

# Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός : Πρόκληση λοιμώξεων και ανασκόπηση των πρακτικών που ακολουθούνται διεθνώς

Γαβρίλη Σταυρούλα<sup>1</sup>, Ανατολίτου Φανή<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MEN Νεογνών Νος, Αλεξάνδρα

<sup>2</sup>B MEN Νεογνών Νος, Παίδων Αγ. Σοφία

Αλληλογραφία: Σταυρούλα Γαβριλη MEN Νεογνών Νος, Αλεξάνδρα  
Μ. Φιλιππίδη 8 Ν. Φιλοθέη Ψυχικού 11524  
Τηλ.: 6944764701, E-mail: vpgavrili@gmail.com

## Περίληψη

Από την ανακάλυψή του το 1956, ο RSV έχει αναγνωριστεί ως μία από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε μικρά παιδιά σε όλο τον κόσμο. Το ποσοστό εισαγωγής σε νοσοκομεία που οφείλεται σε λοίμωξη από RSV είναι πολύ υψηλό. Στην Ελλάδα, σε επιδημιολογική μελέτη (1998-2000) βρέθηκε ότι το 33,1% των συνολικών εισαγωγών στο νοσοκομείο για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού σε παιδιά ηλικίας από 2 εβδομάδων έως 24 μηνών, οφειλόταν στον RSV. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι υπάρχουν 55.000 έως 125.000 νοσηλείες και 200 έως 500 θάνατοι που σχετίζονται με τον RSV, σε ετήσια βάση. Ομάδες υψηλού κινδύνου αποτελούν κυρίως πρόωρα βρέφη καθώς και βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες ή πνευμονικά νοσήματα αλλά και μεγαλύτερα παιδιά με ανοσοκαταστολή που εκδηλώνουν λοίμωξη του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος, η οποία εμφανίζεται πιο συχνά κατά τη διάρκεια της πρωτολοίμωξης. Η κύρια εκδήλωση μιας τέτοιας λοίμωξης είναι η RSV βρογχιολίτιδα. Η ανοσοπροφύλαξη με τη χρήση του palivisumab ενδείκνυται για την πρόληψη σοβαρής νόσου του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος οφειλόμενης στον RSV. Με δεδομένη την αποτελεσματικότητα και το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του palivisumab, υπάρχει διεθνώς ομοφωνία για την ανάγκη χορήγησής του στους πληθυσμούς που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης από RSV. Το τελευταίο χρονικό διάστημα, υπάρχει μια έντονη συζήτηση σχετικά με το κόστος της ανοσοπροφύλαξης και κατά συνέπεια τις πρακτικές που θα ακολουθούνται. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι συστάσεις των ευρωπαϊκών ιατρικών συλλόγων βασίζονται σε εθνικά επιδημιολογικά δεδομένα με τα οποία γίνεται εκτίμηση των τοπικών παραγόντων κινδύνου που συνυπολογίζονται στην κάθε περίπτωση. Κρίνεται σκόπιμη η συγκέντρωση Ελληνικών δεδομένων για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και την αξιολόγησή τους.

Λέξεις κλειδιά: Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, πρόωρα, λοίμωξη, ανοσοποίηση, palivisumab

## Εισαγωγή

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι ένας ιός της οικογένειας των paramyxoviridae. Από την ανακάλυψή του το 1956, ο RSV έχει αναγνωριστεί ως μία από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε μικρά παιδιά σε όλο τον κόσμο. Προκαλεί οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού σε ασθενείς όλων των ηλικιών και είναι ένα από τα πιο κοινά αίτια λοίμωξης της παιδικής ηλικίας. Τα περισσότερα βρέφη έχουν μολυνθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής τους, και σχεδόν όλα τα παιδιά έχουν προσβληθεί τουλάχιστον μία φορά μέχρι τη συμπλήρωση του δεύτερου έτους της ηλικίας τους.

Αν και η πιο συχνή εκδήλωση λοίμωξης εντοπίζεται στο ανώτερο αναπνευστικό, ένας πληθυσμός ασθενών – κυρίως πρόωρα βρέφη καθώς και βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες ή πνευμονικά νοσήματα αλλά και μεγαλύτερα παιδιά με ανοσοκαταστολή, εκδηλώνουν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, η οποία εμφανίζεται πιο συχνά κατά τη διάρκεια της πρωτολοίμωξης. Η κύρια εκδήλωση μιας τέτοιας λοίμωξης είναι η RSV βρογχιολίτιδα, που μπορεί να σχετίζεται με βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες επιπλοκές, που περιλαμβάνουν παθολογική πνευμονική λειτουργία και υποτροπιάζοντα συριγμό. Η επαναλοίμωξη με RSV σε όλη τη ζωή είναι συχνή.

Αν και η ανάπτυξη ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου θεωρείται υψηλή προτεραιότητα, μέχρι σήμερα κάτι τέτοιο δεν έχει γίνει εφικτό. Για την πρόληψη λοίμωξης από τον RSV συνιστάται η τήρηση των μέτρων υγιεινής και προφύλαξης καθώς και η παθητική ανοσοπροφύλαξη με τη χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος palivizumab σε επιλεγμένο πληθυσμό βρεφών. Καθώς η προφύλαξη αυτή είναι δαπανηρή, απαιτείται προσεκτικός υπολογισμός όλων των παραμέτρων κινδύνου ώστε να δοθεί στον κατάλληλο πληθυσμό με σκοπό τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα και παράλληλα τη συνετή διαχείριση των περιορισμένων πόρων υγειονομικής περίθαλψης.

Το άρθρο αυτό εξετάζει την επιδημιολογία του RSV, την πρόκληση λοιμώξεων σε βρέφη και μικρά παιδιά, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου για σοβαρή νόσο, καθώς και τις πρακτικές που έχουν ακολουθηθεί σε άλλες χώρες, έτσι ώστε να γίνει μια συνολική εκτίμηση των παραγόντων που συνυπολογίζονται στις προσπάθειες πρόληψης.

