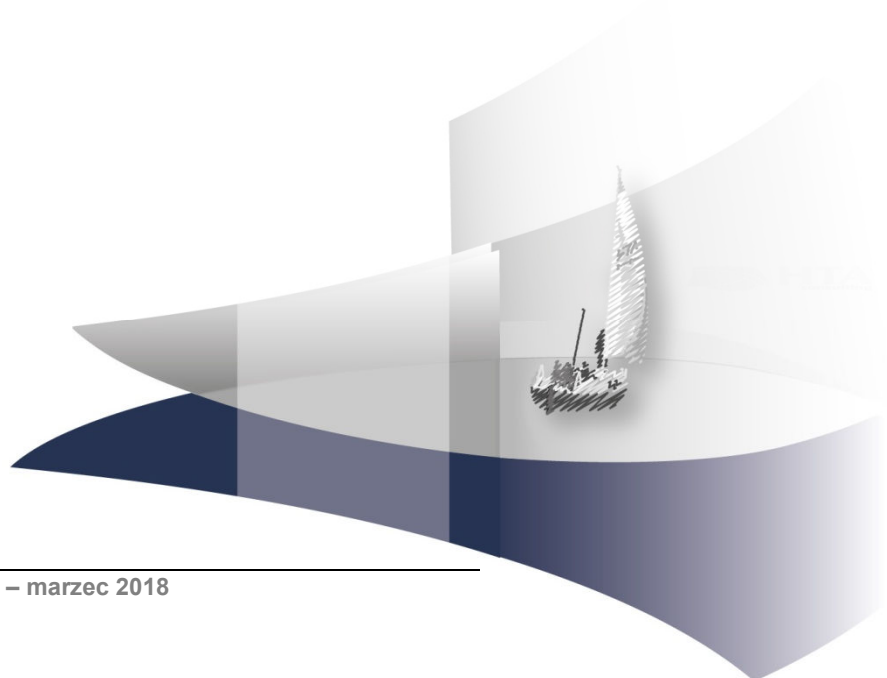
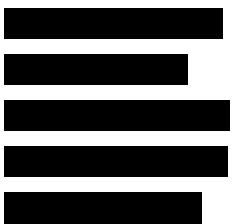


## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

### **PALIWIZUMAB (SYNAGIS) W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z HEMODYNAMICZNIE ISTOTNĄ WRODZONĄ WADĄ SERCA**

Wersja 3.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 marzec 2018 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

wytyczne praktyki klinicznej, rekomendacje finansowe, problem zdrowotny

[REDACTED]

definiowanie problemu decyzyjnego, uzasadnienie wyboru komparatora,  
problem zdrowotny

[REDACTED]

wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **AbbVie Polska Sp. z o.o.**

Ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja .....	9
2.2. Etiologia i patogenez.....	10
2.3. Grupy ryzyka .....	11
2.4. Epidemiologia.....	11
2.4.1. CHD .....	11
2.4.2. Zakażenia RSV .....	13
2.5. Obraz kliniczny.....	16
2.6. Rozpoznanie .....	17
2.7. Powikłania i rokowanie.....	17
2.8. Leczenie .....	18
2.8.1. Profilaktyka zakażeń RSV.....	19
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>20</b>
3.1. Wytyczne polskie (PTN, zespół polskich ekspertów).....	20
3.2. Międzynarodowe zalecenia ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej.....	21
3.3. Wytyczne amerykańskie (AAP i NPA) .....	24
3.4. Wytyczne kanadyjskie (PHAC i CPS) .....	25
3.5. Wytyczne brytyjskie (PHE).....	26
3.6. Zalecenia europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej.....	26
3.7. Wytyczne francuskie (FPCS) .....	27
3.8. Wytyczne szwajcarskie (SSP) .....	28
3.9. Podsumowanie wytycznych .....	29
<b>4. FINANSOWANIE INTERWENCJI.....</b>	<b>31</b>
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	31
4.2. Rekomendacje finansowe .....	32
<b>5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI .....</b>	<b>34</b>
5.1. Paliwizumab .....	34
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>37</b>

6.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	37
6.2. Określenie problemu decyzyjnego .....	37
6.2.1. Populacja docelowa .....	37
6.2.2. Interwencja.....	38
6.2.3. Komparatory .....	38
6.2.4. Punkty końcowe .....	38
6.2.5. Metodyka badań .....	39
6.2.6. Podsumowanie .....	39
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>40</b>
<b>8. SPIS TABEL .....</b>	<b>44</b>
<b>9. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>45</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAP</b>	Amerykańska Akademia Pediatrii ( <i>American Academy of Pediatrics</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BPD</b>	Dysplazja oskrzelowo-płucna ( <i>Broncho-Pulmonary Dysplasia</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CHD</b>	Wrodzona choroba serca ( <i>Congenital Heart Disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CLD</b>	Przewlekła choroba płuc ( <i>Chronic Lung Disease</i> )
<b>CPS</b>	Kanadyjskie Stowarzyszenie Pediatrików ( <i>Canadian Paediatric Society</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FPCS</b>	Francuskie Stowarzyszenie Kardiologów Dziecięcych ( <i>French Paediatric Cardiac Society</i> )
<b>G-Ba</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HIV</b>	Wirus zespołu nabytego braku odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HS-CHD</b>	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca ( <i>Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease</i> )

<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>JGP</b>	System Jednorodnych Grup Pacjentów
<b>KROK</b>	Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>modified Intention-To-Treat</i> )
<b>N</b>	Liczebność próby
<b>n</b>	Liczebność pacjentów ze zdarzeniem
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>non-Randomized Controlled Trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OIOM</b>	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
<b>OMH</b>	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej

<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PHAC</b>	Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego ( <i>Public Health Agency of Canada</i> )
<b>PHE</b>	Angielska Agencja ds. Zdrowia Publicznego ( <i>Public Health England</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PLV</b>	Paliwizumab
<b>PSAE</b>	Pierwszorządowe, ciężkie działanie niepożądane ( <i>Primary Serious Adverse Event</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RSV</b>	Syncytialny wirus oddechowy ( <i>Respiratory Syncytial Virus</i> )
<b>RSV-IG</b>	Immunoglobulina ludzka przeciwko RSV ( <i>Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	Odczylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SSP</b>	Szwajcarskie Towarzystwo Pediatryczne ( <i>Swiss Society of Paediatrics</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10: Q20 - Q24) z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,
- sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%

w ramach programu lekowego: „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)”.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną paliwizumabu (Synagis®) oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego paliwizumabu (Synagis®) oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania paliwizumabu (Synagis®) oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać paliwizumabu (Synagis®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Syncyjalny wirus oddechowy (RSV) należy do pneumowirusów z rodziny *paramyxoviridae* i jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc) u niemowląt i małych dzieci na całym świecie. [1, 2]

Wrodzone choroby serca (*congenital heart disease*, CHD), to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności, występujące od chwili urodzenia. [3] W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się siniczne i niesiniczne wady serca. [4] O hemodynamicznie istotnej CHD mówimy wówczas, gdy zmienia przepływ krwi lub istotnie wpływa na krążenie. Do hemodynamicznie istotnych CHD należą:

- siniczne wady serca,
- nadciśnienie płucne,
- niewydolność serca. [4]

Siniczne CHD stanowią ok. 15% wszystkich wrodzonych wad serca. Najczęściej spotykanymi sinicznymi wadami są tetralogia Fallota oraz przełożenie pni tętniczych. Ze względu na rodzaj zmian przepływu płucnego, można wyróżnić:

- wady siniczne ze zmniejszonym przepływem płucnym (np. tetralogia Fallota, atrezja zastawki pnia płucnego),
- wady siniczne ze zmiennym przepływem płucnym (np. przełożenie wielkich pni tętniczych, serce jednokomorowe),
- wady ze zwiększonym przepływem płucnym (np. zespół niedorozwoju lewego serca, całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych). [5]

Cechą wspólną sinicznych CHD jest mieszanie się krwi żyłnej z tętniczą, co prowadzi do chronicznej hipoksemii, której skutkiem jest zasinienie powłok skórnych i błon śluzowych, związane ze zwiększoną ilością (>5 g/dl) odtlenowanej hemoglobiny we krwi włośniczkowej. [5, 6] Zmieszanie krwi utlenowanej z nieutlenowaną może być skutkiem prawo-lewego przeciekania na poziomie przedsionków, komór lub tętnic. Siniczne CHD wiążą się z nieprawidłowościami dotyczącymi różnych układów, z których najczęstsze są zaburzenia hematologiczne i hemostatyczne. [6] W przypadku wystąpienia wad sinicznych, konieczne jest leczenie operacyjne, które wiąże się z ryzykiem wystąpienia odległych powikłań i następstw leczenia zabiegowego. [5]

Wady niesiniczne, prowadzą do utrudnienia przepływu krwi, jednak bez przecieków pomiędzy krążeniem małym i dużym, a zatem nie dochodzi w ich przypadku do mieszania się krwi żyłnej z tętniczą. Do niesinicznych wad serca można zaliczyć np. koarktację lub zwężenie aorty lub izolowane zwężenie tętnicy płucnej. [7] Wady takie mogą być związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego (np. koarktacja aorty). [8]

