

# PALIVIZUMAB U PREVENCIJI RSV INFEKCIJE NEDONOŠČADI

---

**Tramontana, Vanna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:726461>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vanna Tramontana

**Palivizumab u prevenciji RSV infekcije u nedonoščadi**

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vanna Tramontana

**Palivizumab u prevenciji RSV infekcije u nedonoščadi**

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Srđan Banac, dr.med, redoviti profesor

Diplomski rad ocijenjen je dana 28.lipnja 2017. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)

2. Izv.prof.dr.sc. Sandro Dessardo, dr.med.

3. Prof.dr.sc. Oleg Petrović, dr.med.

Rad sadrži 46 stranica, 4 slike, 2 tablice, 16 literaturnih navoda.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Važnost tematike .....	1
1.2. BRONHIOLITIS .....	3
1.2.1. Klinička slika bronhiolitisa .....	3
1.2.2. Uzroci bronhiolitisa .....	4
1.2.3. Patogeneza RSV bronhiolitisa.....	5
1.2.4. Dijagnostika RSV bronhiolitisa .....	6
1.2.5. Liječenje bronhiolitisa .....	8
1.2.6. Komplikacije kliničkog tijeka bolesti .....	9
1.2.7. Prognoza bolesti .....	10
1.3. PREVENCIJA RSV BRONHIOLITISA .....	11
1.4. PASIVNA IMUNOPROFILAKSA PALIVIZUMABOM.....	11
1.4.1. Smjernice <i>American Academy of Pediatrics</i> (AAP).....	13
1.4.2. Indikacije za primjenu palivizumaba u Hrvatskoj .....	15
1.5. OSTALA IMUNOPROFILAKTIČKA SREDSTVA .....	16
1.6. AKTIVNA IMUNIZACIJA .....	17
2. SVRHA RADA.....	18
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	19
3.1. Ispitanici .....	19
3.2. Postupci .....	19
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA .....	28
4. ZAKLJUČAK .....	40
6. SAŽETAK.....	42
7. SUMMARY .....	43
8. LITERATURA.....	44
9. ŽIVOTOPIS .....	46

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

RSV- respiratorni sincicijski virus

PSG- prirodna srčana greška

KGS- kongenitalna srčana greška

BDP- bronhopulmonalna displazija

KBC- Klinički bolnički centar

GT- gestacijski tjedan

AAP- *American Academy of Pediatrics*

SG- srčana greška

PA- plućne abnormalnosti

NK stanice- *Natural killer cells*

CDC- *Centers for Disease Control and Prevention*

DAP- *ductus arteriosus persistens*

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

i.m.- intramuskularno

satO<sub>2</sub>- saturacija kisikom

CRP- C-reaktivni protein

FDA- *Food and Drug Administration*

ASD- atrijski septalni defekt

VSD- ventrikularni septalni defekt

## **1. UVOD**

### **1.1.Važnost tematike**

Samo nekoliko bolesti imaju veći utjecaj na zdravlje male djece, nego virusne infekcije donjeg respiratornog trakta (1). Naime, postoje određene posebnosti dišnih puteva i organa u dojenčadi, a koje se ne nalaze u odraslih zbog čega je u dojenčadi za istu respiratornu infekciju moguća dramatičnija klinička slika s težim tijekom i ishodom bolesti. Iz istog razloga respiratorne infekcije donjih dišnih puteva dojenčadi zahtijevaju veću pozornost. Budući da rebra još nisu okoštala, prsni koš u dojenčadi je mekan . Njihova su rebra položena horizontalno, a interkostalni mišići slabo razvijeni. Glavni inspiratorni mišić je dijafragma, a disanje im je gotovo isključivo abdominalno. Kontrakcija dijafragme u odraslih širi prsni koš, a u dojenčadi ga zbog smjera rebara sužava. U usporedbi s odraslima, pluća dojenčadi su slabije rastegljiva, a zračni putovi mnogo uži. U dojenčadi najveći otpor prolasku zraka pružaju upravo bronhioli, dok je u odraslih otpor kroz bronhiole zanemariv u odnosu prema ukupnom otporu strujanju zraka kroz dišne putove. Nadalje, u dojenčeta je fiziološko sužavanje lumena bronha u ekspiriju zbog njihove dinamičke kompresije puno jače nego u odrasle osobe. Prema tome, svako dodatno suženje bronhiola, što se i događa u bronhiolitisu, može izazvati njihovo zatvaranje u ekspiriju (2). Već je iz samih fizioloških osobitosti dišnih puteva u dojenčadi očito koliko su upravo u tom dijelu populacije značajne infekcije koje pogađaju dišni sustav.

Bolest donjeg respiratornog trakta uzrokovana respiratornim sincicijskim virusom (RSV) naziva se bronhiolitis te prema nekim podacima predstavlja najčešći uzrok hospitalizacije u zimskim mjesecima tijekom prve godine života (3). Nadalje, bronhiolitis je bez obzira na etiologiju, najčešća akutna infekcija donjeg respiratornog sustava dojenčadi te vodeći uzrok bolničkog liječenja dojenčadi i male djece. Bronhiolitis je ujedno i najčešći

uzrok respiratornog distresa u djece koja su primljena u JIL diljem svijeta (4). Mortalitet inače zdrave djece koja se primaju u JIL zbog bronhiolitisa je manji od 1%, ali znatno raste (na oko 3,5%) u prijevremeno rođene djece te u djece s prirođenim srčanim greškama (PSG), bronhopulmonalnom displazijom (BPD) te u nekih drugih kroničnih bolesti kao što su: neuromuskularne bolesti, imunodeficijencija i cistična fibroza (4). Mnogobrojni i raznovrsni virusi mogu dovesti do kliničke slike bronhiolitisa, ali u približno 50-80 % slučajeva radi se o RSV-u (1).

RSV bronhiolitis se povezuje s povećanim stopama virusom induciranog rekurentnog *wheezinga* (ponavljajuće epizode sipnje), astmom te mogućom alergijskom senzitivacijom kasnije u životu (3,7). Postbronhiolitični *wheezing* nakon RSV infekcije u ranom djetinjstvu ima visoku prevalenciju, utječe na kvalitetu života te proizvodi značajan zdravstveni trošak . Postoje dokazi da je RSV infekcija važan mehanizam *wheezinga* tijekom prve godine života među kasnijom nedonoščadi (3). Istražuje se i pretpostavlja povezanost RSV bronhiolitisa i astme, no ta povezanost još uvijek nije potvrđena. Razlog tome je neriješeno pitanje je li bronhiolitis u ranoj dobi taj koji rezultira ozljedom koja mijenja normalan plućni razvoj i predisponira dijete za razvoj astme ili određena dojenčad već imaju preegzistentnu nenormalnost imunološkog odgovora ili funkcije zračnih puteva koji ih predisponiraju za bronhiolitis, rekurentni *wheezing* i astmu (1).

Unatoč brojnim pokušajima, još nije razvijena uzročna terapija, niti cjepivo (aktivna imunizacija) protiv RSV bronhiolitisa.

Iz svih dosada navedenih razloga naglasak se stavlja na prevenciju RSV infekcije jer je upravo ona ključna za kontrolu ove bolesti (4). Prevencija uključuje opće mjere i pasivnu imunoprofilaksu. Pasivna imunoprofilaksa RSV infekcije je središnja tema ovoga rada. Provodi se u visoko rizične dojenčadi prema određenim indikacijama palivizumabom. Palivizumab je humanizirano monoklonalno IgG<sub>1</sub> protutijelo usmjereno protiv RSV F



glikoproteina te je ujedno jedino imunoprolaktičko sredstvo koje je trenutno odobreno za prevenciju teških oblika bronhiolitisa uzrokovanih RSV-om (4,6).

Vodeći se posebnostima dišnog sustava dojenčadi, učestalošću bolesti, kliničkom slikom, ozbiljnošću komplikacija koje RSV bronhiolitis može izazvati, nepostojanju uzročne terapije i aktivne imunoprolakse, prevenciji kao ključnom koraku gdje jedini dostupni pripravak (palivizumab) na jednostavan i siguran način može spriječiti uglavnom većinu opasnosti koje nosi ova bolest u najosjetljivijih malih bolesnika te u konačnici brigu i strah mladih roditelja jednom kada bronhiolitis nastupi, odlučila sam se za ovu temu.

## **1.2.BRONHIOLITIS**

### **1.2.1. Klinička slika bronhiolitisa**

Dojenče s bronhiolitisom tipično se prezentira tijekom zimskih mjeseci. Nakon 2-4 dana niže temperature, nazalne kongestije i rinoreje slijede simptomi bolesti donjeg respiratornog trakta (kašalj koji je suh i tvrdokoran, tahipneja, pojačani respiratorni napor koji se manifestira kao gundanje, širenje nosnica te interkostalne, subkostalne ili supraklavikularne retrakcije). Auskultatorno se mogu čuti inspiratorne krepitacije te ekspiratorni *wheezing* (sipnja-visokotonski polifoni zvižduci) (1,2). „Akutni je bronhiolitis dojenčadi gotovo jedina bolest pluća dječje dobi u kojoj se mogu čuti krepitacije na velikom području toraksa, obostrano" (2). Predložene su razne definicije bronhiolitisa, ali termin se generalno upotrebljava za prvu epizodu *wheezinga* (sipnje) u djece mlađe od 12 mjeseci (1). U pedijatriji se kao bronhiolitis označava posebno teška klinička slika akutne opstruktivne dispneje dojenčeta uzrokovane najčešće infekcijom RSV-om (45-75 % svih bronhiolitisa) (2). Prema nekima se ta brojka kreće još i više, oko 50-80 % (1). Apneja, posebice u prijevremeno rođene dojenčadi, u prvih dva mjeseca života, može biti rana manifestacija virusnog bronhiolitisa. Zapravo, apnoične atake mogu biti jedini pokazatelj bronhiolitisa kod prematurusa. Prema

nekim autorima prijavljene stope apneje među dojenčadi s bronhiolitisom variraju od 1-24 % (1). Indikacije za hospitalizaciju jesu: „znakovi ozbiljnog respiratornog distresa, obilježeni respiratornim teškoćama kao što su stenjanje i korištenje pomoćne dišne muskulature, tahipneja više od 60/min, cijanoza, saturacija kisikom manja od 92 %, pojava apnoičkih ataka, postojanje dijagnostičkih dvojbi te otežan i nedovoljan unos tekućine i hrane" (5). Kriteriji za prijem dojenčadi s bronhiolitisom u JIL su različiti među bolnicama, a najčešći razlozi jesu: iscrpljenost djeteta, teški respiratorni distres i nemogućnost održavanja satO<sub>2</sub> više od 92 % unatoč primjeni kisika (5).

### 1.2.2 Uzroci bronhiolitisa

Kada se govori o uzrocima bronhiolitisa, govori se o virusima. Zasada nisu pronađeni dokazi o primarnoj ulozi bakterija kao uzročnicima bronhiolitisa, iako infekcija bakterijama kao što su *Bordetella pertussis*, *Chlamydia trachomatis* ili *Mycoplasma pneumoniae* dolazi diferencijalno dijagnostički u obzir. Danas je dostupnošću molekularnih tehnika moguće detektirati različite viruse koji uzrokuju bronhiolitis (1).

Najčešći uzročnik bronhiolitisa je respiratorni sincicijski virus (RSV). Prema nekim podacima RSV uzrokuje 50-80 % svih bronhiolitisa (1) , a prema drugima je taj postotak nešto niži (45-75 %) (2). RSV je jednolančani RNA virus iz porodice *Paramyxoviridae* (8). Pojavljuje se sezonski, uglavnom od studenog do travnja, iako su moguće varijacije, zbog čega se i počelo s praksom javljanja bolnicama o počecima RSV sezona kako bi se profilaksa mogla pravodobno i učinkovito primijeniti. Pojava RSV sezona, odnosno epidemija određuju se u Referentnom centru za virološku dijagnostiku infekcija dišnog i probavnog sustava, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Smatra se da se do kraja druge godine života inficira 99 % djece barem jedanput, a 36 % njih je imalo najmanje dvije infekcije. Protutijela koja nastaju nakon primoinfekcije ne štite od ponovne infekcije pa se reinfekcije redovito pojavljuju, iako u blažem obliku, s time da reinfekcija u istoj sezoni nije uobičajena (2,4).

