANJE OKUŽBE Z RSV PRI DOJENČKIH

A GYNECOLOGIST'S PERSPECTIVE ON INDIRECT PREVENTION OF RSV INFECTION IN INFANTS

Asist. Marijana Vidmar Šimic, dr. med., Izr. prof. dr. Miha Lučovnik, dr. med.

KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana
e-naslov: miha.lucovnik@kclj.si

IZVLEČEK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj akutnega bronhiolitisa dojenčkov in je eden glavnih vzrokov za obolevnost in umrljivost dojenčkov, mlajših od 6 mesecev. Za zdravljenje RSV okužbe nimamo zdravila, zdravljenje je predvsem podporno. Pri najbolj ogroženih uporabljamo zaščito s humanimi monoklonskimi protitelesi. Najboljša preventiva je cepljenje. Cepljenje v nosečnosti omogoča pasivno zaščito novorojenčka v najbolj ranljivem obdobju življenja. Cepljenje proti RSV v nosečnosti je po dosedanjih podatkih varno in ga svetujemo vsem nosečnicam.

Ključne besede: cepljenje, RSV, nosečnost, novorojenček.

ABSTRACT

The respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of acute bronchiolitis in infants and is one of the leading causes of morbidity and mortality in infants under 6 months of age. There is no specific antiviral treatment for RSV infection; management is primarily supportive. Protective with human monoclonal antibodies is employed for those at the highest risk. The best preventive measure is vaccination. Vaccination during pregnancy provides passive protection to the newborn during the most vulnerable period of life. According to current data, RSV vaccination during pregnancy is safe and is recommended for all pregnant women.

Keywords: vaccination, RSV, pregnancy, newborn.

UVOD

Cepljenje v nosečnosti zagotavlja zaščito nosečnice in ploda pred potencialno nevarnimi okužbami. Predvsem pa omogoča pasivno zaščito novorojenčka pred okužbo.

RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj akutnega bronhiolitisa dojenčkov in mlajših otrok; pri starejših otrocih in odraslih RSV povzroča večinoma blaga prehladna obolenja (1). Težje oblike pljučnice lahko povzroči tudi pri starejših od 65 let (2). Okužba z RSV je eden glavnih vzrokov za umrljivost dojenčkov, mlajših od 6 mesecev, predvsem v nerazvitem svetu. Po podatkih za leto 2019 je bilo na svetu 6,6 milijona z RSV povzročenih bronhiolitisev pri dojenčkih, starih do 6 mesecev (95 % interval zaupanja (IZ): 4,6-9,7 milijona), od tega 1,4 milijona hospitalizacij in 45 700 smrti dojenčkov v bolnišnici zaradi RSV okužbe (3). Vrh pojavljanja okužbe pri dojenčkih je ravno v prvih 6 mesecih

starosti. Tveganje za hujšo obliko bolezni imajo predvsem nedonošenčki, otroci s kronično pljučno boleznijo in prirojeno srčno napako.

RSV je zelo nalezljiv. Širi se s kašljanjem in kihanjem ali z neposrednim telesnim stikom ali dotikanjem predmetov. Okužba se pojavlja predvsem v jesensko-zimskem času, v zadnjem obdobju s pričetkom že oktobra (4). V Sloveniji je bilo laboratorijsko spremljanje RSV uvedeno leta 2006 (5). Mikrobiološki laboratoriji poročajo tedenske podatke o številu opravljenih testiranj na RSV in rezultatih testiranja (6).

ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE OKUŽBE Z RSV

Za zdravljenje RSV okužbe nimamo zdravila, zdravljenje je predvsem podporno, simptomatsko z dodajanjem kisika oziroma mehansko ventilacijo. Najbolj ogroženi dojenčki prejmejo zaščito s humanimi monoklonskimi protitelesi (1). Za preprečevanje okužbe z RSV so izdana priporočila, predvsem navodila o umivanju rok, izogibanju okuženim osebam, izogibanju prostorom z večjim številom oseb itd. (7). Najboljša oblika preprečevanja je cepljenje. Do nedavnega cepiv proti RSV okužbi ni bilo. Od leta 2023 sta na trgu dve cepivi, ki sta že registrirani za klinično uporabo, 24 cepiv je še v fazi razvoja (8). Od dveh registriranih cepiv je eno registrirano tudi za cepljenje nosečnic z namenom zaščite dojenčkov do 6. meseca starosti.