## 2.2. Etiologia i patogeneza

RSV to pleomorficzny, cytoplazmatyczny wirus zawierający genom w postaci jednoniciowego, nonsensownego RNA. Zidentyfikowano 10 genów kodujących 11 białek wirusowych, wśród których można wyróżnić: białka transbłonowe (G, F, SH) wbudowane w osłonkę wirusa, białka kapsydu (N i P), białko L pełniące funkcję polimerazy RNA, białka tworzące warstwę pośrednią (M1 i M2) oraz białka niestrukturalne (NS1 i NS2). [1, 2] Na podstawie różnic w składzie antygenów, sekwencji nukleotydowej oraz aminokwasowej białka G rozróżnia się dwa typy wirusa RS: A i B. [1] Komórkami docelowymi dla RSV są komórki nabłonka układu oddechowego. Wirus przyłącza się do komórki gospodarza za pośrednictwem białka G, a następnie otoczka wirusa ulega fuzji z błoną cytoplazmatyczną komórki poprzez białko F. W komórce gospodarza wirus zostaje uwolniony do cytoplazmy, gdzie zachodzi replikacja, a następnie translacja białek wirusa oraz składanie cząsteczek wirusów potomnych. Uwalniane wiriony uzyskują zdolność do zakażenia kolejnych komórek nabłonka układu oddechowego. [1, 2, 9] Charakterystyczną cechą wirusa RSV jest tworzenie tzw. syncytium z komórkami sąsiadującymi. [1]

Wirus rozprzestrzenia się przede wszystkim drogą kropelkową, jak również przez kontakt bezpośredni (np. całowanie dziecka) lub pośredni (dotykanie powierzchni skażonych wydzieliną osoby chorej) z osobami zakażonymi. [1, 10] Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci najczęściej są członkowie rodziny. Długość okresu, w jakim wirus może przetrwać w środowisku zależy głównie od temperatury, wilgotności oraz rodzaju powierzchni na której się znajduje. W temperaturze pokojowej, przy znacznej wilgotności, na gładkich powierzchniach lub na skórze może przetrwać nawet przez 30 godzin, z kolei na powierzchniach porowatych okres ten jest krótszy i wynosi ok. 1 godz. [1] Okres wylęgania zakażenia RSV wynosi 4–6 dni, natomiast okres zakaźności 1–3 tyg. [2, 10] U małych dzieci z nie w pełni rozwiniętym układem odpornościowym oraz u osób poddanych immunosupresji zaraźliwość utrzymuje się dłużej, nawet do 4 tyg. [1]

RSV może rozprzestrzeniać się z górnych do dolnych dróg oddechowych, co prawdopodobnie wiąże się z ciągłością komórek nabłonka układu oddechowego oraz zdolnością zainfekowanych komórek do zlewania się ze sobą w charakterystyczne syncytia. Innym mechanizmem ułatwiającym transport wirusa do dolnych dróg oddechowych jest migracja zakażonych makrofagów. [9]

Charakterystyczną cechą dla zakażeń wirusem RSV jest sezonowość. W krajach o klimacie umiarkowanym najwięcej zachorowań występuje w okresie zimowym i wczesną wiosną. [2, 9, 11] W Polsce sezon zakażeń RSV trwa od listopada do kwietnia. [11]

Do czynników społecznych i środowiskowych zwiększających ryzyko ciężkiego zakażenia RSV należą:

- niski status społeczno-ekonomiczny,
- znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem),
- uczęszczanie do żłobka,
- posiadanie rodzeństwa w wieku przedszkolnym / szkolnym,
- narażenie na bierne palenie oraz palenie przez matkę w okresie ciąży,

- astma lub atopia w rodzinie,
- brak karmienia piersią w okresie niemowlęctwa,
- płeć męska,
- niska masa urodzeniowa (<2500 g),
- narodziny w okresie >6 mies. przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV. [12–14]

## 2.3. Grupy ryzyka

Na podstawie częstości występowania zakażeń RSV oraz przebiegu zakażenia wyodrębniono grupy pacjentów najbardziej narażone na negatywne skutki zakażenia. Wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV dotyczy dzieci:

- urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży),
- z wrodzonymi wadami serca,
- z dysplazją oskrzelowo-płucną,
- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi. [14, 15]

Dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci z CHD są szczególnie zagrożone chorobą wywołaną przez RSV. Dodatkowo, przebieg choroby w tych grupach jest cięższy, częściej wiąże się z powikłaniami oraz z koniecznością hospitalizacji, co przekłada się również na wyższe ryzyko zgonu. [15]

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w rozdziale tym szczegółowo omówiona zostanie jedna z grup podwyższonego ryzyka zakażeń RSV – niemowlęta i dzieci z wrodzonymi wadami serca.

## 2.4. Epidemiologia

### 2.4.1. CHD

Według danych, pochodzących z ogólnoeuropejskiego rejestru wad wrodzonych EUROCAT, średnia częstość występowania CHD w latach 2000–2005 w 16 krajach europejskich objętych rejestrem wynosiła 7,2 na 1000 żywych urodzeń. Na tej podstawie oszacowano, że rocznie w Unii Europejskiej rodzi się około 36 tys. żywych dzieci z wadami serca. [16] Według najnowszych danych pochodzących z wyżej wymienionego rejestru w latach 2011–2015 w bazie EUROCAT zarejestrowanych zostało 35 264 żywych urodzeń dzieci z CHD. Częstość występowania CHD wśród wszystkich poczętych dzieci

(w tym urodzenia żywe, dzieci martwo urodzone oraz ciążę abortowane z powodu wady rozwojowej płodu) wynosiła 81,82 / 10 000. [17]

Dane historyczne wskazują, że częstość występowania CHD na świecie wzrastała z 0,6 / 1000 żywych urodzeń w latach 1930–1934, do 9,1 / 1000 żywych urodzeń po 1995 roku, co przynajmniej częściowo można tłumaczyć zwiększeniem czułości metod diagnostycznych. Rozpowszechnienie CHD było wyższe w Europie niż w USA (8,2 / 1000 żywych urodzeń vs 6,9 / 1000 żywych urodzeń). Najwyższą częstość występowania CHD stwierdzono w Azji (9,3 / 1000 żywych urodzeń), najniższą w Afryce (1,9 / 1000 żywych urodzeń). [18] Biorąc pod uwagę powyższe dane, można oszacować, że począwszy od lat 90. XX wieku, na świecie z wadą serca rodzi się rocznie około 1,35 miliona dzieci.

Według danych pochodzących z rejestru EUROCAT w Polsce w latach 1999-2011 notowano od 770 do 1864 żywych urodzeń dzieci z CHD. Do roku 2007 liczba przypadków rosła, a od roku 2009 zaczęła delikatnie spadać. W ostatnim roku raportowania danych do rejestru (2011 r.) odnotowano 1692 przypadki urodzeń z CHD. [19] Hemodynamicznie istotne CHD stanowią ok. 35–40% wszystkich wrodzonych wad serca (średnio 37,5%). [20] Na tej podstawie można oszacować, że liczba dzieci ze zdiagnozowaną hemodynamicznie istotną CHD, urodzonych w Polsce w 2011 roku, wyniosła około 650.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) w Polsce rocznie w populacji obejmującej zarówno dorosłych, jak również dzieci, wykonuje się od ok. 25 000 do ok. 27 000 operacji kardiochirurgicznych, z czego ok. 2400-2700 zabiegów przypada na operacje wrodzonych wad serca. Szczegółowe zestawienie liczby operacji kardiochirurgicznych wykonanych w Polsce w latach 2009–2015 przedstawiono poniżej (Tabela 1). [21–24]

W 2013 r. w Polsce wykonano 1009 operacji kardiochirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia (z wykluczeniem noworodków), z czego 689 zabiegów wykonano z zastosowaniem krążenia zewnątrzustrojowego, natomiast 320 bez krążenia zewnątrzustrojowego. Szacuje się, że ok. 320 zabiegów dotyczy istotnych hemodynamicznie CHD. [25]

**Tabela 1.**  
**Liczba operacji kardiochirurgicznych wykonywanych w Polsce w latach 2009–2015 wg KROK**

Rok	Liczba operacji kardiochirurgicznych	
	Ogółem	CHD
2015	26 758	2416
2014	26 852	2730
2013	27 175	2649
2012	26 914	2657
2011	26 255	2698
2010	25 081	2651
2009	24 738	2630

## 2.4.2. Zakażenia RSV

Zakażenia pozaszpitalne RSV mają charakter sezonowy, w klimacie umiarkowanym pojawiają się głównie w okresie zimowo-wiosennym, choć okres zakażeń może rozciągać się nawet od października do kwietnia. [1, 26] Im bliżej równika, tym rozkład zachorowań w ciągu roku jest bardziej równomierny. [1]