Prema nekim istraživanjima, gledajući prema virusima koji su detektirani u nazofaringealnom sekretu hospitalizirane djece, nakon RSV virusa na drugome mjestu kao uzročnik bronhiolitisa nalazi se humani rinovirus s pikom aktivnosti u proljeće i jesen te parainfluenca virus. Slijedi ih humani metapneumovirus, koronavirus, adenovirus, influenza virus i enterovirus (1). Treba napomenuti da se prema nekim podacima humani metapneumovirus nalazi na drugom mjestu, odmah nakon RSV-a (4).

Koinfekcije su moguće te su predmet aktivnih istraživanja. Stope koinfekcija uvelike variraju među studijama, a procjenjuju se od 6 pa sve do više od 30 posto. Veća težina bolesti, kao i veći rizik za relaps prijavljeni su u neke djece sa koinfekcijom. No, druge studije nisu pokazale razliku u težini bolesti ili su čak pokazale da se radi o manje teškoj bolesti u djece gdje je bilo izolirano više od jednog virusa (1).

### **1.2.3. Patogeneza RSV bronhiolitisa**

Dijete se inficira inokulacijom virusa preko nazalne ili konjunktivalne sluznice, kontaminiranim sekretom ili inhalacijom velikih (>5 mikrometara promjera), respiratornih kapljica koje sadržavaju virus, unutar 2 metra od inficirane osobe (1).

Nakon inkubacijskog perioda koji traje 4-6 dana, virusna replikacija u nazalnom epitelu rezultira kongestijom, rinorejom, iritabilnošću i slabim apetitom. Vrućica se pojavljuje u približno 50 % inficirane dojenčadi (1).

Dva do tri dana nakon nastupa simptoma gornjeg respiratornog trakta, približno u jedne trećine pacijenata slijedi širenje infekcije na donji respiratorni trakt, akutna infekcija gornjeg dišnog sustava postaje akutna infekcija donjeg dišnog sustava, odnosno bronhiolitis. Jednom kada se virus nađe u donjem respiratornom traktu, inficira cilijarne epitelne stanice sluznice bronhiola i pneumocita u alveolama (1).

Postoje dva RSV površinska glikoproteina, F i G, koji posreduju virusno povezivanje (*attachment*) za glikokaliks ciljne stanice. Virusno povezivanje inicira konformacijsku promjenu u F proteinu u postfuzijsku strukturu koja olakšava fuziju virusne ovojnice i membrane stanice domaćina, što rezultira virusnim ulaskom u stanicu. Virusna replikacija inicira dolazak NK stanica, pomoćničkih CD4+ i citotoksičnih CD8+ limfocita te aktivira granulocite. Celularna infiltracija peribronhiolarnoga tkiva, edem, pojačana mukozna sekrecija, ljuštenje inficiranih epitelnih stanica i poremećena cilijarna funkcija uzrokuju različite stupnjeve intraluminalne opstrukcije (1).

Tijekom inspirija, stvara se negativni intrapleuralni tlak i zrak prolazi opstrukciju. No, pozitivni tlak ekspirija dalje sužava dišne puteve proizvodeći veću opstrukciju, što uzrokuje *wheezing*. Osim *wheezinga*, mogu biti prisutni kašalj, tahipneja, gundanje, širenje nosnica i torakalne retrakcije (1). Hiperinflacija pluća razvija se kako zrak biva zatočen iza okludiranih bronhiola. Takav zarobljeni zrak u alveolama se apsorbira, što rezultira u lokaliziranim atelektazama distalno od opstrukcije. Pojačani napor pri disanju te smanjenje plućne funkcije događa se zbog ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera, rezultirajući u pojačanju hipoksemije (1). Prirođeni i stečeni imuni odgovor uključeni su u „čišćenje” virusa iz organizma i većina hospitalizirane djece se otpuštaju nakon 2-3 dana, s time da je dijete kontagiozno 5-12 dana od početka bolesti (1, 2). Regeneracija bronhiolarnog epitela započinje unutar 3-4 dana nakon rezolucije simptoma (1).

#### **1.2.4. Dijagnostika RSV bronhiolitisa**

Za dijagnostiku RSV bronhiolitisa potrebna je odgovarajuća klinička slika, kako je već opisano prije u tekstu. Zatim je bitna dob djeteta, budući da se radi o bronhoopstruktivnom entitetu koji je specifičan upravo za dojenačku dob i to pretežno od drugog do sedmog mjeseca života (2,5). Poslije prve godine bronhiolitis je rijetkost, a javlja se maksimalno do

druge godine života (2). Epidemiološki podaci su bitni ne samo za profilaksu, već i za dijagnostiku bolesti. Naime, virusi koji uzrokuju bronhiolitis, u prvome redu RSV, javljaju se u određeno godišnje doba na određenom geografskom području. Sezona RSV-a je uglavnom od mjeseca studenog do travnja, ali kako je već rečeno, svake godine se javlja početak sezone, budući da postoje određene razlike u početku i završetku RSV epidemije iz godine u godinu. Ako postoji klinička slika bronhiolitisa u dojenčeta, u tijeku RSV sezone, vrlo je indikativno, ali ne i sigurno da se radi upravo o RSV bronhiolitisu. Fizikalnim pregledom može se naći auskultatorni nalaz tipičan za akutni bronhiolitis dojenčadi, kreptacije u inspiriju koje se mogu čuti na velikom području toraksa obostrano. Nadalje, sukladno simptomima auskultatorno se zbog akutne hiperinflacije pluća, može čuti hipersonoran plućni zvuk. Zatim ubrzano i plitko disanje, kratki oslabljeni inspirij te relativno produljen i otežan ekspirij (2). Treba imati na umu da se, pogotovo prijevremeno rođena djeca mogu prezentirati samo apnoičnim atakama. Na rentgenskoj snimci pluća vide se jasni znakovi plućne hiperinflacije: povećana prozračnost pluća, maksimalno spuštena dijafragma te horizontalno ili čak divergentno položena rebra. U velikog broja dojenčadi mogu se vidjeti znakovi intersticijalne pneumonije kao što je pojačan peribronhalni i intersticijski plućni crtež te pojedinačna, manja atelektatična područja (2). Od laboratorijskih pretraga mogu biti od pomoći: sedimentacija, CRP, leukociti i diferencijalna krvna slika. U konačnici, za potvrdu dijagnoze, bitan je dokaz virusa u ispirku nazofarinksa. No, prema smjernicama *American Academy of Pediatrics* (AAP), rentgenska snimka prsnog koša te testovi za dokazivanje virusa se ne bi trebali rutinski primjenjivati. Kod rentgenske snimke pluća pokazalo se da slabo korelira sa težinom i rizikom progresije bolesti, dok studije pokazuju povećanu upotrebu neprimjerenog davanja antibiotika zbog sličnog radiografskog izgleda atelektaza i infiltrata. Dokaz virusa se također ne preporučuje rutinski budući da su većina procedura za kontrolu infekcija respiratornih virusa slične (1).

### 1.2.5. Liječenje bronhiolitisa

Simptomatska i suportivna terapija i dalje predstavlja temelj liječenja bronhiolitisa. Prvenstveno je to primjena kisika koja ima za cilj suzbijanje hipoksemije. Prema nekim podacima primjena kisika se pokazala kao odlučujući čimbenik u duljini hospitalizacije (5). Potreban je i pažljiv elektronski monitoring te održavati primjerenu hidraciju i kalorijski unos. Zbog stanja djeteta može biti vrlo otežan ili pak nemoguć normalan oralni unos tekućine i hrane. Prema tome, bitno je osigurati prohodnost nosa toaletom i sukcijom, a dijete staviti u povišeni položaj. Obroci bi se trebali davati češće i u manjim količinama, dok je kod nekih potrebna primjena nazogastrične sonde te intravenski unos tekućine. Kao zadnja opcija, u djece u kojih nastane respiratorna insuficijencija potrebno je pribjeći intubaciji i mehaničkoj ventilaciji (2). Treba naglasiti da se radi o akutnoj, samoizlječivoj bolesti te velika većina djece s bronhiolitisom uspješno prebrodi bolest bez obzira kako se ona tretira (1). Liječenjem se pomaže djetetu da prebrodi tu kratku kritičnu epizodu te da se zaštiti od komplikacija (2).

Farmakološko liječenje bronhiolitisa ostaje kontroverzno. Naime, bronhodilatatori i glukokortikoidi se ne preporučaju za liječenje djece s bronhiolitisom, iako se u kliničkoj praksi često za njima poseže (1,5). Budući da kod bronhiolitisa, bronhoopstrukcija prvenstveno nastaje zbog eksudata u bronhiolima te edema sluznice, a uloga spazma mišićne mase je beznačajna, davanje bronhodilatatora bilo koje vrste nije preporučljivo (2). Metaanalize nisu dokazale poboljšanje kliničkog skora,  $\text{satO}_2$ , kao ni smanjenje stope i duljine hospitalizacije kod inhalacijske primjene bronhodilatatora (salbutamol, ipratropijum bromid) i sustavne primjene glukokortikoida (5). Adrenalin se također ne preporučuje u liječenju (1), no zamijećeno je diskretno kratkotrajno poboljšanje kod dojenčadi koja su liječena inhalacijskom primjenom adrenalina ambulantno (5). Ipak, velike, multicentrične randomizirane studije nisu pokazale poboljšanje u rezultatima kod vanbolnički liječenih pacijenata kao ni kod hospitalizirane djece (1). Rezultati nekih iskustvenih studija i kontroliranih kliničkih pokusa,

sporadično govore u prilog inhalaciji bronhodilatatora te sustavne primjene glukokortikoida pa se smatra da je u nekih opravdano uvesti te lijekove te pratiti njihov učinak. No, ukoliko nakon 24-48 sati od uvođenja navedenih lijekova nema zamjetnog kliničkog poboljšanja, mogu se prekinuti (5). Antimikrobna terapija se ne preporučuje u rutinskom liječenju djece s bronhiolitom. No, ako postoji nedvojbeno koegzistiranje bakterijske infekcije ili je ona visoko suspektna (upala pluća, upala srednjeg uha, urinarna infekcija, sepsa, meningitis itd.) te kod onih koji zahtijevaju asistiranu ventilaciju, upotreba antibiotika je opravdana, kao što bi bila i bez prisutnosti bronhiolitisa (5).

Inhalacije hipertonične 3-5 % otopine NaCl pokazale su se učinkovitim i sigurnom terapijom i kod hospitalizirane te ambulantno liječene dojenčadi (5).

Primjena makrolida, antileukotrijena, antivirotika (ribavirin) te fizikalna terapija grudnog koša, nisu se pokazali učinkovitim.

Čak 40-50 % djece, hospitalizirano radi bronhiolitisa razvije postbronhiolitički *wheezing*. Radi se o ponavljajućim epizodama s njim inducirane virusima. Za liječenje postbronhiolitičkog *wheezinga*, prema smjernicama Europskog respiratornog društva, primjenjuju se antagonisti leukotrijenskih receptora, s time da postoje klinički pokusi koji nisu u potpunosti potvrdili njihovu učinkovitost (5). Primjena inhalacijskih glukokortikoida nije se pokazala učinkovitim.

#### **1.2.6. Komplikacije kliničkog tijeka bolesti**

U većine prethodno zdrave dojenčadi, klinički tijek bronhiolitisa prolazi bez komplikacija. No, u neke djece, posebice one rođene prerano, djece mlađe od tri mjeseca života, one koje imaju podliježeću bolest kao što su prirođene srčane greške i bronhopulmonalna displazija ili imunodeficijencija, rizik od komplikacija je veći. Najozbiljnijim komplikacijama se smatraju apneja te respiratorno zatajenje, a dojenčad koja

zahtijevaju mehaničku ventilaciju zbog apneje i respiratornog zatajenja mogu dodatno kao komplikaciju razviti pneumotoraks ili pneumomediastinum. Apneja osim što može biti oblik prezentacije bronhiolitisa, može biti i njeno komplikacija. Povećan rizik od apneje imaju nedonoščad i djeca mlađa od dva mjeseca. Apneja predstavlja faktor rizika za respiratorno zatajenje i potrebu za mehaničkom ventilacijom. Nije primijećena razlika za rizik od apneje u odnosu na uzročnike bronhiolitisa (12). Respiratorna insuficijencija se razvija u manje od 5% djece s bronhiolitisom (2). Zbog općeg lošeg stanja, vrućice, tahipneje, smanjenog oralnog unosa tekućine i hrane dojenčad s bronhiolitisom može imati poteškoća i u smislu održavanja adekvatne hidracije organizma, na što treba obratiti pozornost u djece oboljele od bronhiolitisa kako ne bi došlo do dehidracije (12). Bronhiolitis može biti kompliciran aspiracijskom pneumonijom. Rizik od aspiracije je povećan tijekom aktivne faze bolesti. U konačnici kao komplikacija akutnog bronhiolitisa, može se javiti sekundarna bakterijska infekcija, odnosno sekundarna bakterijska upala pluća. Rizik je povećan u djece koja zahtijevaju prijem u JIL, posebice one koja zahtijevaju intubaciju i mehaničku ventilaciju (12).