## Εποχικότητα

Η εμφάνιση λοίμωξης λόγω RSV παρουσιάζει εποχικότητα, με την πλειονότητα των λοιμώξεων να εμφανίζονται τους μήνες του χειμώνα και της άνοιξης για περίοδο που διαρκεί περίπου 6 μήνες.<sup>1</sup>

Υπάρχει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση στη δραστηριότητα του RSV που σχετίζεται με τη διακύμανση της θερμοκρασίας. Στα εύκρατα κλίματα, περιλαμβανομένων των εύκρατων περιοχών του βορείου ημισφαιρίου, οι εξάρσεις σημειώνονται από το φθινόπωρο μέχρι την άνοιξη, ενώ στα τροπικά και υποτροπικά κλίματα οι εξάρσεις σημειώνονται στην περίοδο των βροχών. Δημογραφικοί παράγοντες όπως ο υπερπληθυσμός και η πυκνότητα του πληθυσμού παίζουν επίσης ρόλο στη βαρύτητα των λοιμώξεων λόγω RSV.<sup>2</sup>

Στη χώρα μας, σε επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δύο συνεχόμενες εποχές έξαρσης του ιού και σε 7 παιδιατρικές κλινικές στην Ελλάδα, φάνηκε ότι υπάρχει μια εποχιακή κατανομή από τον Νοέμβριο μέχρι και τον Μάιο με μήνες αυξημένης νοσηρότητας από Ιανουάριο μέχρι Μάρτιο.<sup>3</sup>

## Επιδημιολογία και Βαρύτητα της νόσου

Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι υπάρχουν 55.000 έως 125.000 νοσηλείες και 200 έως 500 θάνατοι που σχετίζονται με τον RSV, σε ετήσια βάση<sup>4,6</sup>. Τα ποσοστά νοσηλείων είναι υψηλότερα μεταξύ των βρεφών, και αυτές σημειώνονται με ετήσιους ρυθμούς 16,9 ανά 1000 για βρέφη ηλικίας από 0 έως 5 μηνών και 5,1 ανά 1000 για βρέφη ηλικίας 6 έως 11 μηνών<sup>5</sup>. Στην Ελλάδα, σε επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δύο συνεχόμενες περιόδους (1998-1999 και 1999-2000) σε επτά παιδιατρικές κλινικές, βρέθηκε ότι το 33,1% των συνολικών εισαγωγών στο νοσοκομείο για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού σε παιδιά ηλικίας από 2 εβδομάδων έως 24 μηνών, οφειλόταν στον RSV<sup>3</sup>. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ) ο RSV ήταν το κύριο αίτιο της λοίμωξης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών έναντι των μεγαλύτερων παιδιών όπου επικρατούσαν άλλοι λοιμογόνοι παράγοντες.<sup>3</sup>

Σε άλλη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μια παιδιατρική κλινική στην Αθήνα επί 3 συνεχόμενα έτη (1997 έως 2000), ο RSV αναγνωρίστηκε ως το κύριο αίτιο (σε ποσοστό 61,5 %) λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού των παιδιών ηλικίας μικρότερης του ενός έτους που εισήχθησαν για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία. Η κύρια εκδήλω-

**Πίνακας 1:** Συστάσεις για χορήγηση ανοσοπροφύλαξης με *palivizumab* σε παιδιά με ΧΠΝΠ ή Συγγενείς καρδιοπάθειες

| Χώρα       | Οργανισμός  | ΧΠΝΠ  | Συγγενείς καρδιοπάθειες   |
|------------|---|---|---|
| ΗΠΑ        | Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία (AAP) 2009   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Μέγιστη χορήγηση 5 δόσεις <sup>43</sup>                                 | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. Συνιστάται επίσης μια επιπλέον δόση <i>palivizumab</i> μετά την επέμβαση <sup>43</sup> |
| ΗΠΑ        | Αμερικανική Εταιρεία Περιγεννητικής National Perinatal Association) 2010  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup>                |
| Καναδάς    | Παιδιατρική Εταιρεία Καναδά (Canadian Paediatric Society) 2009  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. <sup>45</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. Συνιστάται επίσης μια επιπλέον δόση <i>palivizumab</i> μετά την επέμβαση <sup>45</sup> |
| Γερμανία   | Γερμανική Παιδιατρική Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων (DGPI), Γερμανική Εταιρεία Παιδιατρικής Καρδιολογίας (DGPK), Εταιρεία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας (GPP) και Εταιρεία Νεογνολογίας και Παιδιατρικής Εντατικής Ιατρικής (GNPI) 2010 | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. <sup>46</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>46</sup>                |
| Ιταλία     | Ιταλική Εταιρεία Νεογνολογίας (Societa Italiana di Neonatologia) 2004   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. <sup>47</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. <sup>47</sup>  |
| Πορτογαλία | Εταιρεία Νεογνολογίας (Seccao de Neonatologia da S.P.P.) 2006   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>48</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>48</sup>                |
| Ισπανία    | Ισπανική Παιδιατρική Εταιρεία Εταιρεία (Asociacion Espanola de Pediatria) 2005  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, που λαμβάνουν αγωγή για τη ΧΠΝΠ εντός 6 μηνών από την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>49</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών, με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>49</sup>                |

