

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Palivizumab imunoprofilaksa težih oblika infekcija izazvanih respiratornim sincicijalnim virusom  
Palivizumab Immunoprotection against Severe Infections Caused by Respiratory Syncytial Virus

Gordana Sekulović<sup>1</sup>, Borko Veković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>.Institut za Neonatologiju, Beograd, Srbija

**Sažetak** Respiratorni sincicijalni virus (RSV) uzrok je simptoma infekcije gornjih partija respiratornog trakta, ali je i čest uzrok akutnog zapaljenja sitnih disajnih puteva najmlađe odojčadi. U nedostatku, za sada odgovarajuće vakcine, u upotrebi je pasivna imunizacija (imunoprofilaksa) koja se provodi primenom palivizumaba. Profilaksa palivizumabom je skupa. ekonomske analize i procene pokazale su da će pet vezanih mesečnih doza za visoko rizične grupe odojčadi pružiti optimalnu ravnotežu koristi i troškova. Imunoprofilaksa palivizumabom visokorizične grupe dece daje se po preporukama za profilaksu koje izdaje neonatolog ili pedijatar pulmolog, a primjenjuje se po svetski postavljenim vodičima. U sve široj upotrebi su- Respiratory Syncytial Virus (RSV) Test-ovi : in vitro testovi za brzo i kvalitativno otkrivanje RSV antitela direktno iz nazofaringealnog sekreta.

**Ključne reči:** *prevremeno rođena deca, RSV, prevencija*

**Summary** Respiratory Syncytial Virus (RSV) is most common cause of upper airways infection as well as acute bronchiolitis in infants. RSV leads to severe airway disease in high risk infants particularly during winter season. Since there is no appropriate vaccine against RSV, the passive immunization, immunoprophylaxis has been introduced. Palivizumab prophylaxis is an expensive option. The cost benefit ratio predicts that five consecutive dosages in high risk infants in epidemic season will provide an optimal balance. Immunoprophylaxis is recommended and carried out by specialized pediatric professionals according world recognized guidelines. Rapid RSV testing detects the presence of respiratory syncytial virus in nasal secretions to help diagnose the infection.

**Key words:** *preterm infants, RSV, prevention*

Respiratorni sincicijalni virus (RSV) izaziva infekcije respiratornog trakta, najčešće simptome infekcije gornjih disajnih puteva, ali je često i uzrok akutnog zapaljenja sitnih disajnih puteva. RSV je kod mlađe odojčadi najčešći uzročnik bronhiolitisa- upale malih disajnih puteva, što je u praksi i najčešći razlog za hospitalizaciju odojčadi. Gotovo sva deca do navršene druge godine imaju infekciju uzrokovanu RSV-om. U odojčadi i mlađe dece zaražene RSV-om, kod 25-40 na 1000, bolest se manifestuje simptomima bronhiolitisa ili pneumonije, a 5-20 na 1000 dece naročito mlađe od 6 meseci, imaće težu kliničku sliku, koja zahteva bolničko lečenje, primenu oksigenoterapije i suportivnih mera.

Čovek je jedini rezervoar infekcije. Virus se širi bliskim kontaktom- kapljicama sekreta koje nastaju kihanjem, kašljanjem i posredno preko kontaminiranih predmeta (npr. igraćaka ili radnih površina) odnosno ruku.

U područjima umerene klime, pa tako i kod nas, epidemije RSV-om javljaju se u periodu od kasne jeseni pa do proleća, od oktobra/novembra do mart/aprila, svake godine, a epidemijske razmere infekcije pojavljuju se u ciklusima od 8-14 meseci.

Posle RSV infekcije ne ostaje trajna zaštita tako da je moguća i ponovna infekcija ovim virusom, ali su ponovljene epizode infekcije sa blažom kliničkom slikom. S druge strane, kod rizičnih grupa dece RSV infekcije mogu biti posebno teške i životno ugrožavajuće.

U prevenciji širenja infekcije primenjuju se opšte higijenske zaštitne mere protiv širenja virusa među ljudima. Zapažanje da pasivno prenesena majčina antitela koja neutrališu RSV pružaju delimičnu zaštitu od teških oblika bolesti donjih disajnih puteva, dovelo je do razvoja proizvoda za pasivnu imunizaciju od RSVa., sa ciljem sprečavanja ozbiljnih kliničkih komplikacija izazvanih RSV-om. U nedostatku, za sada odgovarajuće vakcine u upotrebi je pasivna imunizacija (imunoprofilaksa), koja se provodi primenom palivizumaba.

Pasivna imunoprofilaksa RSV infekcije provodi se u visoko rizične odojčadi palivizumabom prema strogo određenim indikacijama. Palivizumab je jedino sredstvo koje je trenutno odobreno za prevenciju bronhiolitisa uzrokovanih RSV-om.