### **1.2.7. Prognoza bolesti**

Budući da se radi o akutnoj samoizlječivoj infekciji, prognoza je u pravilu dobra, pogotovo ako se radi o prethodno zdravoj dojenčadi (2). U takve djece mortalitet je manji od 1 %. Najgore je razdoblje 2-3 dana od početka respiratornih tegoba i kašlja, ali nakon toga uglavnom slijedi brz i potpun oporavak. Mortalitet raste na 3-4 % u djece koja imaju podliježeće bolesti (bronhopulmonalna displazija, cistična fibroza, prirođena srčana greška, imunodeficijencije te neuromuskularne bolesti sa zahvaćanjem dišne muskulature) (4).

Otpriblike mjesec dana nakon izlječenja, moguće je još uvijek auskultatorno čuti nad plućima produljen ekspirij te bronhitične šumove i to u značajnog broja djece (5).



Danas je predmet brojnih istraživanja tzv .postbronhioleitični *wheezing* koji se razvija u velikog broja dojenčadi (40-50 %) koja su bila hospitalizirana zbog bronhioleitisa (5). Dokazano je da je RSV infekcija važan mehanizam kojim dolazi do postbronhioleitičkog *wheezinga* (3). Postoje i određena istraživanja o povezanosti bronhioleitisa i astme, no takve pretpostavke još uvijek nisu dokazane. Ukoliko je dijete preboljelo teški oblik bronhioleitisa, moguć je razvitak trajne bronhoopstruktivne bolesti, što se nasreću događa u vrlo malog broja djece (5).

### **1.3. PREVENCIJA RSV BRONHIOLITISA**

Prevenција kao ključni korak u borbi protiv RSV infekcije uključuje opće preventivne mjere te pasivnu imunoprofilaksu.

Opće preventivne mjere podrazumijevaju korake koji se provode u svrhu sprječavanja gotovo svih respiratornih infekcija, a uključuju:

1. Socioekonomske čimbenike ( izbjegavanje izlaganja virusu, izolacija bolesnika, dojenčad i malu djecu držati podalje od osoba koje su prehladene i kašlju)
2. Dojenje
3. Higijenu okoline ( čišćenje predmeta na kojima se nalazi virus, često pranje ruku, nošenje zaštitne maske, provjetravanje prostorija)
4. Zabrana pušenja u blizini djeteta (4)

### **1.4. PASIVNA IMUNOPROFILAKSA PALIVIZUMABOM**

Imunoprofilaksa protiv RSV-a se počela razvijati nakon epidemioloških studija koje su ukazivale da dojenčad s visokim titrom majčinih RSV-neutralizirajućih protutijela razvijaju manje tešku RSV bolest, iako protutijela ne sprječavaju samu infekciju. Također nakon

početnih studija koje su indicirale da su mjesečne doze intravenskog imunoglobulina bile sigurne i učinkovite u smanjenju težine RSV infekcija (6).

Palivizumab (Synagis®, MedImmune/AstraZeneca) je humanizirano IgG<sub>1</sub> monoklonalno protutijelo usmjereno protiv površinskog, fuzijskog RSV F glikoproteina koji je visoko konzerviran među različitim izolatima virusa (1,6). Licenciran je za prevenciju teških oblika RSV infekcije donjeg respiratornog trakta u djece koja imaju veliki rizik da će razviti bolest. Pripravak je jednostavan za primjenu i ne interferira s imunološkim odgovorom na rutinsku imunizaciju sa živim virusnim vakcinama kao što su vaccine protiv ospica, zaušnjaka, rubeole i vodenih kozica (6).

Najčešće nuspojave Synagisa jesu vrućica i osip (zamijećene između 1 do 10 na 100 pacijenata). Synagis se ne smije koristiti u ljudi koji su hipersenzitivni (alergični) na palivizumab ili na bilo koji sastojak bilo kojeg humaniziranog monoklonalnog protutijela (11).

Palivizumab je prvi put registriran u lipnju 1998. godine u SAD-u od strane FDA. Danas je registriran u 69 zemalja svijeta (4,9). U Hrvatskoj je registriran 2003. godine, a 2005. je dodan na bolničku listu HZZO-a. U siječnju 2007. godine uključen je u Program obvezne imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedinaca pod posebnim rizikom. HZZO osigurava količine palivizumaba potrebne za prevenciju teške bolesti donjeg dišnog sustava prouzrokovane infekcijom RSV-om koja zahtijeva bolničko liječenje. Sustavna imunizacija protiv RSV-a započela je u sezoni 2007/2008. te se od tada provodi na novorođenačkim i pulmološkim odijelima u 13 regionalnih centara u Hrvatskoj (4).

Indikacije za primjenu palivizumaba se razlikuju među zemljama te se mijenjaju tijekom godina.

#### **1.4.1. Smjernice *American Academy of Pediatrics* (AAP)**

Od registracije, 1998. godine AAP su mijenjali smjernice 4 puta. Trenutačno su važeće smjernice iz 2014. godine. Prema tim smjernicama primjena palivizumaba se preporuča za nedonoščad koja su rođena s manje od 29 tjedana gestacije te su mlađa od 12 mjeseci na početku RSV sezone. Za dojenčad koja su rođena s 29 tjedana gestacije ili kasnije, profilaksa se ne preporuča univerzalno, već takva dojenčad može primiti profilaksu na temelju postojanja kongenitalne srčane greške, kronične plućne bolesti ili nekog drugog stanja. Također primjena palivizumaba se ne preporuča u drugoj godini života isključivo na temelju prematuriteta (9).

Primjena pasivne imunoprofilakse se može razmotriti u djece sa kroničnom plućnom bolešću tijekom prve godine života, koja su rođena kao prematurusi s manje od 32 tjedna gestacije te su zahtijevala primjenu  $> 21$  % kisika najmanje prvih 28 dana po rođenju. Tijekom druge godine života primjena palivizumaba se preporuča samo za onu djecu koja zadovoljavaju definiciju kronične plućne bolesti prematuriteta te i dalje zahtijevaju medicinsku potporu (kroničnu kortikosteroidnu terapiju, diuretsku terapiju i dodatni kisik) tijekom 6 mjeseci prije početka RSV sezone. Za djecu koja imaju kroničnu plućnu bolest prematuriteta, ali ne zahtijevaju medicinsku potporu tijekom druge godine života, profilaksa se ne preporuča (9).

Djeci koja su stara godinu dana ili manje s hemodinamski značajnom srčanom greškom preporuča se primjena pasivne imunoprofilakse palivizumabom. U tu su grupu uključena dojenčad s cijanotičnom srčanom greškom koja primaju lijekove za kontrolu kongestivnog srčanog zatajenja te će u njih biti potrebna kardiološka kirurška terapija te dojenčad s umjerenom do teškom plućnom hipertenzijom. Za odluku o primjeni imunoprofilakse u djece koja imaju cijanotičnu srčanu grešku u prvoj godini života, preporuča se savjetovanje sa dječjim kardiologom. Ove preporuke vrijede za kvalificiranu

dojenčad tijekom prve godine života, rođena unutar 12 mjeseci od početka RSV sezone. Djeca sa kongenitalnom srčanom greškom u koje se ne preporuča imunoprofilaksa jesu: djeca i dojenčad s hemodinamski beznačajnom srčanom greškom (ASD tipa sekundum, pulmonalna stenoza, mali VSD, nekomplicirana aortalna stenoza, blaga koarktacija aorte te perzistentni ductus arteriosus), dojenčad sa greškama koje su kirurški adekvatno korigirane, osim ako i dalje ne zahtijevaju terapiju zbog kongestivnog srčanog zatajivanja, dojenčad s blagom kardiomiopatijom koja ne zahtijevaju lijekove zbog svog stanja te djeca u drugoj godini života. Djeci koja su mlađa od dvije godine života, a u kojih je učinjena srčana transplantacija tijekom RSV sezone, mogu biti razmotrena za uključenje u imunoprofilaksu palivizumabom. Dojenčad s nerumuskularnom bolešću ili kongenitalnom plućnom anomalijom koja ometa sposobnost čišćenja sekreta iz gornjeg respiratornog trakta mogu biti razmotrena za uključenje u profilaksu tijekom prve godine života (9).

Za imunokompromitiranu djecu primjena profilakse palivizumabom se može razmotriti ukoliko su mlađa od dvije godine te su izuzetno imunokompromitirana tijekom RSV sezone (9).

Rutinska primjena imunoprofilakse u djece s Down sindromom se ne preporuča, ukoliko nemaju neko drugo stanje zbog kojeg bi primjena imunoprofilakse bila opravdana (9).

Rutinska primjena imunoprofilakse u djece s cističnom fibrozom nije opravdana, osim ako uz bolest ne postoji neka druga indikacija koja bi to opravdala. Dojenče koje ima cističnu fibrozu te klinički očitu kroničnu plućnu bolest i/ili je nutritivski kompromitirano može biti razmotreno za uključenje u imunoprofilaksu tijekom prve godine života. Nastavak imunoprofilakse u drugoj godini života u djece s cističnom fibrozom može biti opravdan ukoliko dijete ima manifestacije ozbiljne plućne bolesti (prethodna hospitalizacija zbog plućne egzacerbacije u prvoj godini života ili abnormalnosti na rentgenskoj snimci pluća ili na

CT snimci pluća koje perzistiraju kad je stanje stabilno) ili težinu obzirom na visinu manju od desete percentile (9).

Ukoliko se dogodi da u djeteta koje prima imunoprofilaksu dođe do hospitalizacije zbog RSV infekcije, profilaksa se treba prekinuti zbog izuzetno male šanse da će doći do druge hospitalizacije radi RSV infekcije tijekom iste sezone (<0,5 %) (9).

Imunoprofilaksa palivizumabom u drugoj godini života preporuča se samo u nedonoščadi koja su rođena s manje od 32 tjedna gestacije koja su zahtijevala primjenu kisika najmanje 28 dana nakon rođenja te i dalje zahtijevaju nadoknadu kisika, kroničnu sistemnu kortikosteroidnu terapiju ili terapiju bronhodilatatorima unutar 6 mjeseci od početka RSV sezone (9).

#### **1.4.2. Indikacije za primjenu palivizumaba u Hrvatskoj**

Trenutačne indikacije za primjenu palivizumaba u Republici Hrvatskoj, također nisu mijenjane od 2014. godine.

„Palivizumab je indiciran kod nedonoščadi u dobi manjoj od 32 tjedna ako su mlađa od 6 mjeseci na početku RSV sezone. Nadalje, u djece mlađe od 2 godine s kroničnom plućnom bolešću koja su liječena u bolničkoj ustanovi kisikom/lijekovima tijekom 6 mjeseci prije početka RSV sezone te kod djece sa hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom (djeca ispod prve godine života koja imaju prirođene srčane greške s velikim L-D protokom uz pridruženu plućnu hipertenziju, te djeca ispod druge godine života koja imaju usprkos započetoj kirurškoj terapiji perzistirajuću plućnu hipertenziju ili miokarditis)" (10).

Seroprofilaksa se provodi tijekom RSV sezone s 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg palivizumaba i.m. (10). Takav način doziranja omogućava da serumska koncentracija protutijela bude i iznad potrebne tijekom 6 mjeseci (24 tjedana) te da većini djece pruži adekvatnu zaštitu (9).