**Πίνακας 2: Συστάσεις για χορήγηση ανοσοπροφύλαξης με palivizumab σε πρόωρα βρέφη**

| Χώρα     | Οργανισμός  | HK < 28 εβδομάδων   | 29 < HK < 32 εβδομάδων   | HK 33-35 εβδομάδων   |
|----------|---|---|--|--|
| ΗΠΑ      | Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία (AAP) 2009   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη σε όλα τα βρέφη, ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>43</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη όλων των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού. Μέγιστη χορήγηση 5 δόσεις. <sup>43</sup>  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, και πληθύνει ένα εκ των δύο ακόλουθα κριτήρια<br>i. παραμονή σε βρεφονηπιακό σταθμό<br>ii. ύπαρξη 1 ή περισσότερων παιδιών ηλικίας μικρότερης των 5 ετών στο σπίτι<br>Μέγιστη χορήγηση 3 δόσεις. <sup>43</sup>   |
| ΗΠΑ      | Αμερικανική Εταιρεία Περιγεννητικής (National Perinatal Association) 2010   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη σε όλα τα βρέφη, ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη όλων των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης (παράγοντες κινδύνου: βρεφονηπιακός σταθμός, παιδιά σχολικής ηλικίας στο σπίτι, έκθεση σε καπνό τσιγάρου, κ.α.) Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup>  |
| Καναδάς  | Παιδιατρική Εταιρεία Καναδά (Canadian Paediatric Society) 2009  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη όλων των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού. <sup>45</sup>  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη όλων των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού. <sup>45</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης (παράγοντες κινδύνου), λαμβάνοντας υπ' όψη και τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα <sup>45</sup>   |
| Γερμανία | Γερμανική Παιδιατρική Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων (DGPI), Γερμανική Εταιρεία Παιδιατρικής Καρδιολογίας (DGPK), Εταιρεία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας (GPP) και Εταιρεία Νεογνολογίας και Παιδιατρικής Εντατικής Ιατρικής (GNPI) 2010 | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη σε όλα τα βρέφη, ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>46</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, με τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:<br>i. έξοδος από τη MENN την εποχή έξαρσης του ιού ή αμέσως πριν την έναρξή της<br>ii. σοβαρή νευρολογική νόσος<br>iii. βρεφονηπιακός σταθμός ή αδέρφια σε βρεφονηπιακό σταθμό <sup>46</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, με τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:<br>i. έξοδος από τη MENN την εποχή έξαρσης του ιού ή αμέσως πριν την έναρξή της<br>ii. σοβαρή νευρολογική νόσος<br>iii. βρεφονηπιακός σταθμός ή αδέρφια σε βρεφονηπιακό σταθμό <sup>46</sup>   |
| Ιταλία   | Ιταλική Εταιρεία Νεογνολογίας (Societa Italiana di Neonatologia) 2004   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη σε όλα τα βρέφη, ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης. <sup>47</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη όλων των βρεφών ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού. <sup>47</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη όλων των βρεφών ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, με τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου (γέννηση κατά την περίοδο έξαρσης, μικρό βάρος γέννησης, απουσία μητρικού θηλασμού, έκθεση σε καπνό τσιγάρου, παρουσία παιδιών στο σπίτι, οικογενές ιστορικό αποπίας, περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, πολύδυμη κύηση, βρεφονηπιακός σταθμός) <sup>47</sup> |

|            |   |   |   |  |
|------------|---|---|---|--|
| Πορτογαλία | Εταιρεία Νεογνολογίας (Seccao de Neonatologia da S.P.P.) 2006         | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη σε όλα τα βρέφη, ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης. <sup>48</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, και για όλη τη διάρκεια της έξαρσης <sup>48</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού με τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου (χρονολογική ηλικία κάτω των 10 εβδομάδων στην αρχή της σεζόν, απουσία θηλασμού ή με διάρκεια μικρότερη των 2 μηνών, αδελφία σχολικής ηλικίας, οικογενειακό ιστορικό άσθματος, δυσπλασίες των αεραγωγών ή νευρομυϊκές ασθένειες, συμβίωση με περισσότερους από τέσσερις ενήλικες), και για όλη τη διάρκεια της έξαρσης <sup>48</sup> |
| Ισπανία    | Ισπανική Παιδιατρική Εταιρεία (Asociación Espanola de Pediatría) 2005 | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη σε όλα τα βρέφη, ηλικίας μέχρι και 12 μηνών κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης. <sup>49</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού, και για όλη τη διάρκεια της έξαρσης <sup>49</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη των βρεφών ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχής έξαρσης του ιού με τουλάχιστον 2 κύριους παράγοντες κινδύνου (ηλικία <10 εβδομάδων κατά την έναρξη της περιόδου έξαρσης, θηλασμός < 2 μηνών, παρουσία άλλων παιδιών στο σπίτι ηλικίας < 14 ετών, βρεφονηπιακός σταθμός, οικογενές ιστορικό συριγμού, περισσότεροι από 4 ενήλικες στο σπίτι, δυσπλασία αναπνευστικού, νευρομυϊκή νόσος) <sup>49</sup>                                      |

ση ήταν η RSV-βρογχιολίτιδα (σε ποσοστό 12% επί του συνόλου των εισαγωγών). Σε όλα τα περιστατικά που ταυτοποιήθηκε ο RSV ως το αίτιο της λοίμωξης η σοβαρότητα της νόσου ήταν μεγαλύτερη έναντι εκείνης των παιδιών με λοίμωξη που δεν οφειλόταν στον RSV. Η παρατήρηση αυτή βεβαιώνεται με την μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας ( $p < 0,001$ ) που απαιτήθηκε στα παιδιά με RSV λοίμωξη καθώς και στο γεγονός ότι στην πλειοψηφία των παιδιών (90%, 18/20) που εισήχθησαν σε ΜΕΘ είχε ταυτοποιηθεί ο RSV. Στη διάρκεια της μελέτης καταγράφησαν δύο θάνατοι εξαιτίας αναπνευστικής ανεπάρκειας - και στα δύο περιστατικά είχε ταυτοποιηθεί ο RSV<sup>7</sup>.

