

Respirační syncytiální virus – možnosti prevence a léčby

František Kopřiva, Vladimír Mihál

Dětská klinika FN a LF UP Olomouc

Respirační syncytiální virus (RSV) je nejčastější patogen vyvolávající celosvětově infekce dýchacích cest u kojenců a batolat. V tomto přehledu autor uvádí přehled historie, mikrobiologie, epidemiologie, patofyziologie a klinického obrazu této infekce. Léčba je většinou pouze podpůrná. Řešení v současné době nabízí imunoprofylaxe palivizumabem.

Klíčová slova: bronchiolitis, astma, wheezing, humanizovaná protilátka, imunoprofylaxe RSV.

Respiratory syncytial virus – preventive and therapeutic options

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common respiratory pathogen in infants and young children worldwide. This review summarizes the history, microbiology, epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations of this infection. RSV treatment modalities are mainly supportive. Currently, immunoprophylaxis with palivizumab is the management strategy of choice.

Key words: bronchiolitis, asthma, wheezing, humanized antibody, RSV immunoprophylaxis.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 175–180

V prvních letech života u dětí jsou infekce dýchacích cest nejčastějšími onemocněními. Více než 70–80 % akutních respiračních onemocnění je způsobeno 200 různými viry, především z čeledi *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Adenoviridae* a *Herpesviridae*. Respirační onemocnění mají převážně sezónní charakter a vyšší výskyt je v podzimních a zimních měsících (1, 2).

Většina infekcí dýchacích cest je onemocnění horních dýchacích cest, kdy nejčastějšími příznaky jsou nachlazení – rýma, katar horních cest dýchacích, kašel, chrapot, stridor a dysfonie. Při vyšetření vidíme rýmu a faryngitidu často společně s konjunktivitidou i komplikované zánětem středního ucha. U dítěte je přítomná horečka, poruchy krmení a změna chování. Tato onemocnění nevyžadují speciální léčbu.

Asi u 1/3 dětí s virovými infekty dýchacích cest se rozvíjí příznaky onemocnění dolních dýchacích cest – tachypnoe, pískoty, závažnější kašel, dušnost (3).

V roce 1956 izoloval u kojenců R. J. Chanock (u jednoho s bronchiolitidou a u druhého s pneumonií) virus, který kultivoval a tvořil mnohobuněčné obrovské buňky se syncytiem – a přejmenoval „chimpanzee coryza agent (CCA)“ a nazval jej jako „respiratory syncytial virus“ (4, 5, 6).

Epidemiologie

Infekce RSV má typicky sezónní charakter (podobně jako lidský metapneumovirus HMPV), na rozdíl od ostatních virů způsobujících bronchiolitidu (adenovirů, rinovirů, parainfluenzy a influenzy). RSV sezóna začíná každoročně koncem října a končí většinou v dubnu, ale ojediněle

se vyskytují RSV infekce i v průběhu roku mimo sezónu. Infekce se vyskytuje celosvětově a postihuje zejména kojence a batolata (7).

Jednotlivé sezóny se liší jak délkou, tak v počtu a v závažnosti jednotlivých onemocnění. K infekci dochází obvykle v rozmezí od 6 týdnů do 2 let života (68,8 % v 1. roce, 82,6 % do 2 let). RSV virus je vysoce nakažlivý. Klinický obraz onemocnění se může manifestovat jako běžné respirační onemocnění, ale může vyústit až v bronchiolitidu, pneumonii nebo tracheobronchiolitidu. Maximum výskytu je mezi 2. až 5. měsícem věku. Po prodělání onemocnění nevzniká dlouhodobá imunita (maximálně 2–3 měsíce), a proto jsou reinfekce časté. Závažnější formy se vyskytují u chlapců (1,5:1). U většiny dětí lze sérologicky prokázat přítomnost protilátek proti RSV do 3 let věku.

Přibližně 40 % všech primárních RSV infekcí vede k zánětu dolních dýchacích cest. Mortalita se u rizikových skupin udává 4 %. V kojeneckém věku je úmrť vyvolané RSV infekcí 10× častější než virem chřipky. Za nejvíce rizikové jsou považovány předčasně narozené děti, děti s chronickým plicním onemocněním, děti s vrozenými srdečními vadami a děti s poruchami imunity. Jen v USA je RSV důvodem 100 000 hospitalizací a 4 000 úmrtí ročně. RSV je příčinou 75 % bronchiolitid a 40 % pneumonií ve věku do 3 let. Závažnost onemocnění s věkem klesá a u dospělých se projevuje jen jako lehká infekce horních cest dýchacích (8).