Imunoprofilaksa palivizumabom visokorizične grupe dece daje se po preporukama za profilaksu koje izdaje neonatolog ili pedijatar pulmolog, a primjenjuje se po svetski postavljenim vodičima. Pasivna imunizacija se

indikuje kod dece s hemodinamski značajnom kongenitalnom srčanom manom, kao i kod dece do druge godine života s hroničnom plućnom bolešću. Razlike između nacionalnih vodiča postoje u pogledu granične nedelje gestacije na rođenju. Tako Austrija, Francuska, Norveška uključuju djecu ispod 32. gestacijske nedelje, a Španija, Nemačka, Italija, Grčka, ispod 35 nedelja gestacije. Prvi proizvod dostupan za tu upotrebu bio je intravenski imunoglobulin protiv RSV-a (RSV-IVIG, RespiGam), humano poliklonsko antitelo protiv RSV-a za intravensku primenu tokom rizičnih mjeseci. S dolaskom na tržište monoklonskog antitela, RSV-IVIG je povučen s tržišta. Palivizumab je monoklonsko antitelo protiv RSV-a koje se primenjuje intramuskularno u dozi od 15 mg/kg svakih 30 dana. Delotvornost i sigurnost primene palivizumaba istraživala se multicentričnim randomizovanim kliničkim studijama od kojih su dva ispitivanja pokazala 45% i 55% smanjenje broja hospitalizacija zbog infekcije izazvane RSV-om, u poređenju sa placebo. Godine 1998. Agencija za hranu i lekove, Sjedinjenih američkih država, je odobrila palivizumab za sprečavanje ozbiljnijih formi bolesti donjih disajnih puteva uzrokovanih RSV-om, kod dece sa povećanim rizikom od razvoja težih oblika infekcije RSV-om.

Profilaksa palivizumabom je skupa a ekonomske analize i procene pokazale su da će pet vezanih mesečnih doza za odojčad i decu s hroničnom bolešću pluća, kongenitalnom srčanom manom i za prevremeno rođenu decu pružiti optimalnu ravnotežu koristi i troškova.

Respiratorni sincicijalni virus je RNK virus iz porodice Paramyxoviridae. Za ulaz u ćeliju domaćina RSV koristi površinske glikoproteine: glikoprotein G za pričvršćivanje i glikoprotein F za fuziju sa ćelijskom membranom. Palivizumab je humanizovano mišje monoklonsko antitelo G1 proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom i usmereno na epitop glikoproteina F na RSV-u. Palivizumab se veže na glikoprotein F RSV-a i sprečava virusnu invaziju ćelija domaćina. To smanjuje aktivnost virusa i međućelijski prenos, a i blokira fuziju zaraženih ćelija i formiranje sincicijuma. Kao rezultat toga, preventivno korišćenje palivizumaba može smanjiti rizik od razvoja težih oblika bolesti donjih disajnih puteva.

Po saopštenju Gradskog zavoda za javno zdravlje u našoj zemlji primenjuje se pasivna imunizacija dece u posebnom riziku od infekcije izazvane RSV-om, i sprovodi se Palivizumabom (humanizovano monoklonsko antitelo (IgG11K) proizvedeno primenom rekombinantne DNA tehnologije.

Pasivna imunizacija palivizumabom sprovodi se kod:

1. dece koja su rođena pre 29. nedelje (<29 0/6 dana) koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
2. dece koja su rođena pre 32. nedelje gestacije (<32 0/6 dana) koja na početku RSV sezone imaju < 6 meseci;
3. dece sa hroničnom plućnom bolešću /bronhopulmonalnom displazijom koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
4. dece sa hroničnom plućnom bolešću /bronhopulmonalnom displazijom koja na početku RSV sezone imaju < 24 meseca, ukoliko je prethodnih šest meseci pre početka RSV sezone bila neophodna terapija (primena kiseonika, hronična primena kortikosteroida, bronhodilatatora i /ili diuretika);
5. dece sa urođenim srčanim manama komplikovanim značajnim hemodinamskim poremećajima koja na početku RSV sezone imaju < 12 meseci;
6. van navedenih indikacija, po konzilijarnoj odluci tri lekara subspecialiste u tercijarnoj pedijatrijskoj ustanovi (neonatolog, pulmolog, kardiolog) imunoprofilaksa se može primeniti u skladu sa principima dobre kliničke prakse i indikacijama zasnovanim na medicinskim dokazima.

Može se dati istovremeno sa vakcinama koje se daju prema kalendaru imunizacije. Palivizumab se aplikuje u najviše 5 doza sa razmakom od mesec dana između doza, počev od početka sezone RSV ili pre njenog početka (početak 40. kalendarske nedelje tj. početak oktobra). Ukoliko se započinje sa primenom kasnije tokom sezone RSVa, kod dece rođene tokom sezone RSV infekcije doze treba davati do kraja 8. kalendarske nedelje, početak februara, poštujući razmak od mesec dana. Palivizumab se primenjuje u zdravstvenim ustanovama za lečenje dece na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Kontraindikacije za primenu palivizumaba su: potvrđena anafilaktička reakcija na prethodnu dozu ili na neku od komponenti palivizumaba, potvrđena anafilaktička reakcija na druga humanizovana monoklonska antitela.