Τέλος, αναφέρεται στη βιβλιογραφία συσχέτιση της σοβαρής λοίμωξης από RSV και της εμφάνισης άσθματος ή επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού στην παιδική ηλικία<sup>8-10</sup>.

### Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ασθένεια από RSV

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ασθένεια από RSV<sup>11-19</sup> διατρέχουν βρέφη με α) χρόνια πνευμονική νόσο της προωρότητας β) συγγενείς καρδιοπάθειες και γ) προωρότητα.

#### α) Χρόνια Πνευμονική Νόσος της Προωρότητας

Η Χρόνια Πνευμονική Νόσος της Προωρότητας (αναφερόμενη στο παρελθόν ως βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ή BPD) είναι η παθολογική κατάσταση της ανώριμης ανάπτυξης των πνευμόνων, με αποτέλεσμα την ανάγκη για συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου. Μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένα ότι τα παιδιά με ΧΠΝΠ έχουν αυξημένη ευπάθεια σε σοβαρή νόσο από RSV.

Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ατελές αγγειακό σύστημα των πνευμόνων ή/και στις βλάβες του επιθηλίου, που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για πνευμονικό οίδημα και υποξία σε λοίμωξη από RSV<sup>20</sup>.

Σε κλινικές δοκιμές που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της RSV ανοσοπροφύλαξης στην πρόληψη των νοσηλείων από RSV, το 13% έως 17% των παιδιών ηλικίας < 24 μηνών με ΧΠΝΠ που έλαβαν εικονικό φάρμακο, νοσηλεύτηκαν για λοίμωξη από RSV τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια περιόδου έξαρσης RSV<sup>21-23</sup>. Επίσης σε μελέτες παρατήρησης βρεφών που δεν έλαβαν ανοσοπροφύλαξη, η ετήσια επίπτωση εισαγωγής στο νοσοκομείο κυμάνθηκε μεταξύ 8% και 39%<sup>11,24,25,26,27,28,12</sup>.

Επιπροσθέτως των αυξημένων ποσοστών της εισαγωγής στο νοσοκομείο, μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με ΧΠΝΠ είχαν αυξημένη ανάγκη για υποστήριξη με μηχανικό αερισμό<sup>17,18</sup> και παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας είτε στον θάλαμο του νοσοκομείου είτε στη ΜΕΘ<sup>18</sup>, έναντι παιδιών χωρίς ΧΠΝΠ.

### β) Συγγενείς Καρδιοπάθειες

Παρά τη σαφή βελτίωση των ποσοστών θνητότητας των παιδιών με συγγενείς καρδιοπάθειες που έχουν προσβληθεί από RSV τα τελευταία χρόνια, εντούτοις παραμένει μεγαλύτερη η συχνότητα νοσηλείας των παιδιών αυτών εξ αιτίας του RSV έναντι του γενικού πληθυσμού των παιδιών.

Παιδιά με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια (που ορίζεται ως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κυάνωση, ή πνευμονική υπέρταση) έχουν 2 έως 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να εισαχθούν σε ΜΕΘ, 3 φορές περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, και έχουν πιο μακρά παραμονή στο νοσοκομείο (8-11 ημέρες έναντι 4-5 ημερών) σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς συγγενή καρδιοπάθεια<sup>29,17,18,30,31</sup>.

### γ) Προωρότητα

Η προωρότητα, ακόμη και επί απουσίας ΧΠΝΠ, είναι παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία από RSV. Οι παράγοντες που φαίνονται να ενισχύουν τον κίνδυνο νοσηλείας είναι το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα των πρόωρων βρεφών, η ελλιπής μεταβίβαση των μητρικών αντισωμάτων, καθώς και η ατελής ανάπτυξη των πνευμόνων<sup>32</sup>.

Στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου της κλινικής δοκιμής αξιολόγησης της RSV ανοσοπροφύλαξης, το 8% των παιδιών χωρίς ΧΠΝΠ που γεννήθηκε με ηλικία κύησης (ΗΚ) < 35 εβδομάδων εισήχθη στο νοσοκομείο για λοίμωξη από RSV κατά τη διάρκεια μιας και μόνο εποχής έξαρσης<sup>21-23</sup>.

Σε Ελληνική μελέτη παρατήρησης, το ποσοστό των πρόωρων βρεφών που νοσηλεύτηκαν για RSV λοί-

μωξη ήταν 12% επί του συνόλου των παιδιών<sup>7</sup>. Εκτός από την μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηλείας, τα πρόωρα βρέφη έχουν μακρύτερη παραμονή στο νοσοκομείο ή τη ΜΕΘ σε σύγκριση με τα υγιή βρέφη<sup>18,31</sup>.

Μελέτες σε πολλές χώρες γενικά απέδειξαν ότι ο κίνδυνος νοσηλείας είναι αντιστρόφως ανάλογος της ωριμότητας της κύησης. Σε μελέτες παρατήρησης εισήχθησαν στο νοσοκομείο για RSV λοίμωξη ποσοστό 7% έως 13% των παιδιών που γεννήθηκαν με ΗΚ < 32 εβδομάδες, έναντι του ποσοστού 2% έως 7% εκείνων με ΗΚ > 32 εβδομάδων.<sup>11,24,26,15,12,13,14,15,16,33</sup>

Τέλος, σε διάφορες μελέτες έχουν εξεταστεί πολλοί παράγοντες που φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης από RSV λοίμωξη μεταξύ των πρόωρων βρεφών. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι :

- Γέννηση ακριβώς πριν από την έναρξη εποχιακής έξαρσης του RSV καθώς και μικρή ηλικία κατά τη διάρκεια της εποχής έξαρσης.<sup>11,13,16,34</sup>
- Ύπαρξη μικρών παιδιών (προ-σχολικής ή σχολικής ηλικίας) στο σπίτι.<sup>26,15,18,35,36</sup>
- Παραμονή του βρέφους σε βρεφονηπιακό σταθμό.<sup>16</sup>
- Εκθεση σε καπνό τσιγάρου, τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>33</sup> όσο και αργότερα στο σπίτι.<sup>15,16,35</sup>
- Συγχρωτισμός στην κατοικία του βρέφους με αυξημένο αριθμό ατόμων<sup>16</sup>

## Άλλες παθολογικές καταστάσεις

### α. Νευρομυϊκές διαταραχές

Τα παιδιά με νευρομυϊκές διαταραχές μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, λόγω μειωμένης ζωτικής χωρητικότητας, μειωμένης ικανότητας αποβολής των εκκρίσεων και αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης<sup>19</sup>. Σε μια προοπτική μελέτη, τα παιδιά με νευρομυϊκή δυσλειτουργία που νοσηλεύτηκαν με RSV λοίμωξη είχαν περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν εισαγωγή στη ΜΕΘ και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς νευρομυϊκές διαταραχές.<sup>19</sup>

### β. Κυστική ίνωση

Τα παιδιά με κυστική ίνωση έχουν περισσότερες πιθανότητες από τους υγιείς μάρτυρες να απαιτήσουν νοσηλεία για ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού<sup>37</sup>. Η μειωμένη ανοσία και η μειωμένη κά-

**Πίνακας 3: Συστάσεις για χορήγηση ανοσοπροφύλαξης με palivizumab σε παιδιά με άλλες παθολογικές καταστάσεις**

| Χώρα       | Οργανισμός  | Κυστική ίνωση   | Νευρομυϊκές διαταραχές   | Ανοσοκαταστολή   |
|------------|---|---|--|--|
| ΗΠΑ        | Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία (AAP) 2009   | Δεν συνιστάται <sup>43</sup>  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 12 μηνών. Μέγιστη χορήγηση 5 δόσεις. <sup>43</sup>                                | Αν και δεν γίνονται συγκεκριμένες συστάσεις, αναφέρεται ότι παιδιά με σοβαρή ανοσοκαταστολή ή AIDS μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση του palivizumab <sup>43</sup> |
| ΗΠΑ        | Αμερικανική Εταιρεία Περιγεννητικής (National Perinatal Association) 2010   | Αν και δεν γίνονται συγκεκριμένες συστάσεις, αναφέρεται ότι παιδιά με κυστική ίνωση μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση του palivizumab <sup>44</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup> | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 24 μηνών. Χορήγηση σε όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης του RSV. <sup>44</sup>                                   |
| Καναδάς    | Παιδιατρική Εταιρεία Καναδά (Canadian Paediatric Society) 2009  | Δεν αναφέρεται <sup>45</sup>  | Δεν αναφέρεται <sup>45</sup>   | Ο θεράπων ιατρός πρέπει να συνεκτιμήσει την κλινική εικόνα του παιδιού <sup>45</sup>   |
| Γερμανία   | Γερμανική Παιδιατρική Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων (DGPI), Γερμανική Εταιρεία Παιδιατρικής Καρδιολογίας (DGPK), Εταιρεία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας (GPP) και Εταιρεία Νεογνολογίας και Παιδιατρικής Εντατικής Ιατρικής (GNPI) 2010 | Δεν αναφέρεται <sup>46</sup>  | Δεν αναφέρεται <sup>46</sup>   | Δεν αναφέρεται <sup>46</sup>   |
| Ιταλία     | Ιταλική Εταιρεία Νεογνολογίας (Societa Italiana di Neonatologia) 2004   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας <12 μηνών <sup>4</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 12 μηνών <sup>47</sup>  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη στα παιδιά ηλικίας < 12 μηνών <sup>47</sup>  |
| Πορτογαλία | Εταιρεία Νεογνολογίας (Seccao de Neonatologia da S.P.P.) 2006   | Δεν αναφέρεται <sup>48</sup>  | Δεν αναφέρεται <sup>48</sup>   | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη <sup>48</sup>  |
| Ισπανία    | Ισπανική Παιδιατρική Εταιρεία Εταιρεία (Asociacion Espanola de Pediatria) 2005  | Δεν αναφέρεται <sup>49</sup>  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη <sup>49</sup>  | Συνιστάται η ανοσοπροφύλαξη <sup>49</sup>  |

θαρση της βλέννης που σχετίζονται με την κυστική ίνωση, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο πολλαπλασιασμό του ιού και καταστροφή του επιθηλίου, ευνοώντας τον αποικισμό των βακτηρίων<sup>38</sup>.

Σε μια προοπτική μελέτη 48 παιδιών με κυστική ίνωση, περίπου το 8% εξ αυτών νοσηλεύθηκε για RSV λοίμωξη κατά τους πρώτους 12 μήνες της ζωής τους, ποσοστό που είναι σημαντικά υψηλότερο έναντι του 1% έως 3% που απαντάται σε υγιή παιδιά στις ΗΠΑ<sup>5,11</sup>. Επιπλέον, η νοσηλεία των παιδιών αυτών χαρακτηρίστηκε από παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή παραμονή (μέση

διάρκεια 22 ημέρες) και συχνή ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (43%).<sup>39</sup>

### γ. Ανοσοκαταστολή

Σε μια μελέτη με ανοσοκατεσταλμένα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών, αποδείχθηκε ότι τα παιδιά που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία έχουν περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν εισαγωγή σε ΜΕΘ και τελικά να καταλήξουν από RSV λοίμωξη έναντι παιδιών με επαρκές ανοσοποιητικό σύστημα.<sup>40</sup>