Pravděpodobnost rozvoje infekce závisí na věku a expozici virům. Virus se přenáší kapénkově, popř. přímým kontaktem s infikovanou osobou nebo kontaminovanými povrchy. Virus přežívá 20 minut na kůži, 90 minut na gumových rukavicích

a na povrchu kuchyňské linky až 6 hodin. Prevence proti šíření infekce je jednoduchá a účinná – umývání rukou a izolace nemocných. Vylučování viru u nemocných trvá asi 1 týden a je prodlouženo u imunokompromitovaných jedinců (9, 10).

Rizikové faktory RSV infekce jsou:

- věk pacienta,
- zvýšená expozice virům – sourozenec v rodině, návštěva jeslí, porod v sezóně, hospitalizace a socioekonomická situace,
- nižší hmotnost, malnutrice, děti s chronickým plicním onemocněním – CF, děti s vrozenými srdečními vadami a metabolickými vadami a děti s poruchami imunity,
- negativní vlivy na funkce plic – kouření v rodině a znečištění životního prostředí – mají zvýšené riziko těžkého průběhu RSV infekce.

Příčinou těžké závažné život ohrožující infekce RSV je nedostatečná adaptivní imunita, s porušenou clearance viru závislá na méně účinné složce přirozené imunity (10, 11).

Průkaz infekce

U akutních infekcí dýchacích cest byly nejčastěji prokázány viry – adenoviry, coronaviry, enteroviry, metapneumoviry, viry chřipky, parainfluenza, rinoviry, RSV viry, bocavirus a nověji i polyomaviry – WU a KI.

Viry můžeme prokázat:

- kultivací virů,
- sérologicky,
- imunofluorescencí či imunoesejí/průkaz antigenu – nazofaryngeální stěr, výplach,
- PCR metodou – průkaz nukleové kyseliny.

První dvě metody jsou laboratorně náročné a i pomalé – 10 dnů respektive 2 a více týdnů potřebné k tvorbě dostatečné hladiny protilátek. Infekce většinou odezní bez větších komplikací dříve než máme k dispozici výsledek (3).

K diagnostice RSV viru se nejčastěji užívá testů k rychlé detekci antigenu (přímá imunofluorescence a enzymová immunoassay). Barevná změna testu umožňuje odečíst výsledek pouhým okem během několika minut. Výhodou je také jednoduchý postup a příznivá cena těchto testů. Testy využívající monoklonálních protilátek vykazují senzitivitu i specifitu nad 85 %. Výsledky jsou prakticky ihned k dispozici.

Ke kultivaci RSV je využíván nazofaryngeální sekret získaný odsátím. Polymerázová řetězová reakce k průkazu RSV je vysoce specifická a citlivá, nevýhodou je však ve srovnání s expresními testy její nákladnost a zatím krátká expirace.

Sérologické vyšetření rovněž nepomáhá, jeho senzitivita je u kojenců velmi nízká (8, 12, 13).

Mikrobiologie

Na povrchu RSV viru se nachází dva glykoproteiny: fúzní protein F umožňující fúzi splynutí a kontaktní G protein, který je hlavním antigenem zodpovědným za virulenci. Tyto dvě bílkoviny jsou zodpovědné za infekčnost viru a podílí se na patogenezi onemocnění a jsou logicky prvním terčem obranných protilátek hostitele (obrázek 1). Existují dvě antigenní formy RSV viru, které se nazývají A a B. Mezi nimi je 25% antigenní shoda. Protein F má menší variabilitu a shoda je v 50%. V sezóně je zastoupení subtypů stejné, ale subtyp A vyvolává závažnější formu onemocnění (3).