CEPLJENJE PROTI RSV V NOSEČNOSTI

S cepljenjem matere nastanejo protitelesa, ki prehajajo preko posteljice in nudijo pasivno zaščito novorojenčku in dojenčku v prvih mesecih življenja. Tovrsten način zaščite novorojenčka nam je dobro poznan že iz drugih cepljenj v času nosečnosti (cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, cepljenje proti gripi, SARS-CoV-2 ipd.) (9).

Cepivo proti RSV ali RSV cepivo na osnovi perfuzijskega F proteina (RSVpreF) vsebuje stabilna preF glikoproteina iz dveh glavnih antigenških podskupin (RSV A in RSV B) (10). Cepivo vsebuje nekužno beljakovino s površine virusa RSV. Po cepljenju imunski sistem nosečnice ustvari protitelesa proti tej beljakovini, protitelesa preko posteljice potujejo do ploda in ga ščitijo v zgodnjem življenjskem obdobju (10) (11). Cepivo ne vsebuje virusa in ne more povzročiti okužbe.

O varnosti in učinkovitosti cepiva je bila narejena odmevna raziskava MATISSE, objavljena leta 2023 (10). Po raziskavi, v katero je bilo vključenih in sledenih 5683 nosečnic (polovica jih je prejela cepivo in polovica placebo), ki so bile cepljene od 24. do 36. tedna nosečnosti, je bila učinkovitost cepljenja v prvih 90 dneh otrokovega življenja za preprečevanje hujše oblike bolezni 81,8 % (99,5 % IZ: 40,6 do 96,3) in v prvih 180 dneh 69,4 % (97,58 % IZ: 44,3 do 84,1). Cepljenje nosečnic je učinkovito zaščitilo dojenčke pred težjim potekom okužbe. Učinkovitost cepljenja proti RSV okužbi brez hujšega poteka je bila 50 % učinkovita. Otroke cepljenih mater so spremljali do 24 mesecev po rojstvu in niso zaznali nobenih varnostnih signalov. Neželeni učinki en mesec po cepljenju in en mesec po rojstvu otroka so bili enaki v cepljeni in kontrolni skupini. Raziskavo je finančno podprlo farmacevtsko podjetje Pfizer.

Leta 2024 pa je bila v isti reviji objavljena raziskava farmacevtskega podjetja GlaxoSmithKline (GSK) z vključenimi 5328 nosečnicami (11). Učinkovitost cepiva za preprečevanje RSV okužbe je bila 65,5 % (95 % IZ: 37,5 do 82,0), učinkovitost preprečevanja hujše oblike RSV je bila 69 % (95 % IZ: 33,0 do 87,6). Prezgodnji porod se je v cepljeni skupini zgodil v 6,8 %, medtem ko v placebo skupini v 4,9 % (relativno tveganje (*ang. relative risk*) - RR 1,37; 95 % IZ: 1,08 do 1,74; P = 0,01). Neonatalna smrt se je v cepljeni skupini zgodila v 0,4 % (13 od 3494) in v 0,2 % (3 od 1739) v necepljeni skupini (RR 2,16 (95 % IZ: 0,62 do 7,56; P = 0,23),

kar je po mnenju avtorjev najverjetneje posledica prezgodnjega poroda. Zaradi povečanega tveganja za prezgodnji porod v cepljeni skupini je bila raziskava predčasno zaključena.