#### δ. Σύνδρομο Down

Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης παιδιών με σύνδρομο Down και αποκλείοντας τους άλλους γνωστούς παράγοντες υψηλού κινδύνου (συγγενείς καρδιοπάθειες, προωρότητα, χρόνια πνευμονική νόσος), φάνηκε ότι ποσοστό 7% των παιδιών αυτών νοσηλεύθηκαν με λοίμωξη από RSV κατά το πρώτο έτος της ζωής τους.<sup>41</sup> Επιπλέον, σε 13% αυτών των παιδιών απαιτήθηκε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

#### Ανοσοπροφύλαξη

Από το 2000 είναι διαθέσιμο ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, το palivizumab, το οποίο εξουδετερώνει τον ιό δεσμεύοντας τις πρωτεΐνες σύντηξης (F). Το palivizumab, το οποίο χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση, ενδείκνυται για την πρόληψη σοβαρής νόσου του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος οφειλόμενης στον RSV και είναι εγκεκριμένο για χρήση σε βρέφη και παιδιά:

- που έχουν γεννηθεί μετά από κύηση  $\leq 35$  εβδομάδων και είναι ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών κατά την έναρξη της εποχιακής έξαρσης του RSV.
- ηλικίας μικρότερης των 2 ετών που χρειάζονται αγωγή για βρογχοπνευμονική δυσπλασία μέσα στους τελευταίους 6 μήνες.
- ηλικίας μικρότερης των 2 ετών και με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια.

Η συνιστώμενη δοσολογία του palivizumab είναι 15 mg/kg βάρους σώματος, χορηγούμενη άπαξ μηνιαίως κατά την διάρκεια περιόδων αναμενόμενης έξαρσης του RSV στην κοινότητα. Όπου είναι δυνατό η πρώτη δόση πρέπει να χορηγείται πριν την έναρξη της εποχιακής έξαρσης του εποχιακού RSV. Οι παραπάνω δόσεις πρέπει να χορηγούνται μηνιαίως καθ' όλη τη διάρκεια της εποχής του RSV.

Η αποτελεσματικότητα του palivizumab καταδείχθηκε σε πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, όπου φάνηκε μια συνολική μείωση κατά 55% σε όλες τις εργαστηριακά επιβεβαιωμένες νοσηλείες από RSV, σε βρέφη με HK<35 εβδομάδων, με ή χωρίς ΧΠΝΠ που έλαβαν palivizumab μηνιαίως κατά τη διάρκεια της εποχής του RSV, σε σύγκριση με τα βρέφη που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,8% έναντι 10,6%,  $p < 0.001$ )<sup>21</sup>.

Σε ανάλυση υποομάδας, υπήρξε μια σημαντική μείωση των εισαγωγών σε νοσοκομείο μεταξύ των βρεφών με ΧΠΝΠ (7,9% έναντι 12,8%,  $P = 0,04$ ) και χωρίς ΧΠΝΠ (1,8% έναντι 8,1%,  $P < 0,001$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο<sup>21</sup>.

Σε βρέφη με HK μεταξύ 32 και 35 εβδομάδων, τα ποσοστά μείωσης των εισαγωγών σε νοσοκομείο ήταν παρόμοια μεταξύ αυτών με και χωρίς ΧΠΝΠ (περίπου 80%) και ήταν υψηλότερα έναντι αυτών που γεννήθηκαν με HK<32 εβδομάδων<sup>21</sup>. Επιπλέον, υπήρξε μια μείωση των ημερών νοσηλείας και του ποσοστού που απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ, μεταξύ των βρεφών που έλαβαν palivizumab σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν εικονικό φάρμακο<sup>21</sup>. Σε μελέτη σε παιδιά με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια, παρατηρήθηκε μείωση κατά 45% των νοσηλείων σε παιδιά που έλαβαν palivizumab σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,3% έναντι 9,7%,  $P = 0,003$ )<sup>42</sup>. Επίσης, στα παιδιά αυτά ήταν σημαντικά μειωμένη η διάρκεια της νοσηλείας (57,4 έναντι 129,0 ημέρες ανά 100 παιδιά,  $P = 0,003$ ).

#### Συστάσεις για την ανοσοπροφύλαξη

Από το 1997 μέχρι και σήμερα έχουν εκδοθεί διάφορες συστάσεις για τη χορήγηση της ανοσοπροφύλαξης σε βρέφη και παιδιά, από πολλές Παιδιατρικές και Νεογνολογικές Επιστημονικές Επιτροπές διεθνώς. Οι συστάσεις αναφέρονται αναλυτικά στους Πίνακες 1, 2, 3.

#### Συζήτηση

Με δεδομένη την αποτελεσματικότητα και το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του palivizumab, υπάρχει διεθνώς ομοφωνία για την ανάγκη χορήγησής του στους πληθυσμούς που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης από RSV. Όμως, το τελευταίο χρονικό διάστημα υπάρχει μια έντονη συζήτηση σχετικά με το κόστος της ανοσοπροφύλαξης και κατά συνέπεια τις πρακτικές που θα ακολουθούνται στην ομάδα πρόωρων βρεφών με HK από 33-35 εβδομάδες, καθώς αυτή αποτελεί και τη μεγαλύτερη ομάδα πρόωρων βρεφών.

Το 2009, η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία (AAP) διαφοροποίησε τις συστάσεις της για την ανοσοπροφύλαξη των πρόωρων βρεφών Ηλικίας Κύησης 33-35 εβδομάδων, τονίζοντας ότι η προφύλαξη με τη χρήση του palivizumab είναι αποτελεσματική αλλά δαπανηρή παρέμβαση<sup>43</sup>.