Úloha imunitní odpovědi v patogenezi RSV infekce

Lidský respirační syncytiální virus je antigenně stabilní virus, který způsobuje u lidí závažná respirační onemocnění. RSV virus je člen rodiny paramyxovirů a je tvořen jednovláknovou RNA kódující 10 bílkovin, z nichž nejdůležitější jsou dva povrchové

glykoproteiny G a F (tabulka 1). G protein umožňuje přichycení viru na povrchu buňky. Naproti tomu F protein umožňuje průnik viru do hostitelské buňky. Protein F též řídí agregaci mnohobuněčných buněk a vznik syncytií, po kterých má virus název. Na povrchu virů jsou PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) fylogeneticky vysoce konzervované struktury, které jsou rozeznávány pomocí receptorů PPR (Pathogen Pattern Receptor) = PRR (Pathogen Recognition Receptor), mezi které patří rodina TLR receptorů. RSV rozeznávají extracelulární TLR receptory TLR2/TLR6 a TLR3, jejichž nižší aktivita zvyšuje riziko RSV infekce. TLR4 váže lipopolysacharid (LPS) z gramnegativních bakterií, ale i protein F RSV viru.

RSV napadá epitelální buňky horních cest dýchacích a způsobuje jejich nekrózu spojenou se splyváním sousedních buněk. Při replikaci viru vznikají mnohobuněčná syncytia.

Cytolýza infikovaných buněk vede k uvolnění mediátorů zánětlivé reakce s agregací lymfocytů a makrofágů na rozhraní epitelu a peribronchiálního prostoru. Následně se rozvíjí submukózní edém, dochází k zesílení alveolární výstelky a zvýšené tvorbě vazkého hlenu. V plicním parenchymu vznikají oboustranně ložiska hyperinflací a atelektáz. Popsané kroky ve spojení se zánětlivým exsudátem a ucpáním bronchiolů jsou příčinou vážných dýchacích komplikací s následným alveolárním kolapsem.

Věk dítěte a genetická predispozice mají jistě vliv na rovnováhu mechanismů imunitní odpovědi a její kapacity, rozvoj imunopatologické reakce, a ovlivňují průběh a tíži RSV infekce u jedince. V novorozeneckém období jsou odpovědi typu Th1 obecně nižší a tvorba IL-12 je nedostatečná. Jednou z teorií vysvětlující tento jev je možnost, že jak Th1 a Th2 typ odpovědi se formují a rozvíjejí současně na počátku infekce, ale následně existuje zvýšená tvorba IL-4 a odlišná na IL-4 závislá zvýšená apoptóza Th1 lymfocytů. Tato přirozená tendence k silné Th2 odpovědi je příčinou tíže onemocnění a imunitního poškození organismu (14).

RSV infekce vyvolává odpověď jak v buněčné, tak i humorální složce imunity, ale takto vyvolaná odpověď nezaručuje úplnou ochranu proti reinfekci, ale snižuje tíži probíhajícího onemocnění. Vysoký titr mateřských RSV neutralizačních protilátek snižuje riziko onemocnění u kojenců. Stejnou ochranu zajišťuje i exogenně podaný RSV imunoglobulin.

U závažných RSV infekcí jsou přítomná i mimoplicní postižení, jako jsou křeče, hyponatremie, srdeční arytmie, srdeční selhání a hepatitida. RSV nebyly prokázány jen v epitelu DC, kde je primární místo uchycení a replikace virů, ale byly prokázány i v periferní krvi v monocitech, ale vzácně i v mozkomíšním moku a dokonce i ve svalovině srdce (3).

Klinický obraz

Inkubační doba je 4–5 dnů. U kojenců je typický obraz – po prodromálním období s příznaky infekce horních cest dýchacích, jako jsou rýma, ucpaný nos, dochází za 2–4 dny k rozšíření postižení do dolních dýchacích cest s kašlem, pískoty, obtížným dýcháním a cyanózou, může se objevit bronchitida, bronchiolitida nebo pneumonie. Onemocnění bývá komplikováno středoušním zánětem. U větších dětí a dospělých má onemocnění lehký průběh nebo je infekce zcela inaparentní.

Replikace viru začíná ve sliznici nosu a následně se virus šíří do dolních dýchacích cest, kde vyvolává edém a nekrózu epitelu dýchacích cest, což je podstatou obstrukce dýchacích cest. Při poslechu nad plícemi slyšíme difúzní polyfonní vícetónové pískoty a drsné šelesty. Na snímku plic často vidíme oboustrannou hyperinflaci, skvrnitě atelektázy a peribronchiální hrubou kresbu. U těžších průběhů vidíme pneumonie s ložisky infiltrace v intersticiu. Průběh může být mírný nebo až život ohrožující.