Szacuje się, że w Ameryce Północnej połowa dzieci ulega infekcji RSV w swoim pierwszym sezonie zakażeń, a prawie wszystkie przechodzą infekcję do 2. roku życia. Około 2–3% dzieci wymaga hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV. [27] W badaniu Chang 2010, przeprowadzonym w populacji amerykańskiej, częstość hospitalizacji z powodu RSV oszacowano na 710 / 100 000 dzieci poniżej 2. roku życia. [28] Częstość hospitalizacji w Europie jest podobna do tej raportowanej w USA i mieści się w przedziale 400–700 / 100 000 / rok dla populacji dzieci w wieku <2 lat. [29]

W badaniu epidemiologicznym oceniającym rozpowszechnienie choroby grypopodobnej w kilku krajach europejskich, podano informacje o udziale zakażeń RSV w etiologii objawów grypopodobnych. W Wielkiej Brytanii częstość zakażeń RSV w latach 2002–2008 wynosiła średnio 83 / 100 000 dzieci w wieku 0–4 lat, co stanowiło 16% wszystkich chorób grypopodobnych. Analogiczna częstość zakażeń wśród dzieci w wieku 0–4 lat w Holandii wynosiła 382 / 100 000 dzieci (20% chorób grypopodobnych), z kolei w Danii 170 / 100 000 dzieci (13% chorób grypopodobnych). Wydaje się, iż rozbieżność pomiędzy danymi z poszczególnych krajów można tłumaczyć różnicami w definicji chorób grypopodobnych. [30]

W metaanalizie poprzedzonej przeglądem systematycznym (Nair 2010) oszacowano, że w 2005 roku na świecie u dzieci poniżej 5. roku życia wystąpiło przynajmniej 3,4 miliona przypadków poważnych, wymagających hospitalizacji, ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych zakażeniem RSV. [31] W prospektywnym badaniu kohortowym (El Kholly 2013) wykazano, że spośród dzieci hospitalizowanych z powodu poważnej, ostrej choroby układu oddechowego wywołanej RSV, 10% wymagało przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, 24% było hospitalizowanych dłużej niż 9 dni, a 5% zmarło. [32]

W Polsce, potwierdzone przypadki zakażenia RSV są raportowane do Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób. W badaniu, które opierało się na danych pozyskanych z tej instytucji, wskazano iż w Polsce w pięciu kolejnych sezonach (2010-2016) potwierdzono laboratoryjnie 1748 przypadków zakażenia RSV. W poszczególnych sezonach liczby te wahały się od 291 do 464 potwierdzonych przypadków. Należy jednak pamiętać, że w praktyce klinicznej badanie etiologii chorób grypopodobnych nie jest standardem. [33] W sezonie 2013/2014 w Polsce przebadano 2471 próbek zebranych z Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych. Laboratoryjnie potwierdzono 330 zakażeń wirusami grypopodobnymi w tym 306 przypadków u dzieci poniżej 5 roku życia, co stanowi 93% zakażeń wśród całej badanej próby. Spośród nich aż 269 przypadków stanowiło zakażenie RSV, z czego wynika że aż **88% zakażeń grypopodobnych u badanych dzieci poniżej 5 roku życia stanowiły zakażenia wirusem RS**. Warto również zauważyć, że u osób ≥5 roku życia

wykryto tylko 8 przypadków RSV, co wskazuje że **praktycznie wszystkie potwierdzone zakażenia wirusem RS notuje się w populacji najmłodszych pacjentów.** [34]

Polskie dane dotyczące udziału zakażeń RSV w zakażeniach dróg oddechowych cechują się dość dużym zróżnicowaniem. Według informacji pochodzących z 6 ośrodków pediatrycznych w sezonie 1999/2000 etiologię RSV potwierdzono u 21% niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych. [35] Badania prowadzone w jednym ośrodku w Warszawie w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku pokazują, że odsetek zakażeń RSV wśród wszystkich zakażeń układu oddechowego wahał się między 35% a 52%. [36] Według późniejszych badań, prowadzonych w tym samym ośrodku, etiologię wirusową z dominacją RSV potwierdzono u 49,4% dzieci poniżej 2. roku życia, hospitalizowanych w sezonie 1993/1994. [37]

Na podstawie danych NFZ, raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) ustalono, że w 2016 r. odnotowano:

- 2718 hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego RSV (ICD-10: J12.1),
- 1394 hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci wywołanego wirusem RS (ICD-10: J21.0),
- 922 hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia oskrzeli wywołanego przez wirus RS (ICD-10: J20.5) (Tabela 2). [38]

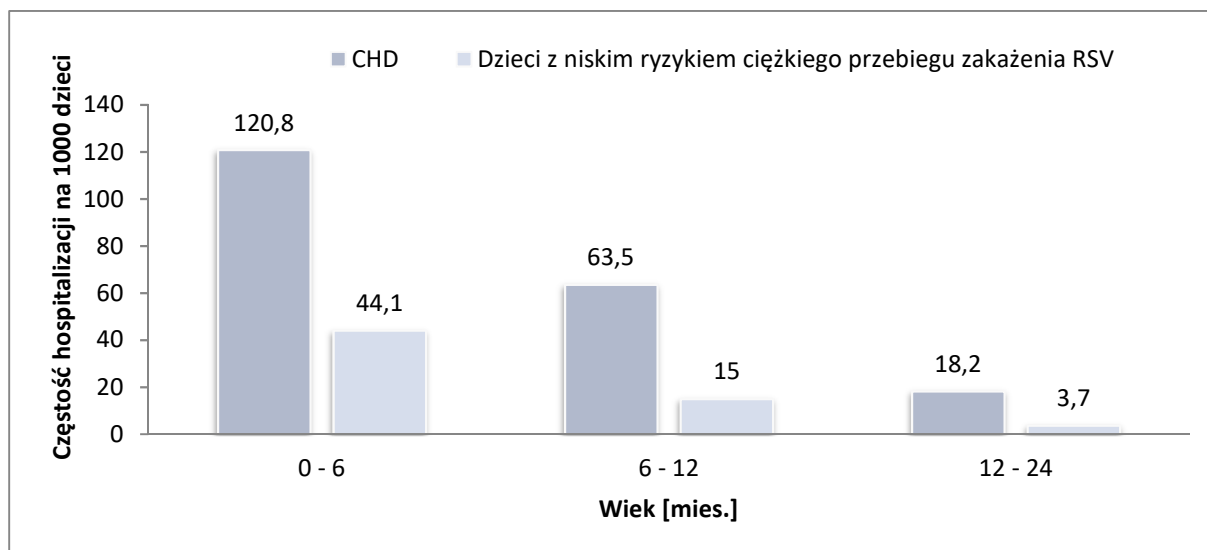
**Tabela 2.**  
**Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2015 wg statystyk JGP**

JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
<b>D18</b> (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	46 694	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	2718
<b>P04</b> (choroby dolnych dróg oddechowych)	75 298	J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	1394
		J20.5 (ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS)	922

Powikłania związane z RSV szczególnie często dotyczą dzieci obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniactwo czy obecność CHD. [29, 39, 40] W retrospektywnym badaniu, przeprowadzonym w populacji amerykańskiej w latach 1989–1993, częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV w pierwszym roku życia, u dzieci z CHD, wynosiła 92 / 1000 dzieci i była trzykrotnie wyższa niż u dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem (30 / 1000 dzieci). W drugim roku życia częstość hospitalizacji była zdecydowanie niższa i wynosiła odpowiednio 18 / 1000 oraz 3,7 / 1000. [41] Częstość hospitalizacji u dzieci z CHD oraz dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażeń RSV, w podziale na poszczególne grupy wiekowe, przedstawiono poniżej (Wykres 1).

**Wykres 1.**

**Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w różnych grupach wiekowych, u dzieci z CHD oraz dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem [41]**



Istotną cechą wpływającą na zwiększenie ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV jest nie tylko sama obecność wady, ale również jej rodzaj. Ryzyko powikłań zakażenia wirusem jest istotnie wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami. W prospektywnym badaniu kohortowym Meberg 2006, prowadzonym w latach 1987–2004 w Norwegii obserwowano, że ryzyko hospitalizacji było znacząco wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi CHD niż u dzieci z łagodniejszymi wadami (9,2% vs 3,3%;  $p = 0,01$ ). [42]

Ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV u dzieci z CHD jest wyższe w porównaniu z populacją bez CHD (Tabela 3). Pobyt w szpitalu dzieci z CHD z zakażeniem RSV, w porównaniu z dziećmi z grupy niskiego ryzyka, jest wydłużony, większy odsetek pacjentów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii, jak również stosowania mechanicznej wentylacji. [40, 43–46]

Najwyższe ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV stwierdza się u niemowląt do 1. r.ż. oraz u dzieci z hemodynamicznie istotną CHD (Tabela 4). [47]

**Tabela 3.**

**Punkty końcowe związane z hospitalizacją z powodu infekcji RSV u dzieci z CHD oraz bez CHD**

Punkt końcowy	Dzieci z CHD	Dzieci bez CHD
Przyjęcie na OIOM	25–63%	14–36%
Mechaniczna wentylacja	11–24%	10–13%
Zgony	3,4–37%	0,1–1,5%
Średni okres hospitalizacji	7,4–29 dni	5–8 dni

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej.