„Palivizumab je potrebno centralno nabaviti na teret HZZO-a prema procjeni potrebnih količina, te distribuirati unaprijed definiranim regionalnim centrima za primjenu palivizumaba" (10).

## **1.5. OSTALA IMUNOPROFILAKTIČKA SREDSTVA**

Respiratorni sincicijski virus intravenski imunoglobulin (RSV-IVIG, Respigam, MedImmune Inc.) je bio poliklonalni hiperimuni globulin, pripreman od donora koji su imali u serumu visoki titar RSV neutralizirajućih protutijela (4,6). Bio je prvo licencirano imunoprolaktičko sredstvo korišteno za teške oblike infekcije uzrokovane RSV-om. Davao se jednom mjesečno u intravenskoj infuziji u dozi od 750 mg/kg (15 ml/kg) netom prije početka i tijekom RSV sezone. Pripravak je licenciran 1996.godine, no povučen je s tržišta 2004. godine zbog brojnih nedostataka (8). Unatoč tome što je RSV-IVIG značajno smanjio broj hospitalizacija prouzrokovanih infekcijom RSV-om među visokorizičnom dojenčadi, njegova je primjena povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom u dojenčadi sa kongenitalnim srčanim greškama (4,6). Dodatno, kao krvni pripravak, RSV-IVIG postojao je rizik od prijenosa infekcije s donora na primatelja te je potencijalno postojala šansa da interferira s imunim odgovorom na žive virusne vakcine (protiv ospica, zaušnjaka, rubeole i vodenih kozica) (4,6,8). U konačnici, glavni nedostatak ovakvog pripravka bila je potreba za velikom dozom u intravenskoj aplikaciji, tijekom relativno dugog davanja (2-4 sata), gdje je postojao rizik od preopterećenja tekućinom te prateći trošak . Zbog svih navedenih razloga, danas se više ne koristi (4,6).

Motavizumab je još jedno RSV neutralizirajuće monoklonalno antitijelo. Dobiven je derivacijom od palivizumaba . Pokazao se kao pripravak veće učinkovitosti od palivizumaba s većim učinkom neutralizacije virusa. Iako je prošao klinička ispitivanja, ne koristi se u

prevenciji RSV infekcije. Naime, povezan je s kožnom hipersenzitivnom reakcijom u manjini tretirane dojenčadi, stoga nije dobio odobrenje od FDA (4,6,8).

## **1.6. AKTIVNA IMUNIZACIJA**

Vakcina koja je sadržavala formalinom inaktivirani RSV (FI-RSV) bila je razvijena i testirana 1996. godine, što je rezultiralo katastrofalnim neuspjehom. Tijekom te RSV sezone, 80 % dojenčadi koja su primila vakcinu razvila su teži oblik bronhiolitisa ili pneumonije, u usporedbi sa samo 5 % u placebo grupi. Dvoje cijepljene dojenčadi je umrlo. Prema tome, razvoj aktivne imunizacije protiv RSV-a ostaje izazov te još i danas na tržištu nema vakcine protiv RSV infekcije (8).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada bila je utvrditi:

- učinkovitost pasivne imunoprofilakse palivizumabom u prevenciji bronhiolitisa uzrokovanim RSV-om prema postavljenim indikacijama s naglaskom na prijevremeno rođenu djecu
- podnošljivost pripravka (palivizumaba)
- nuspojave na bilo koju od primjenjenih doza
- vrijeme početaka i kraja RSV sezone u RH te s obzirom na to početak i kraj imunoprofilakse na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka
- učinkovitost najavljivanja početka RSV sezone koja određuje početak imunoprofilakse
- težinu kliničkog tijeka bolesti te komplikacije tijeka bolesti i liječenja
- razlika u pojavnosti bronhiolitisa i ostalih promatranih parametara kod nedonoščadi koja su primila imunoprofilaksu obzirom na odsustvo ili prisustvo plućnih abnormalnosti i prirođenih srčanih grešaka
- razliku u pojavnosti bronhiolitisa kod nedonoščadi u usporedbi sa terminskom djecom koja imaju prirodene srčane greške, a primili su imunoprofilaksu
- promjene indikacija od sezone 2013/2014. do sezone 2016/2017.
- mogućnost da dijete koje je primilo imunoprofilaksu oboli od drugih respiratornih infekcija tijekom RSV sezone (specifičnost pripravka)
- razliku između djevojčica i dječaka u svim promatranim kategorijama
- smrtni ishod prouzročen RSV bronhiolitisom



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

#### **3.1. Ispitanici**

Ovom retrospektivnom studijom analizirana je skupina od 90 ispitanika koji su primili pasivnu imunoprofilaksu protiv RSV infekcije, prema popisu djece koja su primila palivizumab (Synagis) Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka od sezone 2013/2014. do sezone 2016/2017. Budući da za 7 ispitanika s popisa nije bilo moguće naći podatke u medicinskoj dokumentaciji, ovim je istraživanjem obuhvaćena skupina od konačnih 83 ispitanika. Analiza je izvršena na temelju podataka koji su prikupljeni iz Baze podataka Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka.

#### **3.2. Postupci**

Istraživanje je provedeno prikupljanjem podataka iz medicinske dokumentacije Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka prema popisu djece koja su primila Synagis u navedenoj klinici od RSV sezone 2013/2014. do sezone 2016/2017.

Djeca s navedenog popisa podijeljena su u skupine prema gestacijskoj dobi, koja je morala biti  $\leq 32$  gestacijska tjedna (GT). Zatim su ti ispitanici podijeljeni u četiri skupine s obzirom na prisutnost i odsutnost srčanih i plućnih abnormalnosti. Peta skupina ispitanika bila su terminska djeca (navršenih 37 GT) sa kongenitalnom srčanom greškom.

Uvjet je bio da su svi ispitanici primili pasivnu imunoprofilaksu palivizumabom, prema popisu Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka, što je dodatno potvrđeno pretraživanjem medicinske dokumentacije.

Za svaku od navedenih skupina trebalo je odrediti iduće parametre:

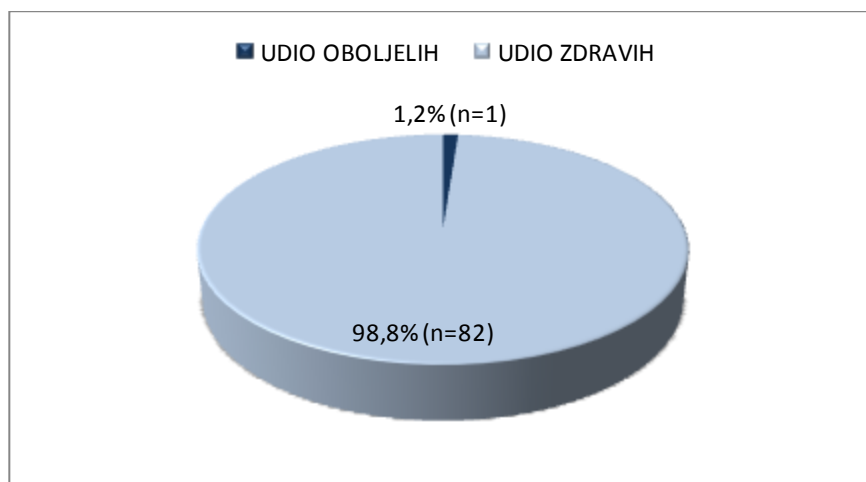
- broj ispitanika koji su dobili bronhiolitis
- broj ispitanika koji nisu dobili bronhiolitis
- broj drugih (ne-RSV) respiratornih infekcija tijekom analiziranog razdoblja
- broj hospitaliziranih zbog RSV bronhiolitisa

- broj ispitanika u kojih je došlo do komplikacija radi RSV bronhiolitisa
- broj ispitanika koji su imali nuspojave zbog imunoprolifakse (uzimala se u obzir bilo kakva reakcija za koju je postojala mogućnost da je u vezi s primljenim lijekom ili njegovom aplikacijom, a koja je bila zabilježena u medicinskoj dokumentaciji)

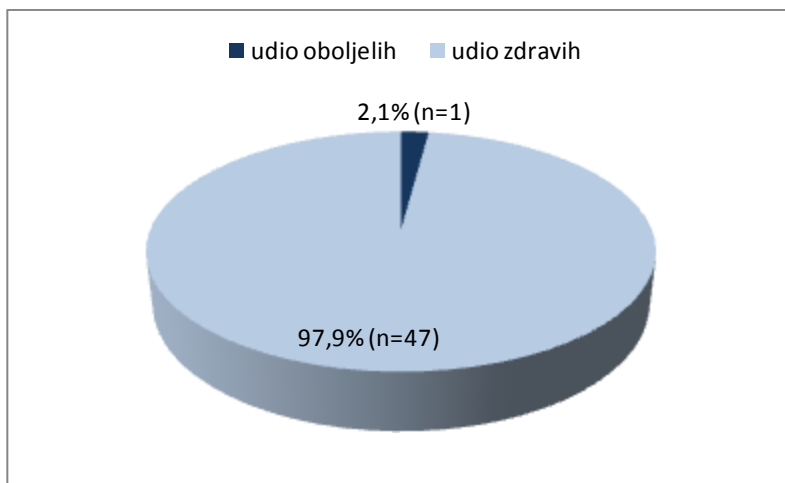
Djevojčice i dječaci promatrani su odvojeno.

#### 4. REZULTATI

Ovo istraživanje pokazalo je da je tijekom analiziranog razdoblja broj ispitanika koji su dobili RSV bronhiolitis izuzetno malen. Od ukupnog broja ispitanika (N=83) , samo je jedna djevojčica oboljela od RSV bronhiolitisa. Prema tome udio oboljelih od RSV bronhiolitisa u ukupnom broju djece iznosi 1,2 % (slika 1) . Ukoliko se promatra samo u skupini nedonoščadi (svi ispitanici rođeni sa  $\leq 32$  gestacijska tjedna) gdje je bilo ukupno 48 ispitanika, tada je udio oboljelih od RSV bronhiolitisa 2,1 % (slika 2).

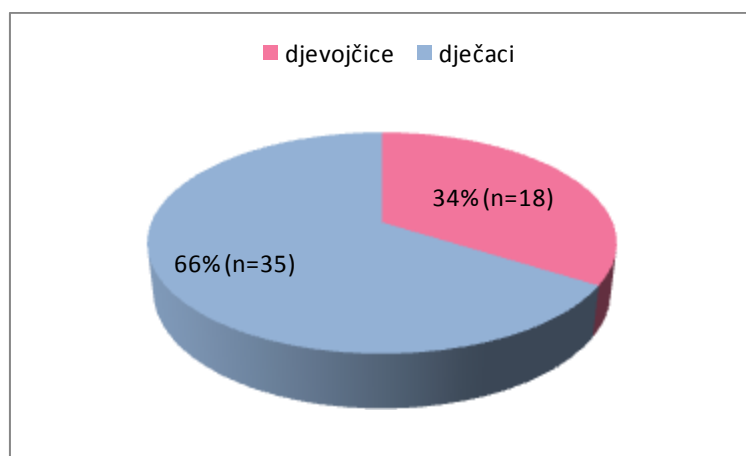


**Slika 1. Udio oboljelih od RSV bronhiolitisa u ukupnom broju ispitanika (N=83)**

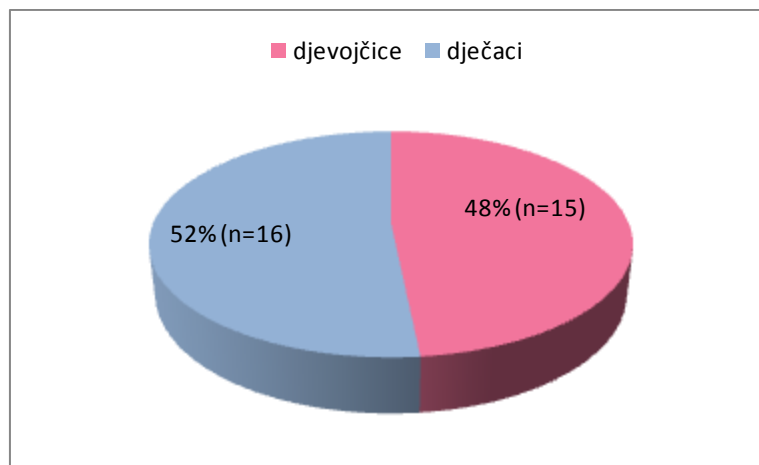


**Slika 2. Udio oboljelih od RSV bronhiolitisa u nedonoščadi (N=48)**

Što se tiče drugih (ne-RSV) respiratornih infekcija, oboljelo je 53 ispitanika, od čega su 35 bili muški ispitanici, a 18 ženski ispitanici (slika 3). U skupini prijevremeno rođene djece, 31 ispitanik je imao neku drugu respiratornu infekciju, dakle 16 dječaka i 15 djevojčica (slika 4).