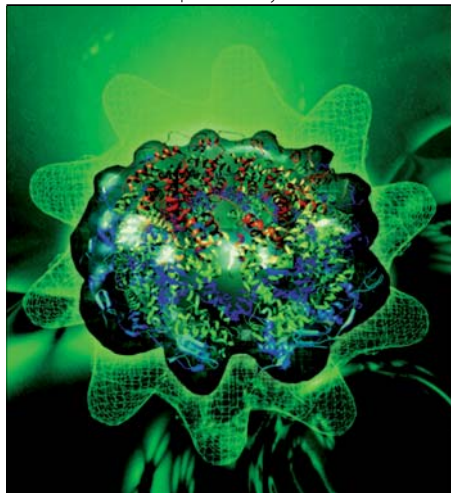
Imunologickou ochranu před infekcí zajišťují specifické sekreční IgA, mateřské sérové protilátky nejsou protektivní. Při poklesu IgA dochází často k opětovné infekci, která u větších dětí a dospělých probíhá jako lehký zánět horních cest dýchacích.

Apnoe je známá komplikace RSV infekce u kojenců a může být i příčinou smrti. U dětí hospitalizovaných s RSV infekcí byla apnoe častější o 20 %. Nabízí se tak v sezóně i souvislost se syndromem náhlého úmrtí kojenců (SIDS).

Substance P uvolněná z primárních senzitivních neuronů nodozních ganglií aktivuje GABAergní interneurony druhého řádu v zadním míšním rohu, a tak ovlivňuje aktivitu i neuronů meduly podílejících se na vzniku apnoe (15, 16).

Tabulka 1. Klasifikace virů čeledi Paramyxoviridae

Čeleď PARAMYXOVIRIDAE						
Podčeleď Paramyxovirinae			Podčeleď Pneumovirinae			
Rod	Respirovirus	Rubulavirus	Morbillivir.	Pneumovir.	Metapneumovir.	
Druh	V. parainfluenzae typy 1 a 3	V. parainfluenzae typy 2 a 4	V. parotitidy	V. morbil	RS virus	LMPV

Obrázek 1. RSV – počítačový model viru

Piyush Diwan on Tue, 04/20/2010 – 02:28

Zvýšená reaktivita dýchacích cest

Stále diskutovaný je vztah mezi RSV bronchiolitidou a zvýšenou reaktivitou dýchacích cest (Reactive Airway Disease – RAD) v pozdějším věku. Sigurs N. ve své studii z roku 2000 prokázal u dětí ve věku 7 let rekurentní wheezing („pískání“) u 38 % dětí, které prodělaly RSV infekci, zatímco v kontrolní skupině byl výskyt pouze 2 %. Jiné studie uvádějí 10× častější nutnost bronchodilatační terapie ve věku 10 let u dětí, které byly v kojeneckém věku hospitalizovány pro bronchiolitidu. A další uvádí, že tyto děti mají v šesti letech ve 40–50 % astma (17, 18). Zdá se, že závažná RSV bronchiolitida v kojeneckém věku je příčinou zvýšené nemocnosti v dětství. Jelikož infekce RSV virem nevyvolává trvalou imunologickou odpověď v organismu, je častým původcem infekcí dýchacích cest u starších dětí i dospělých, ale u nich postihuje většinou jen horní dýchací cesty.

Mechanismus vztahu mezi RSV bronchiolitidou a RAD není dosud jednoznačně objasněn. Existuje několik teorií vztahu RSV–RAD. Nejčastěji se uvádí patologická interakce neuronálního a imunitního mechanismu. Pozornost je zaměřena především na non-adrenergní non-cholinergní systém (NANC), který hraje významnou roli v modulaci lokálního zánětu (19). Substance P (SP) vyvolává bronchokonstrikci, kdežto vazodilatační intestinální peptid způsobuje bronchorelaxaci a je jeho antagonistou (20, 21).

V průběhu RSV infekce byla zjištěna nižší přítomnost VRP1 receptorů, ale počet VRP2 a NK2 receptorů RSV neovlivnil. Z těchto nálezů můžeme usuzovat, že infekce RSV virem odlišně ovlivňuje počet specifických receptorů pro neuropeptidy. Ve svém důsledku tak způsobuje nerovnováhu mezi prozánětlivými (SP-dependentní) a protizánětlivými (VIP-dependentní) součástmi NANC nervového systému dýchacího ústrojí a podněcu-

je tak rozvoj vzniku zánětu a přetrvávání zánětu v dýchacích cestách. Tato nerovnováha se tak projevuje na tíži probíhajícího neurogenního zánětu a jeho vztahu k dalším imunologickým mechanismům zánětu. Vyšší počet přítomných NK1 receptorů může být vyvolán i přestupem do místa buněk zánětu nesoucím na svém povrchu tyto receptory.