Είναι ενδιαφέρον ότι μετά τον υπολογισμό της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της πρόληψης



μια νοσηλείας από RSV για διαφορετικές ομάδες υψηλού κινδύνου (χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη μελέτη IMPract), διαπιστώθηκε ότι κοστίζει περισσότερο η πρόληψη της νοσηλείας σε βρέφη HK < 32 εβδομάδων (95.744 \$) έναντι της πρόληψης νοσηλείας στην ομάδα με HK 32 έως 35 εβδομάδες (54.878\$). Έτσι, δεν είναι σαφές για ποιο λόγο γίνεται σύσταση για περιορισμένη πρόσβαση στην προφύλαξη για την ομάδα πρόωρων βρεφών με HK 32 έως 35 εβδομάδων<sup>50</sup>.

Αλλωστε, όπως επισημαίνεται σε άρθρο που σχολιάζει τις συστάσεις της AAP<sup>51</sup>, το κόστος της ανοσοπροφύλαξης με palivizumab εξισορροπείται από το γεγονός ότι ο αριθμός των πρόωρων βρεφών με HK 32-35 εβδομάδες είναι πολύ μικρός και αντιπροσωπεύει ένα πολύ μικρό μέρος των συνολικών δαπανών για την υγεία.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, η ομάδα των πρόωρων βρεφών με HK μεταξύ 33-35 εβδομάδων φαίνεται να έχει αυξημένη νοσηρότητα λόγω λοίμωξης από RSV. Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 9 γεωγραφικά απομακρυσμένα διαμερίσματα των ΗΠΑ, σε παιδιά ηλικίας < 1 έτους, με βρογχολίτιδα ή πνευμονία από RSV φάνηκε ότι τα βρέφη με HK μεταξύ 33-35 εβδομάδων συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά εισαγωγής σε ΜΕΘ και ανάγκης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και τη ΜΕΘ.<sup>52</sup>

Τα ανωτέρω δεδομένα είναι συμβατά με τα δεδομένα Ελληνικής μελέτης, σύμφωνα με τα οποία κατά τη διάρκεια τεσσάρων συνεχόμενων περιόδων έξαρσης του RSV, η πλειοψηφία των πρόωρων βρεφών που εκδήλωσε βρογχολίτιδα ήταν βρέφη με HK 32-36 εβδομάδων (87% επί του συνόλου των πρόωρων βρεφών που νοσηλεύθηκαν για βρογχολίτιδα).<sup>7</sup>

Στις συστάσεις της AAP, τονίζεται επίσης ότι για το συγκεκριμένο πληθυσμό βρεφών δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η ανοσοπροφύλαξη μετά τον 3ο μήνα ηλικίας του βρέφους και όχι για περισσότερες από 3 δόσεις. Όμως, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης, τα επίπεδα της μητρικής ανοσοσφαιρίνης (IgG) που έχουν μεταφερθεί μέσω του πλακούντα ελαττώνονται αμέσως μετά τον τοκετό και φτάνουν στα χαμηλότερα επίπεδά τους κατά τον 4ο – 6ο μήνα ζωής του βρέφους.<sup>53</sup>

Συμβατά με τα ανωτέρω είναι τα αποτελέσματα μελέτης σύμφωνα με τα οποία σε βρέφη με HK μεταξύ 33-36 εβδομάδων που νοσηλεύθηκαν για λοίμωξη από RSV, το 1/3 των νοσηλειών έγιναν σε βρέφη ηλικίας 3-6 μηνών<sup>54</sup>.

Σε άλλη μελέτη 55 παρατηρήθηκε ότι η διάμεση

ηλικία των βρεφών με HK 32 - 35 εβδομάδων που νοσηλεύθηκαν για RSV λοίμωξη ήταν οι 5,0 μήνες έναντι 5,5 μηνών για βρέφη HK < 32 εβδομάδων.

Τέλος, μετά από ανάλυση των νοσηλειών λόγω RSV παιδιών ηλικίας < 1 έτους σε 9 νοσοκομεία, βρέθηκε ότι η HK 33 έως 35 εβδομάδων ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, μακρόχρονη παραμονή στη ΜΕΘ (7,7 vs 5,8 ημέρες για βρέφη με HK < 32 εβδομάδες), και μακρύτερη νοσηλεία (8,4 ημέρες έναντι 6,8 ημερών για βρέφη με HK < 32 εβδομάδες)<sup>52</sup>.

Όπως φαίνεται και από τους συνημμένους πίνακες, ο συνδυασμός των βιβλιογραφικών δεδομένων και των στοιχείων που συγκεντρώθηκαν σε διάφορες χώρες μέσω των εθνικών μελετών, είχε ως αποτέλεσμα την έκδοση τοπικών συστάσεων για τη χορήγηση της ανοσοπροφύλαξης, που δεν έχουν προσαρμοστεί στις συστάσεις της AAP.

Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις, όπως στις συστάσεις της Αμερικανικής Περιγεννητικής Εταιρείας, γίνεται λόγος για χορήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου έξαρσης, ενώ στις συστάσεις του Καναδά γίνεται ειδική μνεία στο ότι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα για την εκτίμηση της περιόδου έξαρσης.

Αξιοσημείωτο επίσης είναι ότι οι συστάσεις των ευρωπαϊκών ιατρικών συλλόγων βασίζονται σε εθνικά επιδημιολογικά δεδομένα με τα οποία γίνεται εκτίμηση των τοπικών παραγόντων κινδύνου που συνυπολογίζονται στην κάθε περίπτωση. Με βάση τα ανωτέρω κρίνεται σκόπιμο η συγκέντρωση Ελληνικών δεδομένων για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και την αξιολόγησή τους.

## Respiratory Syncytial Virus Disease: Epidemiology and review of international practices

Stavroula G., Anatolitou F.

<sup>1</sup>Nicu Alexandra Hospital

<sup>2</sup>B Nicu Paidon Agia Sofia Hospital

Correspondence: Gavrieli Stavroula Nicu Alexandra Hospital  
M. Filippidi 8 N. Filothei Psychico, 11524  
Tel.: +30 6944764701  
E-mail: vpgavrili@gmail.com

### Summary

Since its discovery in 1956, respiratory syncytial virus (RSV) has been recognized as one of the most common

causes of serious lower respiratory tract infections in young children worldwide.