ODOBRITEV CEPIV S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA ZDRAVILA EMA

S strani evropske agencije za zdravila (European medical agency – EMA) je trenutno za cepljenje nosečnic odobreno cepivo Abrysvo® (12) podjetja Pfizer, odobreno za uporabo 23. avgusta 2023. Uporablja se v enkratnem odmerku, injiciranem v mišice rame. Z njim se lahko cepi starejše od 60 let in nosečnice v gestaciji med 24. in 36. tednom nosečnosti. Cepivo Arexvy® podjetja GSK je EMA odobrila le za cepljenje starejših od 60 let.

NEŽELENI UČINKI CEPLJENJA PRI NOSEČNICAH

Najpogostejše so nosečnice poročale o blagi lokalni reakciji na mestu cepljenja. Sistemski neželeni učinki so bili primerljivi v cepljeni in placebo skupini. Bolečine v mišicah so bile prisotne v 27 % pri cepljenih nosečnicah in v 17 % pri s placebom cepljenih nosečnicah. Glavobol je bil prisoten v 31 % pri cepljeni skupini in v 28 % v placebo skupini (10). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih in so spontano izzveneli (11).

NEŽELENI UČINKI CEPLJENJA PRI NOVOROJENČKIH

Po raziskavi MATISSE neželenih učinkov cepljenja pri novorojenčkih niso zaznali (10). V raziskavi cepiva Arexvy® je cepljenje predstavljalo za 1,4-krat povečano tveganje za prezgodnji porod (11). Drugih neželenih učinkov cepljenja ni bilo zaznanih. Pri natančnejšem pregledu podatkov je bilo ugotovljeno, da je prišlo do porasta prezgodnjega poroda le v skupini nosečnic iz držav v razvoju. Povečanega tveganja za prezgodnji porod v skupini nosečnic iz razvitih držav ni bilo. Po pregledu podatkov cepivo ne predstavlja tveganja za prezgodnji porod (13).

PRIPOROČILA ZA CEPLJENJE PROTI RSV V NOSEČNOSTI

Zaradi hudega bremena bolezni in varnosti cepljenja EMA in strokovna združenja cepljenje nosečnic proti RSV priporočajo (12) (13). V Sloveniji je cepljenje nosečnic proti RSV od septembra 2024 del rednega cepljenja odraslih in je krito iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja. Priporoča se en odmerek med 24. in 36. tednom nosečnosti (14).

NIZKA PRECEPLJENOST NOSEČNIC V SLOVENIJI

Za doseg ustreznih precepljenosti slovenskih nosečnic je v prvi vrsti potrebno izobraziti ginekologe in porodničarje, ki delujejo na primarni ravni. Kot drugo pa je nujno potrebno zagotoviti čim enostavnejšo dostopnost do cepljenja vsem nosečnicam. Najučinkovitejše je cepljenje tam, kjer se nosečnica lahko cepi v sami ginekološki ambulanti po svetovanju s strani zdravstvenega osebja. Žal je število cepljenih nosečnic, za dosedanja priporočena cepljenja v Sloveniji, zelo nizke. Po podatkih za leto 2020 je precepljenost nosečnic proti oslovskemu kašlju v Sloveniji 5,5 % (15) (16). Se pa podatki zelo razlikujejo po regijah in po izvajalcih.

ZAKLJUČEK

Cepljenje proti RSV v nosečnosti je v Sloveniji dostopno in ga krije osnovno zdravstveno zavarovanje. Svetovano je cepljenje nosečnic med 24. in 36. tednom nosečnosti. Cepivo je po do sedaj znanih podatkih varno in učinkovito. Pomembno je izobraževanje primarnih ginekologov, osebnih zdravnikov in tudi splošne javnosti o pomembnosti cepljenja nosečnic za zaščito novorojencev.