Probíhající RSV infekce vyvolává zvýšení počtu žírných buněk v mukóze dýchacích cest. Kromě jiného žírná buňka uvolňuje leukotrieny, které se podílejí na rozvoji zánětlivé odpovědi a vyvolávají stah hladkých svalů průdušek v průběhu infekce, pískoty v průběhu bronchiolitidy. Nejvyšší tvorba leukotrienů je 3.–5. den po vypuknutí onemocnění a upravuje se k normálu asi za 30 dnů (22).

RSV také zvyšuje expresi genu pro 5-lipoxygenázu, což je příčinou přechodné zvýšené tvorby leukotrienů pravděpodobně hlavně žírnými buňkami v napadených plicích. V plicích RSV infekce překvapivě zvyšuje počet receptorů pro nervový růstový faktor a neutrofin a ovlivňuje jejich fyziologický pokles. NGF ovlivňuje zvýšení počtu receptorů NK-1 pro substanci P, a tím nepřímo i tíži neurogenního zánětu.

RSV infekce postihuje dolní dýchací cesty nejvíce u kojenců a je asi nejčastější příčinou přetrvávajícího hvízdačného dýchání až jeden rok u těchto dětí. RSV bronchiolitida vyvolává i změny prokazatelné při vyšetření plicních funkcí (21, 23).

Léčba

Lehce probíhající respirační infekce se léčí symptomaticky. U většiny kojenců má RSV infekce mírný průběh a je léčena praktickým pediatrem. Obstrukce nosu je běžný příznak a v prvních měsících života se podílí i na ztíženém dýchání. Jednoduchá nosní toaleta a odsátí sekretu často upraví dýchání a odstraní i problémy s krmením.

U dětí, u kterých se rozvíjí dušnost, mají problémy s hydratací a vyžadují podávání kyslíku, je nutná hospitalizace na JIP. Při saturaci $O_2 \leq 92\%$ podáváme zvlhčený ohřátý kyslík. U dětí, u kterých není dostatečná odpověď na inhalaci O_2 nebo se zhoršují parametry plynů s rozvíjejícím se respiračním selháním, volíme buď neinvazivní nosní kontinuální pozitivní přetlak, nebo endotracheální intubaci s umělou plicní ventilací nebo dle stavu za využití vysokofrekvenční oscilace, u nejzávažnějších stavů využití extracorporální membránové oxygenace (ECMO).

V současnosti neexistuje kauzální léčba onemocnění. Účinnost virostatika ribavirinu ve formě aerosolu (analog guanosinu) byla zpochybněna i pro uváděné mutagenní účinky.

Použití neživé vakcíny inaktivované formalinem s cílem vyšší imunogenicity, zvláště G proteinu RSV viru, se neosvědčilo. Živá atenuovaná nebo rekombinantní vakcína zatím není k dispozici pro širší využití.

Farmakologická léčba

V prvních dnech onemocnění je terapie symptomatická a spočívá v podávání antipyretik a dostatečném příjmu tekutin. Při přestupu infekce do dolních dýchacích cest a rozvoje klinických příznaků již dle stavu vyžaduje léčba podání bronchodilatací, inhalace kortikosteroidů, methylxantinů až kyslíku. Následně je podán na základě literárních údajů přehled o vhodnosti a účinnosti jednotlivých druhů léčby.

Bronchodilatační léky

Beta-mimetika (salbutamol, fenoterol, spiropent) i adrenalin jsou často používány v léčbě kojenců s infekcí dolních dýchacích cest s pískoty i bronchiolitidou vyvolané RSV virem. Jejich rutinní užití je kontroverzní a výsledky randomizovaných studií neprokazují přínos této léčby.

Ani léčba anticholinergikem ipratropium bromidem není účinná (24).

Systémové kortikoidy

Léčba dexamethasonem 0,6 mg/kg i. m. nebo 1 mg/kg t.b.l. p. os. nezkrátily hospitalizaci nebo průběh onemocnění v randomizovaných studiích i dle Cochrane databáze, a proto nejsou v léčbě bronchiolitidy systémové kortikoidy doporučeny.