**Tabela 4.**  
**Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u dzieci z CHD oraz z grupy niskiego ryzyka w poszczególnych grupach wiekowych [47]**

Wiek	Grupa	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji/1000 pacjentolat	IRR <sup>a</sup> [95% CI]
0 do <6 mies.	Niskiego ryzyka <sup>b</sup>	1358	88,2	2,7 [2,2; 3,4]
	CHD	100	241,5	
6 do <12 mies.	Niskiego ryzyka <sup>b</sup>	353	30,1	4,2 [3,1; 5,7]
	CHD	50	126,9	
12 do <24 mies.	Niskiego ryzyka <sup>b</sup>	131	7,3	5,0 [3,0; 7,9]
	CHD	22	36,5	
24 do <36 mies.	Niskiego ryzyka <sup>b</sup>	26	2,0	4,9 [1,3; 14,2]
	CHD	4	9,7	

a) IRR – *incidence rate ratio*, definiowany jako IRR w grupie CHD/IRR w grupie niskiego ryzyka.

b) Dzieci urodzone w prawidłowym terminie, bez dodatkowych schorzeń.

Szacuje się, że ok. 35% dzieci z CHD wymaga interwencji chirurgicznej lub cewnikowania serca w pierwszym roku życia. [4] Zakażenie RSV może być przyczyną komplikacji pooperacyjnych lub odsuwania operacji w czasie. [48] Grupa ta jest również szczególnie podatna na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji. [43]

Do fizjologicznych czynników ryzyka, które wpływają na ciężki przebieg zakażeń RSV, zalicza się:

- wyjściowy stan serca i płuc,
- zmieniona mechanika płuc,
- sinica i/lub nadciśnienie płucne,
- zaburzony stosunek wentylacji do perfuzji. [40, 49]

U dzieci z CHD, u których przepływ krwi przez tętnicę płucną oraz płuca jest większy niż przepływ krwi przez aortę i naczynia, systemowe infekcje układu oddechowego są częstsze. Zwiększony przepływ płucny prowadzi m.in. do zastojów krwi w naczyniach płucnych, a w konsekwencji do przekrwienia i obrzęku błon śluzowych dróg oddechowych, a tym samym do ich zwężenia oraz zwiększenia produkcji wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych, co sprzyja rozwojowi infekcji. [3]

## 2.5. Obraz kliniczny

Zakażenie wirusem RSV u dzieci ma zazwyczaj postać nieżytu górnego odcinka układu oddechowego, aczkolwiek może również przebiegać jako ciężkie schorzenie dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików). [1]

Zakażenia górnych dróg oddechowych u większości zdrowych ludzi najczęściej mają charakter łagodnych do umiarkowanych przeziębień, objawiających się kaszlem, nieżytem oraz umiarkowaną gorączką, które zwykle ustępują po ok. 1–2 tyg. [10] U niemowląt i małych dzieci istnieje ryzyko



rozprzestrzenienia się zakażenia na dolne drogi oddechowe, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc. Wykazano, iż RSV jest główną przyczyną zapalenia oskrzelików u dzieci poniżej 2. roku życia. [50] Do najczęściej obserwowanych objawów w przebiegu zakażeń dolnych dróg oddechowych należą: niepokój, pobudzenie, przyspieszony oddech, świszczący oddech (*wheezing*), duszność, tachykardia, a nawet sinica. [1, 2, 9] U wcześniaków oraz niemowląt poniżej 3. mies. życia charakterystyczną manifestacją zakażenia są bezdechy. [9, 40] W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności u wcześniaków, niemowląt z CHD oraz niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną, zakażenie RSV wywołuje zwykle ciężką chorobę dolnych dróg oddechowych, wymagającą hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań. [15]

## 2.6. Rozpoznanie

Na podstawie obrazu klinicznego, wieku pacjenta oraz okresu, w którym wystąpiła infekcja, można postawić podejrzenie zakażenia RSV. Rozpoznanie można potwierdzić poprzez stwierdzenie obecności wirusa w materiale pobranym od chorego za pomocą:

- izolacji wirusa w hodowli komórkowej,
- technik immunofluorescencyjnych wykrywających antygeny wirusa,
- technik immunoenzymatycznych wykrywających antygeny wirusa,
- reakcji RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). [1, 40, 51]

Diagnostyka radiologiczna oraz laboratoryjna ma znaczenie pomocnicze i pozwala na wykluczenie zakażeń o innej etiologii. Testy serologiczne, ukierunkowane na wykazanie obecności swoistych dla RSV przeciwciał, wykorzystywane są głównie w badaniach epidemiologicznych i mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. U niemowląt, szczególnie poniżej 6. mies. stężenia przeciwciał klasy IgM i IgG, które pojawiają się w odpowiedzi na pierwotne zakażenie, są niskie, ponadto wykrywa się u nich biernie nabyte matczyne przeciwciała, co może być przyczyną trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy. [1, 13, 51]

## 2.7. Powikłania i rokowanie

Większość pacjentów zakażonych RSV ma dobre rokowania, aczkolwiek u części chorych obturacja płuc może utrzymywać się przez długi czas. [26] U dzieci, u których doszło do zapalenia oskrzelików, może rozwinąć się nadreaktywność oskrzeli, a nawet astma. Istnieją doniesienia naukowe świadczące o zależności pomiędzy wystąpieniem zakażenia RSV, a rozwinięciem astmy w okresie wczesnodziecięcym. [13, 26]

W przypadku dzieci z CHD zakażenie RSV może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak:

- blok zatokowo-przedsionkowy,

- tachyarytmia,
- blok przedsionkowo-komorowy,
- zapalenie osierdzia,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- całkowity blok serca,
- niewydolność prawej komory serca. [40]

Ze względu na fakt, iż przebycie zakażenia RSV nie prowadzi do wykształcenia długoterminowej odporności, często obserwuje się ponowne infekcje tym wirusem, aczkolwiek zwykle ich przebieg jest łagodniejszy. [47]

Ryzyko zgonu związane z zakażeniem RSV uzależnione jest od współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka. Śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37%. [15] Częstość zgonów w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [15]**

Grupa ryzyka	Częstość zgonów
Dysplazja oskrzelowo-płucna	3,5–23%
Wrodzone wady serca	2–37%
Wcześnieactwo (≤36 tydz. ciąży)	0–6,1%
Szpitalne infekcje RSV	0–12,2%
Konieczność pobytu na OIOM	1,1–33%
Brak czynników ryzyka i chorób towarzyszących	<1%
Różne czynniki ryzyka lub niezdefiniowane czynniki ryzyka	0–5,9%

## 2.8. Leczenie

Leczenie zakażeń wywołanych przez RSV ma przede wszystkim charakter objawowy. Jedynym preparatem o przyczynowym mechanizmie działania jest rybawiryna (Virazole®), którą podaje się wziewnie pacjentom z ciężką infekcją dolnych dróg oddechowych wywołaną przez RSV. [52] Lek ten został dopuszczony do obrotu przez FDA, nie jest natomiast zarejestrowany w Europie. [53] Ze względu na możliwość szkodliwego działania na personel medyczny, wysokie koszty oraz umiarkowaną skuteczność, rybawiryna nie jest powszechnie stosowana. [54]

Postępowanie w przypadku zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc jest zróżnicowane i uzależnione od stanu klinicznego oraz obecności czynników ryzyka. Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie, a w przypadku ciężkich zakażeń – w warunkach szpitalnych. [35]

Leczenie obejmuje nawilżanie powietrza, podawanie tlenu w przypadku niedotlenienia (gdy saturacja zmniejsza się do 90–92%), inhalacje solą fizjologiczną, oklepywanie klatki piersiowej, a także ułożenie ciała w pozycji sprzyjającej drenażowi dróg oddechowych. Bardzo istotnym elementem postępowania leczniczego jest odpowiednia podaż płynów oraz monitorowanie parametrów życiowych dziecka. [26, 35]

W leczeniu objawowym zastosowanie mają również:

- leki przeciwzapalne (głównie kortykosteroidy systemowe lub wziewne) – brak dowodów potwierdzających ich skuteczność,
- leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol) – w przypadku zapalenia oskrzelików przynoszą chwilową poprawę. [12, 26]

Zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają nadkażeniu bakteryjnemu, dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków. W grupie dzieci leczonych w szpitalu z powodu RSV zakażenie bakteryjne odnotowano u ok. 2%, a najczęstszą manifestacją było ostre zapalenie ucha środkowego. [55]

### **2.8.1. Profilaktyka zakażeń RSV**

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka.

Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna, polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski. [26]

Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab (PLV) - humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-RSV. PLV jest stosowany w celu zapobiegania infekcjom RSV w grupach wysokiego ryzyka.