**Slika 3. Udio djevojčica i dječaka oboljelih od ostalih respiratornih infekcija, u ispitivanoj grupi (N=53)**



**Slika 4. Udio djevojčica i dječaka koji su oboljeli od ostalih respiratornih infekcija, samo u skupini nedonoščadi (N=31)**

#### **Klinička obilježja RSV sezone 2013/2014.**

U godini 2013/2014. ukupno je na popisu bilo 26 ispitanika koji su primili Synagis. Za 4 ispitanika podatke nije bilo moguće naći. Od ukupno 22 ispitanika za koje je bilo moguće prikupiti podatke bilo je 14 dječaka i 8 djevojčica.

U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  gestacijska tjedna (GT) bez srčanih grešaka i plućnih abnormalnosti bila su 2 dječaka i jedna djevojčica. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT s plućnim abnormalnostima bilo je 3 dječaka i 1 djevojčica. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama bilo je 4 dječaka te dvije djevojčice. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima bile su 2 djevojčice. U skupini terminske novorođenčadi sa srčanim greškama bilo je 5 dječaka i 2 djevojčice.

Od ukupno 22 ispitanika niti jedan nije dobio RSV bronhiolitis. Sukladno tome, niti jedan ispitanik nije hospitaliziran zbog RSV bronhiolitisa, niti je imao komplikacije zbog istoga. Budući da do RSV bronhiolitisa nije došlo, nije bio niti jedan smrtni ishod prouzročen bronhiolitisom.

Druge respiratorne bolesti (bolesti gornjeg i donjeg respiratornog trakta) tijekom RSV sezone, imalo je 12 ispitanika. Od toga je bilo 8 dječaka i 4 djevojčice.

Nuspojave na bilo koju od primjenjenih doza nije imao niti jedan ispitanik.

Prva doza palivizumaba koju su primila navedena djeca bila je primjenjivana u razoblju od 04. do 11.11.2013. Zadnja doza je primjenjena nakon 5 mjeseci početkom ožujka iduće kalendarske godine, ovisno o tome kada je djetetu dana prva doza.

### **Klinička obilježja RSV sezone 2014/2015.**

U sezoni 2014/2015. na popisu je bio ukupno 21 ispitanik koji je primio Synagis. Za jednog ispitanika podaci se nisu mogli naći u medicinskoj dokumentaciji Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka. Prema tome, podaci su prikupljeni za 20 ispitanika s popisa, od kojih je bilo 14 dječaka i 6 djevojčica.

U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT bez srčanih grešaka i plućnih abnormalnosti nije bio niti jedan ispitanik. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT s plućnim abnormalnostima bio je 1 dječak. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama bilo je 3 dječaka te 2 djevojčice. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima bilo je 3 dječaka i 2 djevojčice. U skupini terminske novorođenčadi sa srčanim greškama bilo je 7 dječaka i 2 djevojčice.

Niti u ovoj sezoni niti jedan ispitanik nije dobio RSV bronhiolitis, niti je bio hospitaliziran. Kako do bolesti nije došlo, nijedan ispitanik nije imao komplikacije kliničkog tijeka bolesti. Smrtnog ishoda zbog RSV bronhiolitisa nije bilo.

Ostale respiratorne bolesti, gdje su uključene bolesti gornjeg i donjeg respiratornog trakta, imalo je 10 ispitanika: 6 dječaka i 4 djevojčice.

Nuspojave na bilo koju od primjenjenih doza nije imao niti jedan ispitanik.

Prva doza Synagisa bila je primjenjena nešto kasnije u odnosu na prethodnu godinu, uglavnom sredinom studenog, a zadnja (5. doza) sredinom ožujka.

### **Klinička obilježja RSV sezone 2015/2016.**

Prema popisu djece koja su primila Synagis u godini 2015/2016. bio je ukupno 21 ispitanik. Prikupljeni su podaci za sve ispitanike s popisa. Od ukupno 21 ispitanika, bilo je 12 dječaka i 9 djevojčica.

U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT bez srčanih grešaka i plućnih abnormalnosti bile su 2 djevojčice. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT s plućnim abnormalnostima nije bio nijedan ispitanik. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama bio je 1 dječak te 4 djevojčice. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima bilo je 3 dječaka i 1 djevojčica. U skupini terminske novorođenčadi sa srčanim greškama bilo je 8 dječaka i 2 djevojčice.

Od ukupnog broja ispitanika, jedna je djevojčica dobila RSV bronhiolitis. Djevojčica je svrstana u skupinu nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima. Prije pojave bolesti primila je 4 doze Synagisa, od ukupnih 5 doza koje je trebala primiti. Prvu dozu je primila 14.12.2015., drugu dozu 8.1.2016. godine, treća doza je bila 8.2.2016. godine, četvrta-zadnja doza koju je primila bila je datuma 8.3.2016. godine. Nastavak imunizacije, trebao je biti 6.4.2016. godine, ali je djevojčica hospitalizirana 29.3-4.4.2016. zbog akutnog bronhiolitisa uzrokovanog respiratornim sincicijskim virusom. RSV antigen je potvrđen u ispirku nazofarinksa. Djevojčica je zbog navedene bolesti bila hospitalizirana, ali nije razvila akutne komplikacije bolesti. U djevojčice je došlo do pojave postbronhiolitičkog *wheezinga*. Smrtnog ishoda radi RSV bronhiolitisa nije bilo.

Druge respiratorne bolesti imalo je ukupno 17 ispitanika, 11 dječaka i 6 djevojčica.

Nuspojave na bilo koju od primjenjenih doza nije imao niti jedan ispitanik.

Prva doza Synagisa za sezonu 2015/2016. bila je primjenjena sredinom prosinca. Zadnja doza je data početkom travnja.

### **Klinička obilježja RSV sezone 2016/2017.**

U RSV sezoni 2016/2017. godine na popisu je bilo ukupno 22 ispitanika koji su primili pasivnu imunoprofilaksu palivizumabom. Za 2 ispitanika s popisa podatke nije bilo moguće pronaći, stoga su podaci prikupljeni za ukupno 20 ispitanika od čega je bilo 14 dječaka i 6 djevojčica.

U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT bez srčanih grešaka i plućnih abnormalnosti bila je 1 djevojčica. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa plućnim abnormalnostima bio je 1 dječak. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama bilo je 2 dječaka i 2 djevojčice. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima bilo je 3 dječaka i 2 djevojčice. U skupini terminske novorođenčadi sa srčanim greškama bilo je 8 dječaka i 1 djevojčica.

Nijedan ispitanik koji je primio pasivnu imunoprofilaksu nije obolio od RSV bronhiolitisa, niti je zbog istoga bio hospitaliziran. Komplikacija kliničkog tijeka bolesti nije bilo, kao ni smrtnog ishoda zbog RSV bronhiolitisa. Ipak, treba napomenuti da je jedan dječak iz skupine nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima, netom prije početka RSV sezone dobio bronhiolitis, no RSV i adenovirus antigen u respiratornom uzorku su bili negativni. Dječak je zbog bronhiolitisa bio hospitaliziran. Klinički tijek bronhiolitisa bio je nekomplikiran te do smrtnog ishoda nije došlo. Smrtnog ishoda zbog RSV bronhiolitisa u ovoj sezoni nije bilo.

Od bolesti gornjeg i donjeg dišnog puta oboljelo je ukupno 14 ispitanika, od čega je bilo 10 dječaka i 4 djevojčice.

Nuspojave na bilo koju od primjenjenih doza nije imao niti jedan ispitanik, od ukupno 20 ispitanika s popisa koja su primila Synagis.

U sezoni 2016/2017. prva doza bila je primjenjivana krajem studenog te početkom prosinca. Zadnja doza je data sredinom te krajem ožujka.

### **Klinička obilježja RSV sezona od 2013/2014. do 2016/2017.**

Od sezone 2013/2014. do sezone 2016/2017. ukupno je u pasivnu imunoprofilaksu palivizumabom bilo uključeno 90 ispitanika. Za sedmero ispitanika podatke nije bilo moguće naći, stoga su podaci prikupljeni za ukupno 83 ispitanika od kojih je bilo 54 dječaka i 29 djevojčica.

U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  gestacijska tjedna bez srčanih grešaka i plućnih abnormalnosti bilo je 2 dječaka i 4 djevojčice. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT s plućnim abnormalnostima bilo je 5 dječaka i jedna djevojčica. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama bilo je 10 dječaka i 10 djevojčica. U skupini nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima bilo je 9 dječaka i 7 djevojčica. U skupini terminske novorođenčadi sa srčanim greškama bilo je 28 dječaka i 7 djevojčica.

Od ukupno 83 djece samo je jedna djevojčica dobila RSV bronhiolitis, u sezoni 2015/2016. Također, to je jedino dijete koje je bilo hospitalizirano zbog RSV bronhiolitisa. Iz toga proizlazi da je 82 ispitanika ostalo zdravo tijekom navedenih RSV sezona, odnosno nisu dobili RSV bronhiolitis. Komplikacija akutnog tijeka bolesti i liječenja nije bilo.

Godine 2016/2017. jedan je dječak bio hospitaliziran zbog akutnog bronhiolitisa nekompliciranog tijeka, ali je to bilo prije početka RSV sezone te prije početka pasivne imunoprofilakse. Smrtnog ishoda zbog RSV bronhiolitisa nije bilo.



Od ostalih bolesti respiratornog trakta, gdje su bile uključene bolesti gornjeg i donjeg dišnog sustava, oboljelo je tijekom RSV sezona ukupno 53 ispitanika: 35 dječaka i 18 djevojčica (slika 3).

Nuspojave na Synagis nije manifestirao niti jedan ispitanik, niti na jednu od pet doza koje su bile primjenjivane svake RSV sezone.

**Tablica 5. Razdioba ispitanika s obzirom na učestalost bronhiolitisa i drugih respiratornih infekcija tijekom svih analiziranih RSV sezona**

(GT<sup>1</sup>-gestacijski tjedni, SG<sup>2</sup>-srčane greške, PA<sup>3</sup>-plućne abnormalnosti, m<sup>4</sup>-muški ispitanici, ž<sup>5</sup>-ženski ispitanici)

Skupine ispitanika-primili palivizumab	Broj ispitanika		RSV bronhiolitisa		Nisu dobili RSV bronhiolitisa		Druge respiratorne infekcije		Hospitalizirani		Komplikacije		Nuspojave		Smrtni ishod	
	m <sup>4</sup>	ž <sup>5</sup>	m	ž	m	ž	m	ž	m	ž	m	ž	m	ž	m	ž
≤32 GT <sup>1</sup> ; bez SG <sup>2</sup> i PA <sup>3</sup>	2	4	0	0	2	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
≤32 GT; s PA	5	1	0	0	5	1	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
≤32 GT; sa SG	10	10	0	0	10	10	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0
≤32 GT; sa SG i PA	9	7	0	1	9	6	5	6	0	1	0	0	0	0	0	0
terminska novorođenčad sa SG	28	7	0	0	28	7	19	3	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ukupno</b>	<b>54</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>54</b>	<b>28</b>	<b>35</b>	<b>18</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## 5. RASPRAVA

Prema ovome istraživanju, koje je obuhvatilo svu djecu koja su primila palivizumab od sezone 2013/2014. do sezone 2016/2017. na Klinici za pedijatriju, KBC-a Rijeka, palivizumab je dokazao svoju izvrsnu učinkovitost. Od ukupno 83 ispitanika samo je jedna djevojčica dobila RSV bronhiolitis (tablica 1). Djevojčica je svrstana u skupinu nedonoščadi koja su rođena s  $\leq 32$  GT sa srčanim greškama i plućnim abnormalnostima. Četiri doze je primila redovito, prema preporučenim datumima kad je trebao biti nastavak imunoprofilakse. Razlog zbog kojeg baš kod navedene djevojčice profilaksa nije bila učinkovita nije poznat. No, budući da djevojčica nije razvila komplikacije bolesti, moglo bi se na neki način pretpostaviti da je to upravo zato jer je primila Synagis. No takvo što je samo pretpostavka, budući da kliničkim studijama nije opažena manja težina bolesti u djece koja su hospitalizirana zbog RSV bronhiolitisa, a primila su Synagis, u usporedbi sa placebo grupom (14).