Inhalační kortikoidy

V roce 2007 je v Cochrane databázi uváděno 5 studií s celkovým počtem 374 dětí léčených inhalačními kortikoidy jako prevence vývoje přetrvávajících pískotů po prodělané bronchiolitidě. Tato analýza neprokázala snížení výskytu pískotů, následné hospitalizace, léčby systémovými kortikoidy nebo opakované použití beta-mimetik.

Kombinovaná léčba kortikoidy s inhalací beta-mimetik je doporučována u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou – atopie nebo astma, nebo výskytem atopického ekzému (25).

Antivirotika

Jejich užití je omezeno z následujících důvodů – obtížné se dávkuje inhalačně a jsou i potenciálně teratogenní. V současné době je povolena léčba ribavirinem u vysoce rizikových jedinců, imunokompromitovaných s podáváním protilátek s přetrvávajícím vylučováním RSV viru (26).

ATB léčba

Protože se nedá dle klinického obrazu na počátku odlišit virová infekce od bakteriální, je zahájena často ATB léčba. Bakteriální superinfekce u kojenců s bronchiolitidou a teplotou je velice nízká, asi u 0,2 % (27, 28). U intubovaných dětí je riziko asi 26 %. Sekundární bakteriální infekce vyvolává komplikace jako např. infekce močových cest nebo otitis media a prokazujeme bakterie – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*.

RhDNáza (Pulmozyme)

I když na počátku probíhá v plicích neutrofilní zánět a uvolněná DNA z neutrofilů mění viskozitu hlenu, nevede podání rekombinantní lidské fosforylované a glykosylované deoxyribonukleázy I (rhDNázy) štěpící extracelulární DNA ke změně klinického obrazu a průběhu onemocnění (29).

Inhalace hypertonického fyziologického roztoku u bronchiolitidy u 26 % dětí zkrátilo trvání hospitalizace.

Surfactant

Surfactant obsahuje bílkoviny A a D, které se váží na marky na povrchu virů a bakterií a zvyšují jejich imunologickou eliminaci. Protein D surfactantu zvyšuje tvorbu volných kyslíkových radikálů alveolárními makrofágy. V průběhu akutní bronchiolitidy je snižena tvorba surfactantu, která se upravuje po vyléčení. Podání surfactantu pro pacienty s RSV bronchiolitidou není jednoznačně doporučováno (30).

Antileukotrieny

Podávání antileukotrienu se jeví jako logická prevence pískotů a BHR. Otázka preventivního podávání před sezónou čeká další diskuse (3).

Imunoprofylaxe

Běžné imunoglobuliny jsou v boji s RSV infekcí neúčinné, neboť mají nízký titr protilátek. V devadesátých letech minulého století byl podáván u indikovaných skupin v USA hyperimunní globulin RespiGam (firmy Medimmune). RSV-IVIG je čištěný polyklonální lidský imunoglobulin od dárců s vysokým titrem RSV neutralizačních protilátek, který se aplikuje co měsíc i.v. v průběhu sezóny. Jeho nevýhodou byla relativně vysoká dávka 15 ml/kg v intravenózní infuzi trvající 6 hodin. Po jeho aplikaci byl prokázán účinek u vysoko rizikových předčasně narozených kojenců a u dětí s chronickými onemocněními plic. Aplikace RSV-IVIG však může interferovat s odpovědí proti vakcínám MMR 9 měsíců po poslední dávce RSV-IVIG (16, 31).

Palivizumab

Palivizumab (obchodní název Synagis) je specifická humanizovaná monoklonální protilátka proti RSV. Palivizumab se používá v USA od roku 1998, v zemích Evropské unie od roku 1999 a v České republice od roku 2000.

Palivizumab se vyrábí rekombinantní technologií. Jedná se o imunoglobulin třídy G, který se skládá z 2 těžkých a 2 lehkých řetězců. Konečné segmenty těchto řetězců (takzvané CDR segmenty) se váží na antigen. Protilátka je humanizovaná z více jak > 95 %, pouze vazebná část (CDR) je myší. Palivizumab neutralizuje RSV virus vazbou na povrchový antigen F. Je minimálně imunogenní a reaguje s oběma subtypy RSV virů. Konečný účinek palivizumabu není prevence, v širším slova smyslu, RSV infekce, ale zabránění šíření infekce do nižších částí dýchacího ústrojí, a prevence rozvoje wheezingu a BHR (obrázek 2).