PLV pierwotnie był produkowany w formie liofilizowanej. Skuteczność tej formulacji jest powszechnie uznana, jednakże podanie preparatu wymaga wcześniejszego rozpuszczenia w sterylnej wodzie. W 2004 roku agencja FDA dopuściła do obrotu PLV w formie płynnej. Postać płynna preparatu jest gotowa do podania, co ułatwia jego stosowanie i eliminuje ryzyko błędu podczas przygotowania roztworu. [56] W randomizowanym badaniu II fazy wykazano biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej PLV (Rozdz. 5.1). [57]

Wśród preparatów mających zastosowanie w biernej profilaktyce zakażeń RSV wymienia się również motawizumab, przy czym dotychczas nie został on dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [58]

### 3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W toku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 11 dokumentów zawierających aktualne wytyczne praktyki klinicznej, dotyczących profilaktyki zakażenia wirusem RS u dzieci z CHD (Tabela 6). Ponadto, w dokumencie przygotowanym przez międzynarodowy zespół ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej, zaprezentowano dodatkowo zalecenia 7 innych stowarzyszeń i organizacji.

**Tabela 6.**  
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem RS u pacjentów z CHD

Towarzystwo / organizacja	Obszar	Data opublikowania (aktualizacji)	Ref.
<i>National Perinatal Association (NPA)</i>	USA	2018	[59]
<i>Międzynarodowy zespół ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej</i>	Świat <sup>a</sup>	2017	[60]
<i>Canadian Paediatric Society (CPS)</i>	Kanada	2015 (2016)	[61]
<i>Public Health England (PHE)</i>	Anglia	2015	[62]
<i>Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN)</i>	Polska	2015	[63]
<i>Public Health Agency of Canada (PHAC)</i>	Kanada	2014 (2015)	[64–66]
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i>	USA	2014	[67]
<i>French Paediatric Cardiac Society (FPCS)</i>	Francja	2014	[68]
<i>Zespół polskich ekspertów</i>	Polska	2005	[69]
<i>Zespół europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej</i>	Europa	2005	[70]
<i>Swiss Society of Paediatrics (SSP)</i>	Szwajcaria	2004	[71]

a) W dokumencie zaprezentowano także zalecenia z Kanady, Niemiec, Japonii, Włoch, Meksyku, Hiszpanii, Korei, Tajwanu, Wielkiej Brytanii, USA.:

#### 3.1. Wytyczne polskie (PTN, zespół polskich ekspertów)

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi PTN (2015) jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom wirusem RS u dzieci jest stosowanie immunoprofilaktyki PLV w okresie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowań. [63]

Zespół polskich ekspertów zaleca bezwzględne stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anti-RSV (PLV) u dzieci <12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie CHD lub kardiomiopatią:

- wymagających leczenia farmakologicznego ciężkiej, jawnej niewydolności serca, zdyskwalifikowanych z leczenia zabiegowego (kardiochirurgicznego lub przeszskórnego) lub u których ciężka, jawna niewydolność serca utrzymuje się mimo leczenia zabiegowego,
- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <90%. [69]

Profilaktyka zakażenia wirusem RS za pomocą iniekcji PLV jest zalecana u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:

- <12. miesiąca życia,
  - wymagających leczenia farmakologicznego niewydolności serca,
  - z nadciśnieniem płucnym,
  - z sinicznymi wadami serca,
- <24. miesiąca życia,
  - z siniczą lub niesiniczą istotną hemodynamicznie CHD. [69]

Eksperti nie zalecają stosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS u niemowląt i dzieci z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, po korekcji wady serca, po której nie ma potrzeby stosowania leczenia farmakologicznego niewydolności serca oraz u niemowląt z kardiomiopatią niewymagającą leczenia farmakologicznego. [69]

W ramach profilaktyki zakażeń wirusem RS rekomendowana jest również edukacja rodziców, pediatrów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zapobiegania narażeniom na środowiskowe czynniki ryzyka zakażeń RSV, do których należą biernie palenie tytoniu, znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem), przebywanie w dużych skupiskach dzieci – np. żłobku. [69]

Rekomendowane dawkowanie PLV wynosi 15 mg/kg m.c. domięśniowo co 30 dni w czasie sezonu zakażeń wirusem RS. Powinno się stosować maksymalnie 5 dawek w sezonie. [69]

Wytyczne PTN, biorąc pod uwagę aktualne ograniczenia w dostępności do profilaktyki PLV, zalecają stopniowe rozszerzenie populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zakażeń wirusem RS, w szczególności o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca oraz o noworodki ze znacznym, umiarkowanym lub późnym wcześniactwem tj. >28. tyg. ciąży. [63]

### 3.2. Międzynarodowe zalecenia ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej

Międzynarodowa grupa ekspertów rekomenduje stosowanie immunoprofilaktyki RSV wśród nieoperowanych dzieci poniżej 2 lat z CHD w grupach z:

- hemodynamicznie istotną CHD leczoną farmakologicznie, w tym:
  - niesinicznymi wadami serca (przeciek lewo-prawy)
  - sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <85%,
  - nadciśnieniem płucnym (pierwotnym lub wtórnym do CHD/kardiomiopatii),
- objawowymi nieprawidłowościami w obrębie dróg oddechowych. [60]

Immunoprofilaktyka rekomendowana jest także u operowanych pacjentów <1 r.ż. z CHD, u dzieci z resztkową postacią HSCHD w wieku od 1 do 2 lat w okresie do 6 mies. od operacji. U pacjentów z CHD poddanych zabiegom z wykorzystaniem płucoserca należy rozważyć ponowne podanie

profilaktyki. Podobnie, jako kandydatów do profilaktyki należy rozważyć pacjentów < 2 roku życia oczekujących na przeszczep serca oraz u dzieci <2 roku życia w pierwszym roku po przeszczepie. [60]

Profilaktykę RSV można rozważyć także u pacjentów <1 r.ż. z kardiomiopatią wymagająca leczenia farmakologicznego, w tym z wrodzoną niewydolnością serca. [60]

Eksperci jednocześnie zauważają, że decyzję o włączeniu profilaktyki u dzieci z CHD powinien podejmować kardiolog dziecięcy w oparciu o lokalne wytyczne, gdyż te mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi krajami (Tabela 7). [60]

**Tabela 7.**  
**Międzynarodowe i krajowe wytyczne dotyczące immunoprofilaktyki przeciwko poważnym chorobom spowodowanym zakażeniem RSV odnalezione w toku prac międzynarodowej grupy ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej [60]**

Wytyczne	Kraj	Najważniejsze grupy dzieci zalecane w immunoprofilaktyce
<b>Canadian Paediatric Society (CPS)</b>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dzieci w wieku &lt;12 miesięcy z HSCHD lub CLD, wymagające przewlekłego stosowania leków moczopędnych, rozszerzających oskrzela, steroidów lub zwiększonego podawania tlenu, na początku sezonu RSV;</li> <li>Dzieci w wieku &lt;24 miesięcy, które są na domowej terapii tlenowej, z długotrwałą hospitalizacją z powodu choroby płuc lub z ciężkim upośledzeniem odporności;</li> <li>Brak rutynowej immunoprofilaktyki u dzieci z niedoborami immunologicznymi, zespołem Downa lub przewlekłą chorobą płuc inną niż CLD.</li> </ul>
<b>The Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie</b>	Niemcy	Dzieci z CHD na początku sezonu RSV: <ul style="list-style-type: none"> <li>w wieku &lt;12 miesięcy w grupie wysokiego ryzyka;</li> <li>w wieku 12-24 miesięcy w grupie umiarkowanego ryzyka.</li> </ul>
<b>The Japanese Society of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery</b>	Japonia	Dzieci w wieku ≤24 miesiące na początku sezonu RSV z ≥1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>HSCHD;</li> <li>Brak interwencji chirurgicznej lub hemodynamicznie istotne problemy po operacji (korygujących lub paliatywnych);</li> <li>Nadciśnienie płucne (przed lub po operacji kardiochirurgicznej);</li> <li>Oczekiwane procedury chirurgiczne (kardiochirurgiczne lub niekardiologiczne) lub cewnikowanie serca;</li> <li>Hemodynamicznie nieistotna choroba niedokrwienna serca powiązana chorobami dróg oddechowych.</li> </ul> Dzieci z CHD w wieku ≤24 miesiące na początku sezonu RSV, bez istotnych objawów przedmiotowych/podmiotowych lub z całkowitym wyleczeniem choroby niedokrwiennej serca, ale z następującymi objawami: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieprawidłowości chromosomalne lub genetyczne, w tym zespół Downa lub inny zespół trisomii lub delecji;</li> <li>Inne wrodzone anomalie i nieprawidłowości w układzie oddechowym (funkcjonalne/organiczne)</li> </ul> Dzieci w wieku ≤24 miesiące na początku sezonu RSV z hemodynamicznie istotną kardiomiopatią lub arytmia, które mogą być skomplikowane z powodu zakażenia RSV.