Hospitalization rate due to RSV infections is very high. According to the epidemiological data available in Greece for the years 1998-2000, the rate of RSV-hospitalization in infants and children aged 2 weeks to 24 months was equal to 33,1% of total hospitalizations due to LRTI. Among US children, there are an estimated 55.000 to 125.000 RSV-associated hospitalizations and 200 to 500 RSV-associated deaths each year.

Children born with certain medical conditions, specifically chronic lung disease (CLD) of prematurity, congenital heart disease (CHD), and prematurity have consistently been found to be at increased risk for severe RSV disease. Immunoprophylaxis with the use of palivizumab – with its given efficacy and favourable safety profile, is highly recommended for this high risk population.

However, the prophylaxis is costly and thus there is a worldwide scientific interest to run epidemiology and clinical trials in order to identify the best timing to provide the prophylaxis, as well as the independent risk factors among the high risk population. Based on these findings medical associations published recommendations and guidelines for prevention.

In this article we review the epidemiology of RSV infections in infants and young children, including the risk factors for severe disease and the recommendations for prevention issued by European and American Medical Associations.

*Key words: RSV, preterm, infection, immunization, palivizumab*

## Βιβλιογραφία

- Hall CB, McCarthy CA, Respiratory Syncytial Virus, In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Oxford, UK: Churchill Livingstone 2005:1-49
- Simoes EAF, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22(2 Suppl):S13-S18.
- Constantopoulos AG et al. Burden of Respiratory Syncytial Viral Infections on Paediatric Hospitals: A Two-Year Prospective Epidemiological Study *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2002) 1:102-107
- Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001;183:16–22.
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588–598.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA.* 1999;282:1440–1446.
- Tsolia MN, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *European Journal of Epidemiology* 18: 55–61, 2003.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:137–141.
- Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16:386–392.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541–545.
- Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr.* 2000;137:865–870.
- Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child.* 2003;88:1065–1069.
- Joffe S, Escobar GJ, Black SB, et al. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics.* 1999;104(4 pt 1):894–899.
- Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, et al. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154:55–61.
- Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:874–879.
- Law BJ, Langley JM, Allen U, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:806–814.
- Buckingham SC, Quasney MW, Bush AJ, et al. Respiratory syncytial virus infections in the pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2:318–323.
- Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, et al. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatr Pulmonol.* 1989;7:167–170.
- Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infec-

- tion and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:485–491.
20. Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(suppl 1):S33–S40.
  21. 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(3 pt 1): 531–537.
  22. Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2003;112(6 pt 1):1447–1452.
  23. PREVENT. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics.* 1997;99:93–99.
  24. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, et al. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F64–F68.
  25. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, et al. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child.* 2000;83:313–316.
  26. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:592–597.
  27. Liese JG, Grill E, Fischer B, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr.* 2003;162:230–236.
  28. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics.* 1997;99:E9.
  29. Duppenthaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, et al. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 2004;89:961–965.
  30. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med.* 1992;20:1406–1413.
  31. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, et al. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003;143(suppl 5):S142–S149.
  32. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(suppl 2):S33–S37; discussion S37–S39.
  33. 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;27:788–793.
  34. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr.* 1981;98:708–715.
  35. Broughton S, Roberts A, Fox G, et al. Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax.* 2005;60:1039–1044.
  36. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:815–820.
  37. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1999;103:619–626.
  38. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:169–174.
  39. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988;113:826–830.
  40. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med.* 1986;315:77–81.
  41. 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–e1081.
  42. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532–540.
  43. Committee on Infectious Diseases. Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2009;124:169–1701.

44. National Perinatal Association Guideline Statement: Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention 2010. Accessed at: <http://www.nationalperinatal.org/advocacy/pdf/Respiratory-Syncytial-Virus-Prevention-2010.pdf>
45. Samson L, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prevention of respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 2009;14:521-526.
46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab. Accessed at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-12\\_S2k\\_Prophylaxe\\_von\\_schweren\\_RSV-Erkrankungen\\_bei\\_Risikokindern\\_mit\\_Palivizumab\\_07-2010\\_07-2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-12_S2k_Prophylaxe_von_schweren_RSV-Erkrankungen_bei_Risikokindern_mit_Palivizumab_07-2010_07-2011.pdf)
47. Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neonatologia. Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS). Aggiornamento 2004. *Acta Neonatologia & Pediatrica* 2004;1:19-29.
48. Seccao de Neonatologia da S.P.P.: Recomendacoes para a Prevencao da Infeccao por Virus Sincizial Respiratorio. Accessed at: <http://www.lusoneonatologia.net/page/publications/consensus/pt?pg=1>.
49. Figueras Aloy J, Quero J y Comité de Estandares de la Sociedad Espanola de Neonatologia. Recomendaciones para la prevencion de la infeccion por virus respiratorio sincizial. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:357-362.
50. Moler FW, Brown RW, Faix RG et al. Comments on Palivizumab (Synagis). *Pediatrics* 1999; 103 (2):495-497.
51. Krilov LR, Weiner LB, Yogev R et al. The 2009 COID Recommendations for RSV Prophylaxis: Issues of Efficacy, Cost, and Evidence-Based Medicine. *Pediatrics* 2009; 124:1682-1684.
52. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J. Pediatr* 2003; 143: S133-141.
53. Yeung CY, Hobbs JR. Serum-gamma-G-globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet* 1968; 7553:1167-70.
54. Law BJ, Langley JM, Allen U et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *J. Paediatr Child Health* 1998; 3(6):402-404.
55. McCormick J, Tubman R. Readmission with respiratory syncytial virus (RSV) infection among graduates from a neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34(4):262-266.