Palivizumab se podává intramuskulárně v dávce 15 mg/kg dítěte v měsíčních intervalech. K rychlému dosažení potřebné hladiny protilátek je nezbytné včas aplikovat druhou dávku preparátu, pokud možno ne později než do 25 dnů po první dávce. Profylaxe by měla pokrýt dobu od 1. října do 31. března, a proto je doporučeno 5 dávek v průběhu sezóny. Očkovat jinými očkovacími látkami je možno nezávisle na podání palivizumabu.

Profylaktické podání palivizumabu u rizikových dětí snižuje počet jejich hospitalizací v zimním období až o 55 % oproti skupině s placebem. Ve skupině předčasně narozených dětí před 35. týdnem života s BPD nebo bez BPD, které dostávaly palivizumab, se snížil počet hospitalizací vyvolaných RSV infekcí o 39 %, resp. 78 %. Rizikové děti v prvních dvou letech života jsou dále děti s chronickými nemocemi plic a vrozenými vadami srdce. Palivizumab má ochranný účinek proti RSV bronchiolitidě u rizi-

kových imunokompromitovaných jedinců a ne u imunokompetentních dětí (32).

Motavizumab

Byla již připravena i plně humanizovaná protilátka proti RSV viru. Nahrazení 13 AMK u palivizumabu zvýšilo u druhé generace protilátky proti RSV 70x afinitu k RSV F proteinu a ve stejné koncentraci jako palivizumab má 100x větší aktivitu proti RSV viru. Motavizumab zabraňuje replikaci RSV viru na nosní sliznici (HDC) i tíži následného wheezingu po prodělané RSV virové infekci.

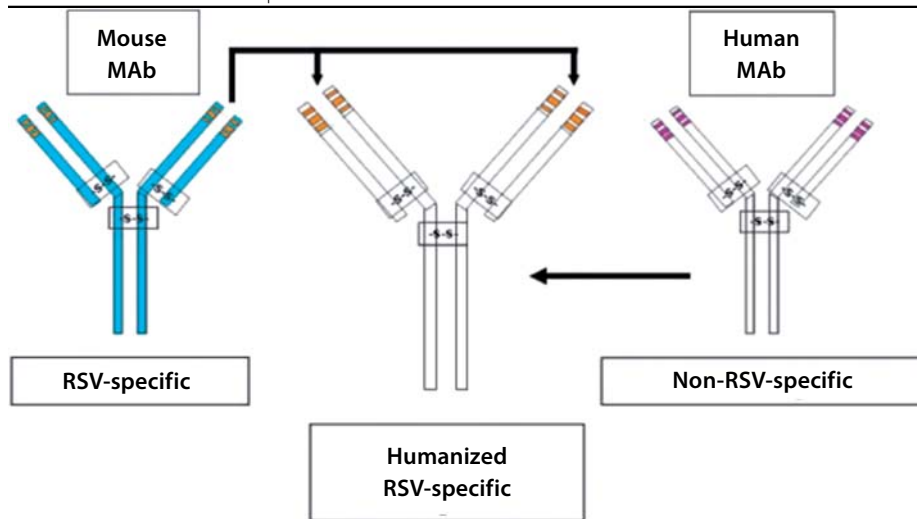
Ve srovnání s palivizumabem snižuje hospitalizace očkovanych dětí pro RSV infekci o 26 % oproti palivizumabu. V populaci snižuje o více jak 50 % RSV infekci. Oficiální název motavizumabu na trhu je RezielidTM a je nadějí do budoucnosti (33).

Závěr

V České republice byl zahájen program imunoprofylaxe palivizumabem v letech 2000/2001 u těžce nezralých dětí s nejzávažnějšími formami bronchopulmonální dysplazie. Děti zařazují neonatologové dle schválených indikačních kritérií Českou neonatologickou společností:

- novorozenci narození v gestačním věku 28 + 6 a dříve, u kterých byla diagnostikována BPD. Pro tyto pacienty platí věkový limit 1 rok nebo 12 měsíců od propuštění z perinatologického centra,
- novorozenci narození v gestačním věku 28 + 6 a dříve, bez BPD, narození 6 měsíců před začátkem nebo propuštění v průběhu RSV sezóny,
- všichni novorozenci s porodní hmotností ≤ 1 000 g narození 6 měsíců před začátkem nebo propuštění v průběhu RSV sezóny,
- všichni novorozenci s BPD, bez ohledu na gestační týden, kteří vyžadovali

Obrázek 2. Humanizovaná protilátka



léčbu BPD/CLD (oxygenoterapii, bronchodilatační terapii, kortikoidy, diuretika) ještě 6 měsíců před začátkem RSV sezóny. Tito novorozenci mají nárok na imunoprophylaxi do 2 let věku (možnost aplikovat palivizumab i 2 sezóny),

- hospitalizovaní nezralí novorozenci, ohrožení nozokomiální RSV infekcí mají nárok na aplikaci 1 dávky palivizumabu.