Literatura

1. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, idr. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 28. april 2022;13:880368.
2. Niekler P, Goettler D, Liese JG, Streng A. Hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infections in Germany: a nationwide clinical and direct cost data analysis (2010-2019). *Infection.* 16. november 2023;
3. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, idr. 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. *The Lancet.* maj 2022;399(10340):2047–64.
4. Sočan M, Prosenc Trilar K, Steiner Rihtar S. Spremljanje respiratornega sincicijskega virusa v Sloveniji v sezoni 2022/2023. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji. 2024:1-8. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-v-sloveniji/>.
5. Sočan M, Petrovec M, Berginc N, Drinovec B, Eberl Gregorič E, Fišer J, et al. Uvedba laboratorijskega spremljanja respiratornega sincicijskega virusa v Sloveniji. *Zdravstveno varstvo* 2008;47:1-7.
6. NIJZ: Tedensko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa (RSV). Dostopno preko: Tedensko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa (RSV) | Nijz).
7. NIJZ: Respiratorni sincicijski virus. Dostopno preko: Respiratorni sincicijski virus (RSV) | Nijz.
8. Topalidou X, Kaleris AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens.* 19. oktober 2023;12(10):1259.
9. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescurie C, Othenin-Girard V, idr. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis.* 1. april 2016;62(7):829–36.
10. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, idr. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 20. april 2023;388(16):1451–64.
11. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, idr. RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med.* 14. marec 2024;390(11):1009–21.
12. European Medicines Agency (EMA): Abrysvo. Dostopno preko spletne strani: Abrysvo | European Medicines Agency (EMA) (europa.eu)).
13. Statements setting out the advice from the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) on respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme, 11. september 2023, Dostopno preko: Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023).
14. Uradni list RS stran 5106, št. 55, 5.7.2024. Dostopno preko: RS_-2024-055-01931-OB-P001-0000.pdf.
15. Učakar V, Jeraj I, Krnc K. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2020, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za nalezljive bolezni, Zaloška 29, Ljubljana, 2023. Dostopno preko: Spremljanje precepljenosti (deleža cepljenih) | Nijz.
16. NIJZ: Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2020, 2 Zdravstveno stanje prebivalstva. Dostopno preko: LP - 2.2 Porodi in rojstva (nijz.si).

CEPILNI CENTER UKCL



Cepilni center UKCL je namenjen cepljenju zaposlenih, bolnikov, svojcev in vseh ostalih, ki se na ta način želijo zaščititi pred nalezljivimi boleznimi.

Cepilne time sestavljajo izkušeni zdravstveni delavci, ki prijazno svetujejo in strokovno odgovarjajo na vsa, tudi zapletena vprašanja v zvezi s cepljenjem. Cepimo predvsem odrasle, otroke pa od 12. leta naprej. Na voljo so različna cepiva, tako proti sezonskim obolenjem, kot tudi proti ostalim boleznim, proti katerim cepimo skozi vse leto.

CEPIMO PROTI:

- | | |
|---|--|
| ☒ gripi | ☒ noricam |
| ☒ covidu 19 | ☒ otroški paralizi |
| ☒ RSV okužbi | ☒ herpesu zostru |
| ☒ pnevmokokom | ☒ hepatitisoma A in B |
| ☒ meningokokom | ☒ mpox |
| ☒ davici, tetanusu in oslovskemu kašlju | ☒ HPV okužbi |
| ☒ ošpicam, mumpsu in rdečkam | ☒ klopnemu meningoencefalitisu |
| | ☒ tifusu |

Po posebni shemi cepimo tudi osebe po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), osebe na specifični imunosupresivni in imunomodulatorni terapiji ter osebe z anatomsko in funkcionalno asplenijo. Pri cepljenju upoštevamo priporočila NIJZ. Nacionalni Programom cepljenja določa, katera cepljenja so za zavarovane osebe brez doplačila, druga pa nudimo tudi samoplačniško.





Cepljenje na cepilni točki UKC Ljubljana poteka
vsak torek in četrtek med 12. in 15. uro.

Na cepljenje se je potrebno naročiti na: cepljenje.info@kclj.si ali
izjemoma na telefonsko številko 01/522 4628 do 11. ure.

Vabljeni!

Cepilni center UKCL



univerzitetni
klinični center ljubljana
University Medical Centre Ljubljana