Gledajući od ukupnog broja ispitanika koji su primili palivizumab, udio ispitanika koji su dobili RSV bronhiolitis izuzetno je malen (slika 1). Iz toga proizlazi da se pripravak pokazao izuzetno učinkovitim. U skupini nedonoščadi, dakle svi ispitanici koji su rođeni s  $\leq 32$  GT, bilo je ukupno 48 ispitanika. Granica od  $\leq 32$  GT uzeta je kako bi se istraživanje što više približilo trenutačnim indikacijama za palivizumab u RH. Prema tome ako se gleda učinkovitost palivizumaba isključivo u skupini nedonoščadi rođenih s  $\leq 32$  GT koja su primila pasivnu imunoprofilaksu, tada je udio ispitanika koji su dobili RSV bronhiolitis također vrlo malen (slika 2). Gledajući samo nedonoščad, opet se može reći kako se pripravak pokazao zaista učinkovitim, referirajući se na vrlo mali postotak oboljelih.

U skupini ispitanika sa srčanim greškama koji su primili palivizumab niti jedan ispitanik nije dobio RSV bronhiolitis. Takav rezultat vodi do zaključka da je pasivna imunoprofilaksa u djece koja su kardiološki bolesnici iznimno učinkovita.

Unatrag nekoliko godina Referentni centar za virološku dijagnostiku infekcija dišnog i probavnog sustava, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, počeo je s praksom javljanja početaka RSV sezone bolničkim centrima, kako bi se profilaksa mogla započeti pravodobno te time osigurati najbolju zaštitu ugroženoj djeci što u konačnici vodi i boljem iskorištavanju zdravstvenih novčanih resursa. U osobnom kontaktu s nadležnom službom Referentnog centra za virološku dijagnostiku infekcija dišnog i probavnog sustava, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, saznajemo da nema pisanog podatka o početku takve prakse (13). No, prema informacijama kliničara Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka, prvi puta se to dogodilo u godini 2015/2016., kada se na razini RH dogovorilo kada će se dati signal za početak pasivne imunoprofilakse. Uzimajući u obzir rezultate samo ovoga istraživanja, takva je praksa iznimno učinkovita te olakšava rad kliničarima.

Što se tiče početaka i kraja, odnosno pojavljivanja RSV epidemija u periodu 2013-2017. godine Referentni centar za virološku dijagnostiku infekcija dišnog i probavnog sustava, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, pružio je podatke prikazane u tablici 2. Kao početak sezone računa se prvo grupiranje slučajeva, a kraj prestanak grupiranja (13).

GODINA	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.
POČETAK EPIDEMIJE	prosinac	studen	prosinac	prosinac	
VRHUNAC EPIDEMIJE		veljača	siječanj	veljača	veljača
KRAJ EPIDEMIJE		svibanj	travanj	travanj	travanj

**Tablica 2. Početak, vrhunac i kraj epidemije u analiziranom razdoblju**

Na Klinici za pedijatriju, KBC-a Rijeka, u godini 2013/2014. prva doza palivizumaba koju su primila navedena djeca bila je primjenjivana u razdoblju od 04. do 11.11.2013. Zadnja doza je primjenjena nakon 5 mjeseci početkom ožujka iduće kalendarske godine, ovisno o tome kada je djetetu dana prva doza. Sezone 2014/2015. prva doza Synagisa bila je primjenjena nešto kasnije u odnosu na prethodnu godinu, uglavnom sredinom studenog, a zadnja sredinom ožujka. U sezoni 2015/2016. prva doza je bila primjenjena sredinom

prosina. Zadnja doza je data početkom travnja. Konačno, u posljednjoj sezoni 2016/2017. prva doza bila je primjenjivana krajem studenog te početkom prosinca. Zadnja doza je data sredinom te krajem ožujka. Uspoređujući datume početaka sezona s početkom profilakse na Klinici za pedijatriju u Rijeci, ne poklapaju se u potpunosti svi datumi, što je lako objašnjivo činjenicom da tada još nije bilo prakse javljanja početaka RSV epidemija bolničkim centrima. Poglavitito se to odnosi na prve dvije sezone kada je početak i kraj imunoprofilakse bio nešto ranijeg datuma u riječkom centru. No, takvo što ne predstavlja problem, budući da se prema AAP seroprofilaksa provodi tijekom RSV sezone s 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg palivizumaba i.m. , što je praksa i u Hrvatskoj, te takav način doziranja omogućava da serumska koncentracija protutijela bude i iznad potrebne tijekom 6 mjeseci (24 tjedana) te da većini djece pruži adekvatnu zaštitu (9). Uostalom, ovim je istraživanjem, takav način prakticiranja imunoprofilakse pokazao izuzetnu učinkovitost.

Učestale nuspojave Synagisa koje se pojavljuju  $\geq 10$  % i najmanje 1 % više u usporedbi s placebo grupom jesu vrućica i osip (14). Moguće ozbiljne nuspojave, uključuju ozbiljne alergijske reakcije koje se mogu pojaviti nakon bilo koje doze Synagisa. Takve reakcije mogu biti životno ugrožavajuće te mogu dovesti do smrtnog ishoda. Također su zabilježene neuobičajene modrice i/ili skupine sitnih crvenih mrljica na koži.

U ovome istraživanju, nijedan ispitanik nije imao nuspojave, niti u vezi sa samim pripravkom, niti u vezi s njegovom aplikacijom, prema podacima iz medicinske dokumentacije Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka. Iz takvih rezultata može se zaključiti da se radi o vrlo sigurnom pripravku.

Prema pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obavezi, već navedene indikacije, nisu bile mijenjane od 2014. godine, a glase: " Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje osigurava količine palivizumaba potrebne za prevenciju teške bolesti donjega dišnog sustava

koja zahtijeva hospitalizaciju, a prouzrokovana je infekcijom respiracijskim sincicijskim virusom (RSV) kod nedonoščadi u dobi manjoj od 32 tjedna ako su mlađa od 6 mjeseci na početku RSV sezone, odnosno u djece mlađe od 2 godine s kroničnom plućnom bolešću koja su liječena u bolničkoj ustanovi kisikom/lijekovima tijekom 6 mjeseci prije početka RSV sezone, te kod djece sa hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom (djeca ispod prve godine života koja imaju prirođene srčane greške s velikim L-D protokom uz pridruženu plućnu hipertenziju, te djeca ispod druge godine života koja imaju usprkos započetoj kirurškoj terapiji perzistirajuću plućnu hipertenziju ili miokarditis) (10)."

"Seroprofilaksa se provodi tijekom RSV sezone s 5 mjesečnih doza od 15 mg/kg palivizumaba i.m. (10)."

Ovo istraživanje je rađeno tako da se pokuša približiti trenutnim indikacijama, odnosno indikacijama koje su bile važeće u godinama koje su uključene u istraživanje (sezona 2013/2014. do sezona 2016/2017.). Gledajući rezultate ovoga istraživanja, takve indikacije su se pokazale vrlo učinkovitima. Treba još jednom napomenuti da su u ovo istraživanje uključena isključivo ona djeca koja su primila Synagis navedenih godina prema važećim indikacijama u Republici Hrvatskoj, a u ovome su istraživanju podijeljena u slične grupe poglavito radi jednostavnosti. Tu nisu bila uključena djeca koja su dobila RSV bronhiolitis jer nisu mogla biti uključena u imunoprofilaksu, budući da se nisu "uklapala" u indikacije. Kolika je učestalost takve djece te kakav je bio tijek bolesti i posljedice, trebala bi biti tema drugog rada i puno većeg istraživanja gdje bi se onda moglo uočiti kolika je potreba za proširenjem spomenutih indikacija.

Trenutačne smjernice od AAP, koje također nisu mijenjane od 2014. godine, imaju detaljniji i širi opis, ali uglavnom odgovaraju smjernicama u RH. Prema tim smjernicama je čak i niža gestacijska dob, ako se primjena palivizumaba temelji samo na anamnezi prematuriteta (primjena palivizumaba se preporuča za dojenčad koja su rođena s <29

gestacijskih tjedana i mlađa su od 12 mjeseci na početku RSV sezone). Navode da su promjene u preporukama odraz novih informacija o sezonalitetu RSV-a, farmakokinetici palivizumaba, promjeni incidencije hospitalizacije zbog bronhiolitisa, utjecaju gestacijske dobi i drugih rizičnih faktora koji utječu na stope hospitalizacije zbog RSV-a, nadalje mortalitetu hospitalizirane djece radi RSV infekcije, učinku profilakse na *wheezing* te u konačnici palivizumab rezistentnih RSV izolata (9). Budući da se indikacije i smjernice mijenjaju tijekom godina, tako su AAP četiri puta mijenjali smjernice od 1998. Do 2014.godine, uglavnom smanjujući gestacijsku dob u nedonoščadi kod kojih se preporuča primjena pasivne imunoprofilakse RSV infekcije. Preporuke su protiv toga da se pasivna profilaksa palivizumabom provodi u djece koja su rođena od 29 ili više tjedna gestacije, izuzev onih koji imaju drugo medicinsko stanje zbog kojeg bi bili uključeni u imunoprofilaksu (npr. BPD ili KSG). Ponukani promjenama smjernica Anderson i suradnici proveli su multicentričnu, neintervencijsku, observacijsku studiju gdje su promatrali nedonoščad rođenu od 29-35. tjedna gestacije koja nije primila pasivnu imunoprofilaksu palivizumabom te su bili hospitalizirani zbog potvrđene RSV infekcije, uzimajući posebno u obzir gestacijsku i kronološku dob u odnosu na težinu RSV bolesti u ovoj populaciji (15). Zaključak je bio da nedonoščad koja su rođena od 29 do 35 tjedana gestacije ima visoki rizik da će razviti ozbiljnu RSV bolest, što onda dovodi i do posljedičnih zdravstvenih troškova, posebice u prvim mjesecima života. Ipak, ranija gestacijska dob i kronološka dob su povezani sa povećanom učestalošću RSV potvrđenih hospitalizacija, prijemom u JIL i potrebom za invazivnom mehaničkom ventilacijom. Jedno dijete rođeno s 29 GT je preminulo. Ovom studijom se apelira na povratak prijašnjih smjernica gdje bi se vratila primjena imunoprofilakse u toj skupini nedonoščadi (15). Najveći problem te studije je taj što postoji sukob interesa, a to je da je istraživanje bilo podržano od strane AstraZeneca/MedImmune, odnosno proizvođača Synagisa.

Ovim istraživanjem obuhvaćena su samo djeca koja su primila imunoprofilaksu, gdje je od RSV bronhiolitisa oboljela samo jedna djevojčica. Kolika je bila učestalost u ostale nedonošćadi koja su dobila bronhiolitis nije bio predmet ovog istraživanja, stoga se ne može o tome niti raspravljati. Nasreću, u Hrvatskoj je, što se samog prematuriteta tiče, već duže vrijeme granica gestacijske dobi 32 tjedna, dakle nešto viša nego po važećim smjernicama, iako djeca moraju biti mlađa od 6 mjeseci na početku RSV sezone. Koliku bi dobrobit imala nedonošćad da se poveća granica gestacijske dobi te koliko bi to bilo isplativo zdravstvenom proračunu ostaje pitanje. Osobno sam mišljenja da bi takav, najosjetljiviji dio populacije trebao dobiti svu moguću potporu i pomoć, čak i u drugoj godini. Takav stav mogu potkrijepiti time, što sam tijekom istraživanja u više navrata, iz medicinske dokumentacije uočila da su upravo ona nedonošćad koja su prethodne sezone primila palivizumab, već sljedeće sezone, kada nisu mogli biti uključeni u program pasivne imunoprofilakse, dobila RSV bronhiolitis s varijacijama u težini.