Koordináčním pracovištěm je určeno Neonatologické oddělení FN Na Bulovce (prim. MUDr. Martin Čihař).

Od roku 2008 indikují imunoprophylaxi i dětská kardiologové:

- děti s jednodukomorovou cirkulací nebo závažnou hypoxemií,
- děti se srdečním selháním: VSV s významným levo-pravým zkratem indikovaným k operaci, nebo dilatační kardiomyopatie,
- děti s významnou plicní hypertenzí,
- děti po transplantaci.

V současné době probíhají jednání o možnosti indikace u pacientů s chronickými plicními onemocněními v centrech dětskými pneumology.

Respirační syncytiální virus způsobuje infekce dýchacích cest a je nejčastější příčinou infekcí dolních dýchacích cest u dětí do 3 let věku. V dětském věku je nejdůležitější příčinou bronchiolitid a bronchopnemonií i mortality a nemalých finančních nákladů celosvětově vynaložených na jejich léčbu. Současná aplikovaná imunoprophylaxe palivizumabem zabraňuje u většiny pacientů rozvoji RSV infekce dýchacích cest v prvních letech života, a tím i snižuje riziko následného rozvoje – „wheezingu“ a astmatu po prodělané RSV infekci u této skupiny dětí.

Literatura

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA* 1999; 282: 1440–1446.
2. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51.
3. Wright M, Piedimonte G. Respiratory Syncytial Virus Prevention and Therapy: Past, Present, and Future *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 324–347.
4. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee co-

ryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957; 66: 281–290.

5. 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: 291–300.
6. Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, Parrott RH. Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA* 1961; 176: 647–653.
7. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *The Lancet* 1999; 354: 847–852.
8. Čihař M. RSV infekce v dětském věku. Klinický průběh, možnosti léčby a imunoprophylaxe. *Vakcinologie* 2009; 3: 50–55.
9. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315: 77–81.
10. Padman R, Bye MR, Schidlow DV, Zaeri N. Severe RSV bronchiolitis in an immunocompromised child. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 719–721.
11. Stephan V, Möller JC, Schauer U, Weigl JAI. RSV-Infektionen im Kindesalter. *Pädiat Prax* 2006; 68: 613–623.
12. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalisation in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 815–820.
13. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ. Infection Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study; Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Suppl 11): S193–201.
14. Openshaw PJM, Tregoning JS. Immune Responses and Disease Enhancement during Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 541–555.
15. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 74–98.
16. Henderson K, Hilliard T, Sherriff A. 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.
17. Bont L, Steijn M, van Aalderen W. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23: 414–417.
18. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501–1507.
19. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137–141.
20. Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, Rodriguez MM, Piedimonte G. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L494–L502.
21. Tortorolo L, Langer A, Polidori G, Vento G, Stampachia-cchere B, Aloe L, Piedimonte G. Neurotrophins overexpre-

ssion in Loir airways of infants with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 233–237.

22. Wedde-Beer K K, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1143–L1150.
23. Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 482–487.
24. Renz H. Neurotrophins in bronchial asthma. *Respir Res* 2001; 2: 265–268.
25. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 361–342.
26. De Boeck K, Van de Aa N, Van Lierde S. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J. Pediatr* 1997; 131: 919–921.
27. Simoes E, Groothuis J, Carbonell-Estrany X. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatrics* 2007; 151: 34–42.
28. Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 258–261.
29. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003; 112: 282–284.
30. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 203–208.
31. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD005150.
32. Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob. Agents. Chemother* 1997; 31: 1882–1886.
33. Johnson S, Oliver C, Prince GA. Development of humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis* 1997; 176: 1215–1224.
34. Abarca K, Jung E, Fernandez P, Zhao L, Harris B, Connor EM, Losonsky GA. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in at-risk children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 267–272.

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 12. 12. 2012

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

Dětská klinika FN a LF UP Olomouc
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
Kopriva@fnol.cz