Godine 2014. Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) izdala je poslednje preporuke vezane za palivizumab, uzimajući u obzir nove podatke u vezi: sezonske cirkulacije RSVa, farmakokinetike palivizumaba, incidence hospitalizacija koje su uzrokovane RSV bronhilitisom, faktora rizika za hospitalizaciju zbog RSV infekcije, stope mortaliteta hospitalizovanih zbog RSV infekcije, efekata profilakse palivizumabom na pojavu bronhopneumonije, pojave rezistentnih formi virusa. U ovom izveštaju naglašena je upotreba palivizumaba u strogo ograničenim grupama visoko rizičnih pacijenata. U septembru 2017. godine učinjena je revizija u međuvremenu dospelih podataka iz brojnih istraživanja. AAP je potvrdila preporuke iz poslednjih vodiča uz ponovno naglašavanje da se strogo primenjuje u preporučenim grupama, a da se ne preporučuje kao terapija za infekcije izazvane RSV-om, da se ne koristi kao profilaksa posle hospitalizacije zbog bolesti uzrokovane RSV-om tokom date sezone. Takođe se ne preporučuje profilaksa za odojčad sa hemodinamski ne značajnom srčanom manom (npr. ASD secundum, mali VSD, pulmonalna stenoza, nekomplikovana aortna stenoza, blaga koarktacija aorte, PDA), kao profilaksa kod odojčadi sa Sy.Down ako ne ispunjava navedene kriterijume, kao primarna astma prevencija ili kao prevencija učestalih bronhopneumonija kod odojčadi.

Za dijagnozu infekcije respiratornim sincicijalnim virusom (RSV) koriste se metode koje obuhvataju amplifikaciju/izolaciju u kulturi tkiva nakon čega sledi

potvrda citopatskih efekata ćelijske kulture imunofluorescencijom ili dokazivanje postojanja četverostrukog porasta titara antitela u uparenim akutnim i konvalescentnim serumima.

U skorije vreme, direktna ili indirektna enzimaska imunospitivanja imunofluorescencijom i mikroreaktorom ili mikropruvcem koriste se sa ili bez potvrde kulture kao „brza“ metoda za otkrivanje RSV-a. U sve široj upotrebi su Respiratory Syncytial Virus (RSV) test-ovi, in vitro testovi za brzo i kvalitativno otkrivanje RSV antitela direktno iz nazofaringealnih uzoraka koji se dobijaju od pacijenata sa simptomima. Ukupno trajanje testa je oko 15 minuta, i pruža brze, relevantne informacije. Novi dijagnostički testovi omogućavaju širi spektr detekcije, više različitih virusa kao koronavirusa, humanog metapneumovirusa, virusa influence i parainfluence, rinovirusa, sve u istom uzorku. Zastupljenost ovih virusa u istom vremenskom periodu godne, kao i RSV i isti respiratorni simptomi koje izazivaju, a koje je klinički praktično nemoguće razlikovati, favorizuje korišćenje ovih brzih testova u kliničkoj praksi.

#### Literatura:

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134:e620-38.
2. Synagis (palivizumab) package insert. Gaithersburg, MD: MedImmune; 2014 Mar.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. [https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12\\_interior.pdf](https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB12_interior.pdf) (accessed 2016 Oct 6).
4. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134:415-20. Erratum, *Pediatrics*. 2014; 134:1221.
5. Synagis Prescribing Information. Gaithersburg, MD: MedImmune, LLC; May 2017. Available at <https://www.azpicentral.com/synagis/synagis.pdf> page 1. Accessed February 8, 2019.
6. Policy Statement: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. *Pediatrics*. August 2014; 134(2): e415-20. doi: 10.1542/peds.2014-1665.
7. Technical Report: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. *Pediatrics*. August 2014; 134(2): e620-38. doi: 10.1542/peds.2014-1666.
8. Errata: RSV Policy Statement: Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. December 2014; 134(6): 1221.
9. Respiratory syncytial virus infection (RSV): Trends and surveillance. Centers for Disease Control and Prevention website. Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Available at <http://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>. Page last reviewed: June 26, 2018. Accessed February 8.
10. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):950–955pmid:23694832.
11. Meissner HC, Kimberlin DW. RSV immunoprophylaxis: does the benefit justify the cost? *Pediatrics*. 2013;132(5): 915918pmid:24127478.
12. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009;98(1): 123–126 pmid:18785966.

---

Primljeno/Received: 08.02.2020.

Prihvaćeno/Accepted: 05.03.2020.

---

#### Correspondance to:

Dr Gordana Sekulović  
Katićeva 4, Beograd, Srbija  
Mob: 066313048  
Email: g.sekulovic@gmail.com

---