Wytyczne	Kraj	Najważniejsze grupy dzieci zalecane w immunoprofilaktyce
<b>Italian Society of Neonatology</b>	Włochy	<p>Dzieci w wieku &lt;12 miesięcy z HSCHD, na początku sezonu RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postać siniczna (nieoperowana lub paliatywna), w oparciu o stan hemodynamiczny pacjenta (orzeczenie kardiologa dziecięcego);</li> <li>• Niesiniczna postać CHD w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z zaplanowaną operacją;</li> <li>• Nadciśnienie płucne o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;</li> <li>• Dzieci z operacyjnie skorygowaną przewlekłą niewydolnością serca, ale nadal wymagające leczenia;</li> <li>• Dzieci z kardiomiopatią zastoinową lub leczone lekami przeciwzakrzepowymi;</li> <li>• Po transplantacji serca lub oczekujący na transplantację serca.</li> </ul> <p>Można rozważyć immunoprofilaktykę u dzieci w wieku &lt;24 miesiące, u których przeprowadza się przeszczep serca podczas sezonu RSV.</p> <p>Można rozważyć immunoprofilaktykę u dzieci z zespołem Downa, bez choroby serca.</p>
<b>Spanish Society of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease</b>	Meksyk i Hiszpania	<p>Dzieci z CHD w wieku ≤24 miesiące w sezonie RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieskorygowane HSCHD;</li> <li>• Częściowo skorygowana, złożona CHD wykazująca zaangażowanie hemodynamiczne;</li> <li>• Skorygowana CHD wykazująca resztkowe zmiany z wpływem hemodynamicznym;</li> <li>• Skorygowana CHD z ciężkimi powikłaniami płucnymi i/lub wymagająca długotrwałej wentylacji mechanicznej;</li> <li>• Skorygowana CHD bez zmian resztkowych, jednak nadal wykazująca wpływ hemodynamiczny w bezpośrednim okresie pooperacyjnym.</li> </ul> <p>Dzieci w wieku ≤24 miesiące na początku sezonu RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie płucne (pierwotne lub wtórne o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego);</li> <li>• Kardiomiopatia wymagająca leczenia;</li> <li>• Arytmie (ciężka, nawracająca arytmia z obecnym lub wcześniejszym wpływem hemodynamicznym, wymagająca ciągłego leczenia farmakologicznego);</li> <li>• Po transplantacji serca lub oczekujący na transplantację serca.</li> </ul> <p>Dzieci z powiązanymi czynnikami ryzyka (tj. w wieku &lt;12 miesięcy z delecją 22q11.2 lub w wieku ≤24 miesiące w przypadku zespołu Downa lub niedoboru odporności) podczas sezonu RSV z następującymi objawami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczone operacyjnie CHD z defektami resztkowymi lub bez nich oraz wyrównane hemodynamicznie (tj. rozszczepienie mitralne z łagodną niewydolnością);</li> <li>• Nieoperowane, łagodne CHD wyrównane hemodynamicznie (tj. przetrwały przewód tętniczy, mały przeciek międzytrzonowy, ograniczone przecieki międzykomorowe).</li> </ul>
<b>Korean Ministry of Health</b>	Korea	<p>Dzieci w wieku &lt;1 roku z HSCHD, na początku sezonu RSV, u których stwierdzono ≥1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyjmowanie leków kontrolujących przewlekłą niewydolność serca;</li> <li>• Nadciśnienie płucne o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;</li> <li>• Siniczna postać choroby serca.</li> </ul>
<b>Society of Paediatric Cardiology and the Society of Neonatology</b>	Tajwan	<p>Dzieci w wieku &lt;1 roku z HSCHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siniczna postać choroby;</li> <li>• Niesiniczna postać CHD lub kardiomiopatia lub stan połączony z niewydolnością serca oraz dwóch z następujących: brak prawidłowego rozwoju (waga &lt;trzeciego percentylu na standardowym wykresie), istotnie powiększone serce lub stosowanie ≥2 leków przeciw CHD (w celu opanowania objawów) lub w terapii postaci sinicznej (lub z objawami niewydolności serca, przed lub po operacji korekcyjnej)</li> </ul>

Wytyczne	Kraj	Najważniejsze grupy dzieci zalecane w immunoprofilaktyce
<i>The British Congenital Cardiac Association and Joint Committee on Vaccination and Immunization</i>	Wielka Brytania	Dzieci w wieku <1 roku z udokumentowanym HSCHD (np. podwyższony przepływ krwi w tętnicach płucnych, postać siniczna choroby serca, płucne przekrwienie żyłne, nadciśnienie płucne, długotrwałe powikłania płucne, nieoperowane lub częściowo skorygowane złożone CHD).
		Dzieci z resztkową HSCHD po interwencji (medycznej lub chirurgicznej).
<i>American Academy of Paediatrics (AAP)</i>	USA	Dzieci z nadciśnieniem płucnym.
		Dzieci otrzymujące leczenie w kardiomiopatii.
		Można rozważyć immunoprofilaktykę u dzieci w wieku <1 roku z CHD, które oczekują przyjęcia do szpitala (w celach medycznych bądź chirurgicznych).
		Immunoprofilaktyka może być wskazana dla niektórych dzieci w wieku >1 roku ze złożoną chorobą serca (na podstawie oceny lekarza).
		Dzieci w wieku <12 miesięcy z HSCHD (np. z postacią niesiniczną choroby serca, przyjmujące leki przeciw przewlekłej niewydolności serca i wymagające operacji, nadciśnienie płucne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego).
		Można rozważyć immunoprofilaktykę u dzieci z ciężkim upośledzeniem odporności w wieku <2 lat podczas sezonu RSV.
		Rutynowa immunoprofilaktyka u dzieci z zespołem Downa (tylko w przypadku współwystępowania chorób serca, CLD, problemami z wydalaniem z dróg oddechowych lub w przypadku wcześniaków (<29 tygodnia)).

### 3.3. Wytyczne amerykańskie (AAP i NPA)

Wytyczne AAP zalecają stosowanie profilaktyki zakażeń wywołanych wirusem RS za pomocą PLV u niemowląt poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie CHD. Największe korzyści kliniczne ze stosowania PLV mogą uzyskać:

- niemowlęta z niesiniczną wadą serca z niewydolnością serca wymagającą leczenia farmakologicznego, u których konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu kardiochirurgicznego,
- niemowlęta z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem płucnym.

Decyzja dotycząca zastosowania profilaktyki PLV u niemowląt poniżej 1. roku życia i z sinicznymi wadami serca, powinna zostać podjęta w porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.

Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u:

- dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej, zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przetrwały przewód tętniczy),
- niemowląt po korekcji wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca,
- niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii,
- dzieci w 2. roku życia.



Pacjenci stosujący profilaktykę PLV, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym i wymagają kontynuowania profilaktyki, powinni otrzymać dodatkową dawkę PLV (15 mg/kg m.c.) po zabiegu.

Profilaktykę z użyciem PLV można również rozważyć u dzieci <2. r.ż., u których przeprowadzono transplantację serca w czasie sezonu zakażeń wirusem RS. [67]

W wytycznych NPA rekomendowane jest stosowanie PLV u dzieci z hemodynamicznie istotną CHD (zarówno siniczą jak i niesiniczą), które nie ukończyły 24. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV. PLV należy rozważyć u pacjentów z wrodzonymi wadami serca takimi jak: zespół niedorozwoju lewego lub prawego serca, wspólny pień tętniczy, tetralogia Fallota, atrezja tętnicy płucnej, przełożenie wielkich pni tętniczych, przerwany łuk aorty, ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy, kardiomiopatie, arytmie powodujące zaburzenia hemodynamiczne, a także u niemowląt oczekujących na transplantację serca oraz po przeszczepie serca. Ponadto wytyczne rekomendują palawizumab u niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną lub przewlekłą chorobą płuc (CLD), a także u:

- dzieci urodzonych przed 28. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 12. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV,
- dzieci urodzonych pomiędzy 28. a 32. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV,
- dzieci urodzonych pomiędzy 32. a 35. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca w momencie rozpoczęcia sezonu RSV, obciążonych istotnymi czynnikami ryzyka.

Zgodnie z wytycznymi NPA PLV w dawce 15 mg/kg powinien być podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV. [59]

### 3.4. Wytyczne kanadyjskie (PHAC i CPS)

Wytyczne opublikowane przez agencję rządową zajmującą się zdrowiem publicznym w Kanadzie (PHAC) rekomendują profilaktyczne podanie PLV w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotnymi sinicznymi i niesinicznymi CHD. Nie zaleca się stosowania profilaktyki u dzieci z niepowikłanymi małymi ubytkami międzykomorowymi czy międzyprzedsionkowymi, jak również z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, do których należy m.in. przetrwały przewód tętniczy. [61, 64]

U dzieci stosujących profilaktykę PLV, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, zaleca się podanie dodatkowej dawki PLV wkrótce po powrocie do stanu stabilnego, jeśli kontynuowanie profilaktyki jest nadal wskazane. [61, 64]

Z kolei wytyczne CPS zalecają stosowanie PLV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD, poniżej 12. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV. Z uwagi na fakt, że w drugim roku życia ryzyko zakażenia RSV spada, PLV jest zalecany tylko podczas pierwszego sezonu RSV. Według CPS

stosowanie PLV uzasadnione jest także w przypadku dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV oraz u dzieci z CLD poniżej 12. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV.[61]

### 3.5. Wytyczne brytyjskie (PHE)

W najnowszych wytycznych brytyjskiej agencji rządowej ds. Zdrowia Publicznego (PHE) PLV rekomendowany jest u dzieci urodzonych przedwcześnie z hemodynamicznie istotnymi niesiniczymi CHD w wieku:

- <1,5 miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych  $\leq 32$ . tyg. ciąży,
- 1,5–3. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych  $\leq 30$ . tyg. ciąży,
- 3–6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych  $\leq 26$ . tyg. ciąży.