Neke studije upućuju na to da dječaci imaju veći rizik za razvoj težeg oblika RSV bronhiolitisa nego djevojčice. Takvo je opažanje zapravo poprilično slično drugim respiratornim virusnim infekcijama. U ovoj studiji bilo je ukupno 54 dječaka i 29 djevojčica. U skupini nedonošćadi rođena s  $\leq 32$  gestacijska tjedna bilo je 26 dječaka i 22 djevojčice, a od terminske djece sa srčanim greškama 28 dječaka i 7 djevojčica. Kako bi bilo moguće promatrati razlike među spolovima, taj broj bi trebao biti barem podjednak, a iz ovih je rezultata vidno veći broj muških ispitanika, nego ženskih, ako se gleda ukupno. Uostalom promatrana su djeca koja su bila zaštićena imunoprofilaksom, stoga je i broj oboljelih očekivano malen. Takav bi odnos među spolovima u ovom ispitivanju mogao sugerirati da muška djeca imaju više rizičnih faktora prema kojima i jesu uključeni u imunoprofilaksu. Ukoliko bi se referiralo isključivo na ovo istraživanje, promatrajući samo skupinu nedonošćadi, gdje je broj muških i ženskih ispitanika podjednak, RSV bronhiolitis bi bio

učestaliji u ženskog spola, kao i učestalost hospitalizacija, koja bi govorila u prilog težoj bolesti.

U istraživanje je uveden i parametar ostalih respiratornih infekcija, koje su uključivale respiratorne infekcije gornjeg i donjeg dišnog puta. Tu su bile uključene: obične prehlade, pneumonije, bronhitis, bronhiolitis koji nije bio uzrokovan RSV-om itd., odnosno bilo koja respiratorna infekcija koja pogađa dišni sustav, a nije RSV bronhiolitis, tijekom RSV sezone te mjesec dana poslije, dok još traje zaštita pasivne imunoprofilakse. Ukupno gledano pokazalo se da su respiratorne infekcije učestalije u muškog spola. Promatra li se samo nedonoščad taj broj je podjednak s blagom prevagom muškog spola. U terminskih kardioloških bolesnika daleko je više obolilo muške djece. Kada bi isključivo ovi rezultati bili promatrani, moglo bi se zaključiti kako su muška djeca rođena u terminu sa PSG najosjetljivija na respiratorne infekcije. Ovakav rezultat respiratornih infekcija ukazuje na visoku specifičnost pasivne imunoprofilakse upravo za RSV. Dakle, pripravak omogućava zaštitu isključivo protiv RSV-a, s time da i drugi virusi mogu uzrokovati bronhiolitis. U ovome istraživanju takav je slučaj bio kod jednog dječaka.

U ostalim kategorijama nisu mogle biti promatrane spolne razlike, zahvaljujući pasivnoj imunoprofilaksi.

Akutni RSV bronhiolitis je samoizlječiva bolest te ukoliko se dogodi u prethodno zdrave dojenčadi klinički tijek uglavnom prolazi bez komplikacija. No, u djece koja imaju rizične faktore, kao što je prematuritet, bronhopulmonalna displazija te prirođene srčane greške ili su imunodeficijentni kao i mlađa kronološka dob, imaju veći rizik od težeg kliničkog tijeka bolesti, odnosno komplikacija. Ovim istraživanjem obuhvaćena su upravo ta djeca koja su zbog svojeg zdravstvenog stanja uključena u imunoprofilaksu. Komplikacije kliničkog tijeka bolesti i komplikacije u vezi s liječenjem nije imao niti jedan ispitanik. Djevojčica koja je dobila RSV bronhiolitis nije imala komplikacije, no po trenutačnim



saznanjima, takvo što nije ni u domeni primjene palivizumaba. Naime, pasivna imunoprofilaksa ima za cilj spriječiti razvoj bolesti, no ukoliko se bolest manifestira, klinički tijek može biti varijabilan. Sam proizvođač Synagisa, MedImmune ističe kako kliničkim studijama nije opažena manja težina bolesti u djece koja su hospitalizirana zbog RSV bronhiolitisa, a primila su Synagis, u usporedbi s placebo grupom (14).

Većina dojenčadi hospitalizirana zbog RSV bronhiolitisa jesu terminska djeca, bez ostalih rizičnih faktora. Smatra se da je kronološka dob najvažniji nezavisni faktor koji određuje težinu bolesti, odnosno mogućnost hospitalizacije. U čak dvije trećine dojenčadi koja su hospitalizirana zbog RSV bronhiolitisa, hospitalizacija je bila u prvih 5 mjeseci života. Stope hospitalizacije koje se mogu pripisati RSV bronhiolitisu su najviše između 30 do 90 dana nakon rođenja, a taj period odgovara smanjenju koncentracije transplacentarno prenesenih majčinih imunoglobulina (1). Kao što je već navedeno, djeca koja imaju rizične faktore, u prvom redu prematuritet, BPD i KSG, imaju veću šansu da će imati teži tijek bolesti i komplikacije. Prema nekima istraživanjima, rizik teškog RSV bronhiolitisa je veći u nedonoščadi rođene do 29 GT, nego onih koji su rođeni s 29 GT ili kasnije. Trenutačni podaci ne pokazuju značajno veće stope hospitalizacije u dojenčadi rođene od 29-36 tjedana gestacije koja nemaju BPD u usporedbi s terminskom djecom (1). Postoje i podaci koji govore drugačije. U već spomenutom istraživanju Andersona i suradnika, gdje su promatrane hospitalizacije u vezi s RSV infekcijom među nedonoščadi rođenoj od 29 do 35 tjedana gestacije koji nisu uključeni u imunoprofilaksu, gdje dolaze do zaključka da su takva djeca u velikom riziku od teške RSV bolesti što dovodi do značajnih zdravstvenih troškova (14). Prospektivno istraživanje sponzorirano od CDC-a (*Centers for Disease Control and Prevention*) gdje se multiplom logističkom regresijskom analizom pokazalo da su samo prematuritet <29 tjedana gestacije i mlađa kronološka dob nezavisni rizični faktori povezani s RSV infekcijom koja zahtijeva hospitalizaciju (1). Kod izrade smjernica AAP za uključivanje

u pasivnu imunoprofilaksu, povećani rizik od hospitalizacije predstavlja jedan od odlučujućih faktora. Upravo je razlog "suženja" indikacija što se tiče nedonoščadi u 2014. godini kao opravdanje navedno da u prematurusa rođenih s 29 tjedana gestacije ili više imaju stope hospitalizacije radi RSV-a slične stopama terminske novorođenčadi (16). U ovome istraživanju, djevojčica koja je dobila RSV bronhiolitis te je zbog njega bila hospitalizirana bila je u skupini rođenih s  $\leq 32$  gestacijska tjedna i sa srčanim i s plućnim abnormalnostima. Točnije, rođena je kao prematurus u 25. tjednu gestacije, u vrijeme početka RSV sezone imala je manje od 6 mjeseci, bronhopulmonalnu displaziju, klinički značajni DAP te otvoreni foramen ovale bez značajnog šanta. U doba hospitalizacije imala je 7 mjeseci (korigirana dob 5,5 mjeseci). Po svemu navedenom djevojčica je svakako uključena u imunoprofilaksu, do bolesti i do hospitalizacije je došlo, no ako se gleda u ukupnom broju djece, profilaksa palivizumabom zaista smanjuje rizik od RSV hospitalizacije (udio ispitanika koji su bili hospitalizirani jednak je udjelu oboljelih (slika 1), a takvom zaključku govori u prilog istraživanje Farbera, Buckwolda, Lachmana i suradnika gdje je primijećeno da je u nedonoščadi koja su rođena od 29-32. tjedna gestacije, bez kroničnih bolesti, palivizumab bio povezan sa smanjenjem RSV hospitalizacija, ali s druge strane ističu povećanje broja hospitalizacija za bronhiolitis bez RSV dijagnoze (16). Smrt prouzrokovana RSV bronhiolitisom je rijedak ishod. U prethodno zdrave djece iznosi manje od 1 %, a u djece s rizičnim faktorima (bronhopulmonalnom displazijom, cističnom fibrozom, prirođenim srčanim greškama, imunodeficijencijama te neuromuskularnim bolestima sa zahvaćanjem dišne muskulature) iznosi 3-4 % (4). Djevojčica koja je oboljela od RSV bronhiolitisa spada u skupinu djece koja imaju veću mogućnost da će doći do smrtnog ishoda. Unatoč tome, smrtnog ishoda zbog RSV bronhiolitisa u ovome istraživanju nije bilo.

Teški oblik RSV bronhiolitisa povezuje se s povećanim stopama postbronhiolitičkog *wheezinga* i astme (3). Pojavljuje se u čak 40-50 % djece koja su bila hospitalizirana zbog

bronhiolitisa (5). Još uvijek se nije pronašao odgovarajući mehanizam nastanka tog fenomena. Moguće je da RSV bronhiolitis poremeti normalan razvoj pluća ili sazrijevanje imunog sustava te posljedično uzrokuje rekurentne epizode sipnje. Druga je teorija da je zapravo RSV infekcija najraniji okidač za *wheezing* u djece koja već imaju predispoziciju u obliku genetičkih čimbenika ili preegzistentne abnormalne plućne funkcije. Za sada se još raspravlja o uzročnoj vezi RSV-a u razvitku *wheezinga* i astme, ali nedostaju čvrsti dokazi. Trenutačni podaci ukazuju na to da u nedonoščadi postoji veći rizik za rekurentne epizode *wheezinga* nego u terminske dojenčadi. Blanken, Rovers, Molenaar i suradnici proveli su multicentričnu, randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju gdje su pokušali istražiti potencijalnu ulogu RSV infekcije u patogenezi *wheezinga* tijekom prve godine života koristeći palivizumab. Ispitanci su bili inače zdrava dojenčad rođena kao prematurusi s 33 do 35 tjedana gestacije, koji su mjesečno primali injekcije palivizumaba ili placeba tijekom RSV sezone. Dani zaključak je da u takve dojenčadi, palivizumab dovodi do značajne redukcije broja dana *wheezinga* tijekom prve godine života. Taj postprofilaktički efekt palivizumaba na *wheezing* ukazuje da je RSV infekcija očito bitan mehanizam nastanka *wheezinga* tijekom prve godine života među nedonoščadi rođene od 33 do 35 tjedana gestacije (3). U ovoj studiji djevojčica koja je dobila RSV bronhiolitis, razvila je postbronhiolitički *wheezing*. Očito u nje pasivna imunoprofilaksa nije spriječila niti pojavu bronhiolitisa, niti pojavu postbronhiolitičkog *wheezinga*. U ostalih je bio učinkovit u prevenciji i jedne i druge pojave. Zašto je baš u djevojčice došlo do postbronhiolitičkog *wheezinga* te je li se to moglo spriječiti, ne može se zaključiti. Ono što je evidentno je to da je djevojčica rođena kao rani prematurus te da ima BPD te je moguće kako je u nje RSV bronhiolitis zapravo samo okidač navedenog, no to je samo pretpostavka, na vrlo malome uzorku. Tegobe u vidu astme zasad još nije razvila.

Trenutačno je na tržištu palivizumab, kojeg proizvodi MedImmune pod tvorničkim imenom Synagis, jedino odobreno, dostupno i sigurno sredstvo za pasivnu imunoprofilaksu RSV infekcije. Prvi put je registriran u SAD-u, a u Hrvatskoj 2003. godine. Može se zamijetiti da cijeli sustav profilakse dobro funkcionira. Referirajući se na ovo istraživanje, u kojem su obuhvaćena sva djeca koja su primila Synagis u posljednje četiri sezone, samo je jedna djevojčica dobila RSV bronhiolitis. Ostala djeca su bila pošteđena RSV bronhiolitisa te svega ostalog što se veže uz navedenu bolest. Nuspojave jesu moguće, no tu ih niti jedno dijete u četiri sezone nije razvilo. Budući da nije napravljena statistička analiza istraživanja, uglavnom zbog malog uzorka i malog broja oboljelih, ne može se govoriti o statistički značajnom ili beznačajnom, no iz priloženog je vidljivo da je gledajući u ukupnom broj ispitanika, broj oboljelih izuzetno malen. Ono što je očito manjak ovakvog načina profilakse je broj doza. Kako bi profilaksa bila provedena do kraja, dijete mora doći jedanput mjesečno tijekom pet mjeseci na intramuskularnu injekciju, što utječe na suradljivost roditelja i pacijenata. Osim toga, relativno je visoka cijena pripravka zbog čega i postoje poprilično uske indikacije. Nakon debakla koji je uslijedio nakon prvog cjepiva u 1960-ima, intenzivno se pokušava izumiti novo koje bi bilo dovoljno imunogenično, a istovremeno ne bi potaknulo razvoj bolesti kao što je to učinila prethodna vakcina koja je sadržavala formalinom inaktivirani RSV. Posebne grupe interesa za koje se pokušava naći cjepivo nisu samo dojenčad, već i starija djeca, starije osobe i trudnice. Trenutačno postoje tri strategije u razvoju cjepiva: živa atenuirana vakcina, vakcina koja bi koristila vektorski sistem (adenovirus vektor) te protein-bazirano cjepivo. Prve dvije grupe namijenjene su za dojenčad i djecu mlađu od 24 mjeseca života, a treća skupina za trudnice i stariju populaciju. Pretpostavka je da bi se aktivnom imunizacijom majke povišio titar RSV neutralizirajućih protutijela koja bi transplacentarnim prijenosom zaštitila dijete, kao što se to i prirodno događa (8). Hoće li ijedno od tih cjepiva biti odobreno, zasada se još ne zna. No pretpostavka da bi takv način profilakse bio dovoljno

siguran, jeftiniji, jednostavniji, učinkovitiji, dostupan za veći broj djece te možda uvršten i u Kalendar cijepljenja RH, sigurno bi pridonijelo još boljoj i efikasnijoj kontroli bolesti.

#### 4. ZAKLJUČAK

Istraživanje je konačno obuhvatilo 83 ispitanika koji su primili palivizumab u svrhu prevencije RSV bronhiolitisa, na Klinici za pedijatriju, KBC-a Rijeka, od RSV sezone 2013/2014. do 2016/2017. Utvrđeno je da je u promatranom vremenskom razdoblju, unatoč profilaksi, oboljela jedna djevojčica. Djevojčica koja je manifestirala bolest bila je u skupini ispitanika rođenih s  $\leq 32$  gestacijska tjedna sa srčanim i plućnim abnormalnostima, u vidu BPD, klinički značajnog DAP-a i hemodinamski beznačajnog foramena ovale, na početku profilakse imala je manje od 6 mjeseci. Osim izrazitog prematuriteta (25 GT), očito je da je bilo više razloga za uključenje u imunoprofilaksu. Nadalje, djevojčica je zbog RSV bronhiolitisa bila hospitalizirana, a tijekom boravka u bolnici nije razvila komplikacije. Ipak, došlo je do pojave postbronhioleitičkog *wheezinga*. Navedeni slučaj bronhiolitisa bio je u sezoni 2015/2016. Zasada još djevojčica nije razvila respiratorne tegobe u vidu astme, koju također povezuju s RSV infekcijom.

Osim tog jednog slučaja, ostali ispitanici nisu dobili RSV bronhiolitis, stoga nisu bili niti hospitalizirani, niti su mogli razviti komplikacije akutnog tijeka bolesti i liječenja. Smrtnih ishoda nije bilo. Nuspojava vezanih uz sam pripravak te njegovu aplikaciju nije manifestirao niti jedan ispitanik u četiri sezone profilakse palivizumabom na Klinici za pedijatriju, KBC-a Rijeka. Što se tiče ostalih respiratornih infekcija dominiraju muški ispitanici (slika 3), što ide u prilog tvrdnji da su respiratorne infekcije općenito češće u dječaka. Opaženo je i da je veća mogućnost u dječaka za teži klinički tijek RSV bronhiolitisa, no ovim istraživanjem to nije dokazano niti je to bilo moguće.

Palivizumab nije jeftina investicija u zdravstvu, stoga su smjernice i indikacije poprilično uske, a sve više postoji tendencija da se još niže postavi granica gestacijske dobi. Takvo što se može primijetiti proučavajući smjernice AAP tijekom godina. U RH je indikacija, što se tiče prematuriteta, od 2007. godine ipak postavljena više (32 GT). Prema ovom istraživanju s

obzirom na samo jedan slučaj bronhiolitisa u 4 sezone, profilaksa po aktualnim smjernicama funkcionira izvrsno. Nažalost, ovim istraživanjem nije utvrđeno koliko je ukupno bilo bronhiolitisa u te četiri sezone, kako bi se moglo utvrditi koliko bi korist imala djeca koja trenutno zbog indikacija ne mogu biti uključena u imunoprofilaksu.

Unatoč raznim pokušajima, još uvijek ne postoji uzročna terapija RSV bronhiolitisa kao ni aktivna imunizacija. Trenutno su u planu više vrsta cjepiva, ali zasada je jedini dostupni, sigurni i odobreni pripravak za specifičnu profilaksu RSV infekcije palivizumab. Naravno, opće mjere prevencije također imaju veliku ulogu, ali nisu tema ovoga rada, a usto su vrlo slične za gotovo sve respiratorne bolesti. Postoji šansa da bi otkriće aktivne imunizacije, omogućilo jednostavniju, još efikasniju i jeftiniju zaštitu koja bi bila dostupna većem broju djece. No do tada, pasivna profilaksa palivizumabom ostaje učinkovita i sigurna metoda koja štiti one najosjetljivije, poštedejući ih još i te tegobe u ionako težem zdravstvenom stanju od ostalih, što se barem za zadnje četiri sezone na Klinici za pedijatriju, KBC-a Rijeka može sa sigurnošću potvrditi ovim istraživanjem.

## 6. SAŽETAK

**Uvod:** Bronhiolitis je najčešća akutna infekcija donjeg respiratornog sustava u dojenčadi te vodeći uzrok hospitalizacije dojenčadi i male djece. U najvećem broju slučajeva uzrok je RSV. Specifična prevencija RSV bronhiolitisa postoji jedino u obliku pasivne imunoprofilakse palivizumabom.

**Svrha rada:** Svrha ovog rada bila je prvenstveno utvrditi učinkovitost i sigurnost palivizumaba u prevenciji RSV bronhiolitisa prema indikacijama i principu funkcioniranja profilakse, posebice u nedonoščadi.

**Ispitanici i postupci:** Retrospektivnim istraživanjem je obuhvaćena skupina od konačno 83 ispitanika koji su primili palivizumab, Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka od RSV sezone 2013/2014. do 2016/2017.

**Rezultati:** Od RSV sezone 2013/2014. do 2016/2017., od ukupnog broja ispitanika koji su primili imunoprofilaksu, od RSV bronhiolitisa oboljela je jedna djevojčica iz skupine nedonoščadi rođenih s  $\leq 32$  GT sa srčanim i plućnim abnormalnostima. To je ujedno i jedino dijete koje je bilo hospitalizirano radi RSV bronhiolitisa. Djevojčica je razvila postbronhioleitični *wheezing*. Komplikacija kliničkog tijeka bolesti i liječenja nije bilo. Nijedan ispitanik nije umro radi RSV bronhiolitisa. Nuspojave na bilo koju od primjenjenih doza nije manifestirao niti jedan ispitanik. U promatranom razdoblju od ostalih respiratornih bolesti oboljelo je 35 muških i 18 ženskih ispitanika.

**Zaključak:** Ovim istraživanjem je dokazano da je trenutno palivizumab učinkovit, siguran i visoko specifičan pripravak za prevenciju RSV bronhiolitisa u djece prema važećim indikacijama. Takav se zaključak odnosi isključivo na ovo istraživanje, da bi se rezultati mogli primijeniti općenito ili barem za populaciju u RH potrebno je detaljnije istraživanje s daleko većim uzorkom.

**Ključne riječi:** RSV bronhiolitis, palivizumab, nedonoščad, indikacije



## 7.SUMMARY

**Introduction:** Bronchiolitis is the most common acute infection of lower airways in infants and the lead cause of hospitalization between infants and young children. The most common pathogen that causes bronchiolitis is RSV. Specific prevention of RSV bronchiolitis exists only in form of passive immunoprophylaxis with palivizumab.

**Purpose:** Purpose of this study was firstly to determine effectiveness and safety of palivizumab in prevention of RSV bronchiolitis according to valid indications and princip of prophylaxis, especialy in preterm infants.

**Patients and methods:** This retrospective research included a group of finally 83 subjects who recieved palivizumab on Clinic of pediatrics, Clinical hospital center Rijeka from RSV season 2013/2014. to 2016/2017.

**Results:** From RSV season 2013/2014. to 2016/2017., of total number of subjects who recieved immunoprophylaxis, RSV bronchiolitis had one girl from preterm group born at  $\leq 32$  weeks of gestation with congenital heart disease and pulmonary abnormalities. That girl is also only child in this research that was hospitalized because RSV bronchiolitis. The girl develops postbronchiolitic wheezing. There were no complications of clinical course and complications related with treatment. No child died because the RSV bronchiolitis. There were no side effects on any of applied doses. In the observed period from other respiratory infections get ill 35 male and 18 female subjects.

**Conclusion:** This research has shown that palivizumab is currently a effective, safe and highly specific preparation for the prevention of RSV bronchiolitis in children according to valid indications. Such a conclusion refers only to this study, in order to be able to apply this results in general or at least for the population in Republic of Croatia, more detailed research is needed with a far larger sample.

**Keywords:** RSV bronchiolitis, palivizumab, preterm infants, indications

## 8. LITERATURA

1. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. N Engl J Med 2016;374:62-72.
2. Mardešić D i suradnici. Pedijatrija. sedmo dopunjeno izdanje: Školska knjiga, Zagreb; 2003; 764, 787-790.
3. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. The N Engl J Med 2013;368:1791-9.
4. Rožmanić V, Milardović A. Liječenje i ishod bronhiolitisa. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, urednici. Prevencija i liječenje infekcija dišnog sustava. KBC Split, 2013.
5. Banac S, Kvenić B. Liječenje i ishod bronhiolitisa. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, urednici. Prevencija i liječenje infekcija dišnog sustava. KBC Split, 2013.
6. Frederick EB, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Prevention. dostupno na [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); pristupljeno: 12. prosinca 2016.
7. Kakumanu S. Virus-induced wheezing and asthma: An overview. dostupno na [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ; pristupljeno: 28. svibnja 2017.
8. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ and Piedimonte G: Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis, Current Opinion in Virology 2017., 24:70-78 . dostupno na [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com); pristupljeno 24. svibnja 2017.
9. American Academy of Pediatrics. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection; dostupno na <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2014/07/23/peds.2014-1665.full.pdf> ; pristupljeno: 30. svibnja 2017.
10. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obavezi NN broj 103/13

11. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Synagis; dostupno na [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human\\_med\\_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
12. Piedra PA, Stark A: Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), pristupljeno: 28. svibnja 2017.
13. Referentni centar za virološku dijagnostiku infekcija dišnog i probavnog sustava, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, podatke pružila dr. Irena Tabain
14. Highlights of prescribing information, link: <http://www.azpicentral.com/synagis/synagis.pdf#page=1>
15. Anderson EJ et al.: Observational Study of RSV Hospitalizations among U.S. Preterm Infants: original article. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584147>.
16. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, et al: Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. doi: 10.1542/peds.2016-0627

## 9. ŽIVOTOPIS

Vanna Tramontana rođena je 20.11.1992. u Rijeci. Godine 1999. upisuje Osnovnu školu „Grivicu“ koju završava 2007. godine. Nakon završetka osnovne škole upisuje Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci, opći smjer. Gimnaziju završava 2011. godine te iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine. Tijekom srednjoškolskog i fakultetskog obrazovanja povremeno je radila kao biljeterka u Hrvatskom narodnom kazalištu Ivana pl. Zajca u Rijeci. Član je udruge CroMSIC te je volontirala u sklopu raznih projekata navedene udruge. Akademske godine 2013/2014. bila je demonstrator na zavodu za Histologiju i embriologiju. Na zavodu za Patologiju i patološku anatomiju demonstrator je od akademske godine 2014/2015. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim. U lipnju 2017. prisustvovala je ljetnoj školi intervencijske radiologije i invazivne kardiologije. Ove godine završava spomenuti fakultet te u sklopu CroMSIC-a ide na profesionalnu razmjenu studenata u Grčku.