Wytyczne zalecają także stosowanie PLV u pacjentów z siniczą bądź niesiniczą CHD ze współistniejącymi istotnymi chorobami, szczególnie gdy obejmują one wiele narządów.

Ponadto wytyczne zalecają profilaktyczne podanie PLV w przypadku dzieci chorujących na umiarkowaną lub ciężką postać dysplazji oskrzelowo-płucnej urodzonych przedwcześnie lub leczonych tlenem w momencie rozpoczęcia sezonu RSV oraz u dzieci poniżej 24. miesiąca życia z ciężkim złożonym niedoborem odporności.

Zgodnie z zaleceniami agencji, PLV powinien być podawany maksymalnie w pięciu dawkach na miesiąc przed rozpoczęciem sezonu zakażeń wirusem RS (zwykle 40. tydzień roku – początek października). W przypadku późniejszego rozpoczęcia profilaktyki zaleca się również podanie maksymalnie pięciu dawek, przy czym ostatnia dawka powinna być zastosowana do 8. tygodnia roku (do końca lutego). [62]

### 3.6. Zalecenia europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej

Eksperci zalecają profilaktyczne stosowanie PLV u dzieci poniżej 2. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD. Wrodzone wady serca wymagające zastosowania profilaktyki PLV oraz schorzenia, w których profilaktyka nie jest zalecana przez ekspertów, zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 8). [70]

**Tabela 8.**  
**Hemodynamicznie istotne CHD, wymagające zastosowania profilaktyki PLV oraz schorzenia, w których profilaktyka nie jest zalecana**

Profilaktyka PLV	
zalecana	niezalecana
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększony przepływ krwi w płucach wymagający leczenia farmakologicznego</li> <li>• siniczne wrodzone wady serca</li> <li>• zator żył płucnych</li> <li>• nadciśnienie płucne</li> <li>• przewlekła choroba płuc</li> <li>• nieoperowana wada serca lub częściowa korekta skomplikowanej wrodzonej wady serca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepowikłany ubytek przegrody międzyprzedsionkowej</li> <li>• niepowikłany mały ubytek przegrody międzykomorowej</li> <li>• niepowikłany przetrwały przewod tętniczy</li> <li>• inne łagodne strukturalne choroby serca</li> </ul>

Ekspertki zgodnie ustalili, że większość pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego będą stanowiły dzieci, które nie ukończyły 1. roku życia, gdyż ta grupa wiekowa jest najbardziej narażona na ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS. Poza tym większość zabiegów korekcyjnych CHD jest przeprowadzana przed ukończeniem przez dziecko 12. miesiąca życia. [70]

### 3.7. Wytyczne francuskie (FPCS)

Zgodnie z wytycznymi Francuskiego Towarzystwa Kardiologii Dziecięcej, spodziewana korzyść związana ze stosowaniem profilaktyki PLV jest największa u dzieci:

- z istotną hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1. roku, które nie były leczone operacyjnie, są po częściowej korekcji wady lub są poddane opiece paliatywnej:
  - z wadą serca z przeciekiem lewo-prawym, ze zwiększonym przepływem płucnym, prowadzącym do niewydolności serca i/lub tętniczego nadciśnienia płucnego (duży ubytek w przegrodzie międzykomorowej, całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, pojedyncza komora lub inne złożone, wrodzone wady serca),
  - z wrodzoną wadą serca z przeciekiem prawo-lewym, ze zmniejszonym przepływem płucnym, prowadzącym do widocznej sinicy, w której spoczynkowe, przezskórne nasycenie krwi tlenem wynosi poniżej 80% (tetralogia Fallota, atrezja tętnicy płucnej, z lub bez ubytku przegrody międzykomorowej, anomalia Ebsteina, pojedyncza komora i inne złożone, wrodzone wady serca),
  - z wadą serca z przeciekiem mieszanym, prowadzącym do sinicy, niewydolności serca i nadciśnienia płucnego (całkowite przełożenie dużych naczyń, wspólny pień tętniczy, pojedyncza komora i inne niemożliwe do naprawienia wrodzone wady serca),
  - z chorobami zastawkowymi serca (zwężenie tętnicy płucnej lub zastawki aortalnej, niedomykalność zastawki aorty z powiększeniem komór i niewydolnością serca),
  - profilaktyka jest szczególnie zalecana u dzieci z wysokim ryzykiem oddechowym w razie zakażenia RSV (źle tolerowaną chorobą serca u dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń RSV, niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia, trudnościami

w oddychaniu, hipotrofią, istotnym nadciśnieniem w tętnicy płucnej, niedotlenieniem spoczynkowym – przezskórnym nasyceniem krwi tlenem poniżej 80%),

- poniżej 1. roku życia, z kardiomiopatią rozstrzeniową lub przerostową, skutkującą niewydolnością serca, o dowolnym podłożu (niedokrwiennym, metabolicznym, mechanicznym, genetycznym lub zakaźnym),
- poniżej 1. roku życia, z tętnicznym nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub wtórnym,
- poniżej 1. roku życia, z ryzykiem hospitalizacji (w celu wykonania operacji lub cewnikowania serca) na początku sezonu zakażeń RSV,
- niektóre dzieci w wieku powyżej 1. roku, ze źle tolerowaną złożoną wadą serca, łącznie z tymi leczonymi w czasie wcześniejszego sezonu zakażeń RSV. [68]

Wytyczne nie zalecają stosowania profilaktyki PLV u dzieci po korekcji CHD oraz z niewielką lub dobrze tolerowaną wrodzoną wadą serca, niewymagającą leczenia farmakologicznego lub operacyjnego w ciągu pierwszych 2 lat życia, do których zalicza się:

- ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej,
- ubytek w przegrodzie międzykomorowej z małym i umiarkowanym przeciekiem,
- przetrwały przewód tętniczy,
- łagodna lub umiarkowana anomalia zastawek,
- niepowikłana koarktacja aorty. [68]

PLV powinien być podawany w maksymalnie pięciu dawkach (15 mg/kg m.c.) w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (od września lub października). Pacjenci stosujący profilaktykę PLV, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, powinni otrzymać dodatkową dawkę PLV po zabiegu. [68]

Jednocześnie wytyczne podkreślają, że nie każda wada serca, zdefiniowana jako hemodynamicznie istotna, powinna kwalifikować się do leczenia. Kwalifikacja powinna być dokonana indywidualnie przez prowadzącego kardiologa dziecięcego, po uwzględnieniu parametrów klinicznych, oceniających hemodynamiczne i oddechowe konsekwencje CHD, jak również powiązane zaburzenia oraz czynniki środowiskowe. [72]

### 3.8. Wytyczne szwajcarskie (SSP)

Zgodnie z zaleceniami Szwajcarskiego Towarzystwa Pediatrycznego zaleca się immunizację PLV u dzieci poniżej 12 miesiąca życia z istotnymi hemodynamicznie CHD, u których występuje:

- sinica,
- nadciśnienie płucne lub
- klinicznie istotna niewydolność serca

o ile przed sezonem zakażeń wirusem RS nie wykonano u dziecka chirurgicznej korekty wady serca. Decyzję o zastosowaniu PLV powinien podjąć lekarz specjalista z zakresu pediatrii i kardiologii.

Zaleca się również stosowanie biernej immunizacji PLV u dzieci poniżej 12 miesiąca życia w przypadku występowania ciężkiej dysplazji oskrzelowo-płucnej. U dzieci z umiarkowaną dysplazją oskrzelowo-płucną zaleca się rozważenie PLV, a w przypadku łagodnej dysplazji oskrzelowo-płucnej nie zaleca się stosowania immunizacji PLV. Nie zaleca się również rutynowej immunizacji oraz leczenia zakażeń RSV za pomocą PLV.

### 3.9. Podsumowanie wytycznych

Wszystkie z odnalezionych wytycznych jako jedyną, dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci z CHD zalecają stosowanie iniekcji PLV.

Większość wytycznych rekomenduje stosowanie profilaktyki u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD, które obejmują najczęściej chorych:

- wymagających leczenia farmakologicznego, w tym z niewydolnością serca,
- z nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca (Tabela 9).

Ponadto, część wytycznych rekomenduje profilaktykę PLV u dzieci z niesiniczną CHD.

**Tabela 9.**  
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakażeń RSV u dzieci z CHD

Wytyczne	Wiek (mies.)	HS-CHD				Pozostałe
		Sinicza	Nadciśnienie płucne	Niewydolność serca	Niesinicza	
NPA (2018)	<24	√	x	x	√	Dzieci oczekujące na przeszczep i po przeszczepie serca
Międzynarodowe (2017)	<24	√	√	√	√	Dzieci oczekujące na przeszczep i po przeszczepie serca; z CHD oraz objawowymi nieprawidłowościami w obrębie dróg oddechowych; u operowanych pacjentów <1 r.ż. z CHD; u dzieci z resztkową postacią HSCHD (1-2 rż.)
CPS (2015/2016)	<12	√	√	√	x	x
PTN (2015)	bd	√	√	√	x	x
PHE (2015)	<6 <sup>f</sup>	√ <sup>d</sup>	x	x	√ <sup>e</sup>	Dzieci urodzone przedwcześnie
PHAC (2014/2015)	<24	√	√	√	x	x
AAP (2014)	<12	√ <sup>b</sup>	√	√	√	Dzieci 13–24 mies. oczekujące na przeszczep serca w sezonie RSV

Wytyczne	Wiek (mies.)	HS-CHD				Pozostałe
		Sinicza	Nadciśnienie płucne	Niewydolność serca	Niesinicza	
<b>FPCS (2014)</b>	<12	√	√	√	x	Zabieg chirurgiczny, cewnikowanie, dzieci 13–24 mies. z objawową, złożoną wadą serca
<b>Europa (2005)</b>	<24	√	√	√	x	x
<b>Polska (2005)<sup>a</sup></b>	<24 (<12) <sup>b</sup>	√	√	√	x	x
<b>SSP (2004)</b>	<12	√	√	√	x	Dzieci <12 mies. z ciężką dysplazją oskrzelowo-płucną.

a) Zalecenia zespołu polskich ekspertów, brak programu profilaktyki.

b) Wg bezwzględnych zaleceń.

c) W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem infekcji RSV.

d) Gdy występują choroby współistniejące.

e) Gdy występują choroby współistniejące lub u dzieci urodzonych przedwcześnie.

f) W odniesieniu do pacjentów urodzonych przedwcześnie z niesiniczą CHD; nie podano informacji o rekomendowanym wieku dla pozostałych pacjentów.

## 4. FINANSOWANIE INTERWENCJI

### 4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce PLV nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z CHD. [73]

PLV jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego (PL) B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)” u dzieci urodzonych przedwcześnie lub z dysplazją oskrzelowo-płucną”. [73]

W ramach PL podawanych jest maksymalnie 5 dawek PLV (dawka jednorazowa 15 mg/kg m.c.), w odstępach miesięcznych, w sezonie zakażeń RSV trwającym od 1 października do 30 kwietnia. Zgodnie z zapisami PL immunizację PLV przeprowadza się jednorazowo i należy ją rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia. Kwalifikację do udziału w PL zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii w porozumieniu z konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka. [73]

Kryteria kwalifikacji do PL:

1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy
  - a. w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1. roku życia i spełniają kryteria:
    - i. wiek ciążowy  $\leq 28$  tyg., (ICD-10 P07.2, P07.3) lub
    - ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10: P27.1)
  - b. w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6. miesiąca życia i spełniają kryterium:
    - i. wiek ciążowy 29-32 tygodni (ICD-10 P07.3);
2. Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, zostanie wypisany ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń RSV, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek PLV, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia wypisu ze szpitala do zakończenia sezonu zakażeń.
3. Lek podawany jest podczas sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 października do 30 kwietnia) co miesiąc – 5 razy, a w sytuacji opisanej w pkt 2. – od 3 do 5 razy.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. objawy nadwrażliwości na PLV lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie,
2. objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne,
3. brak zgody pacjenta. [73]

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych instytucji, dotyczące finansowania PLV w profilaktyce ciężkiej choroby dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej zakażeniem wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. W tym celu przeszukano bazy danych agencji/instytucji rządowych działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH, OMH), Niemiec (G-Ba, IQWiG) i Francji (HAS). W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 11).

W 2015 i 2017 r. Prezes AOTMiT wydał warunkowe rekomendację w sprawie objęcia refundacją PLV w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. Prezes AOTMiT negatywnie ocenił wniosek o objęcie refundacją PLV w tym wskazaniu, powołując się na zbyt wysoką cenę leczenia. W rekomendacji podkreślono, że finansowanie PLV ze środków publicznych jest zasadne pod warunkiem obniżenia ceny bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka wykazując wyższą skuteczność PLV w porównaniu z brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. [75, 76] Odnaleziono także 2 inne dokumenty zawierające negatywną ocenę Rady Konsultacyjnej z 2007 i 2008 r. dotyczącą stosowania PLV w profilaktyce zakażeń wirusem RS. [77] Szczegółowe zestawienie rekomendacji AOTMiT w przedmiotowym wskazaniu przedstawiono poniżej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Rekomendacje AOTMiT (dawniej AOTM) dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS w populacji pacjentów pediatrycznych z CHD

Rekomendacja AOTMiT	Rok	Wskazanie	Uzasadnienie
negatywna (warunkowa) [76]	2017	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD	Brak efektywności kosztowej. Prezes Agencji dostrzega niezaspokojoną potrzebę zdrowotną we wnioskowanej populacji i wskazuje, że w przypadku zapewnienia efektywności kosztowej przez wnioskodawcę rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis we wnioskowanej populacji.
negatywna (warunkowa) [75]	2015	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD	Wyższa skuteczność PLV w porównaniu z brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, CHD; brak alternatywnej metody profilaktyki możliwej do zastosowania w podanym wskazaniu; technologia może być opłacalna przy obniżeniu ceny.
negatywna [77]	2008	Profilaktyka zakażeń wirusem RS	Brak dowodów na zmniejszanie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii PLV oraz zbyt wysokie koszty uzyskania korzyści zdrowotnej.
negatywna [77]	2007	Profilaktyka zakażeń wirusem RS	Brak dowodów na zmniejszanie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii PLV oraz zbyt wysokie koszty uzyskania korzyści zdrowotnej

Wśród zagranicznych agencji HTA zasadność finansowania ze środków publicznych PLV w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z CHD była oceniana przez HAS, G-Ba, OMH i PBAC (Tabela 11).



Tabela 11.  
**Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA odnośnie stosowania PLV**

Agencja (lata)	Rekomendacja	Wskazanie	Uwagi
HAS (2004, 2007, 2017) [78–80]	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci &lt;2. r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD zgodnie z definicją Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego</b></li> <li>• dzieci &lt;2. r.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu &gt;28 dni po urodzeniu ze współistniejącą dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 mies.</li> <li>• niemowlęta &lt;6. mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz w wieku ciążowym ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu &gt;28 dni po urodzeniu</li> </ul>	x
PBAC (2005) [81]	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci &lt;2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD</b></li> <li>• dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną</li> <li>• niemowlęta w wieku &lt;3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤35 tyg.</li> </ul>	Zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do efektów klinicznych. Niepewne wyniki badań klinicznych. Brak związku z późnymi powikłaniami.
OMH (2017) [82]	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>dzieci &lt;24 m.ż z istotną hemodynamicznie siniczą lub niesiniczą CHD, które wymagają zabiegu korekcyjnego lub przyjmują leki w związku z CHD,</b></li> <li>• dzieci &lt; 6 m.ż urodzone przed 36 tygodniem ciąży,</li> <li>• dzieci &lt;6 m.ż. urodzone pomiędzy 32 a 35 tygodniem ciąży w trakcie sezonu zakażeń, które nie zamieszkiwały terenów odizolowanych, u których ryzyko wynosi od 49 do 100,</li> <li>• •dzieci &lt;6 m.ż. urodzone pomiędzy 32 a 35 tygodniem ciąży w trakcie sezonu zakażeń, które zamieszkują tereny odizolowane</li> <li>• dzieci z zespołem Downa,</li> <li>• dzieci &lt;24 m.ż. z CLD wymagające tlenoterapii i/lub leczenia na 6 miesięcy przed sezonem RSV</li> </ul>	Rekomendacja na sezon 2017-2018. Rekomendacje wydawane cyklicznie.
G-Ba (2008) [83]	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w profilaktyce ciężkich, wymagających hospitalizacji infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV u dzieci poniżej 24 m.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń u których występuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>istotna hemodynamicznie CHD</b></li> <li>○ dysplazja oskrzelowo-płucna do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV, które wymagały podaży sterydów, tlenu, leków rozszerzających oskrzela lub diuretyków.</li> </ul> </li> </ul>	

## 5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

### 5.1. Paliwizumab

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1k, skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV. PLV otrzymywany jest metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego. [84]

#### Grupa farmakoterapeutyczna

surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16 [84]

#### Postać farmaceutyczna

- Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.
- Roztwór do wstrzykiwań.

Biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej PLV oceniano w randomizowanym badaniu II fazy zaprojektowanym w układzie naprzemiennym (*cross-over*), do którego kwalifikowano dzieci w wieku do 6. mies. urodzone do 35 tyg. ciąży, bez dysplazji oskrzelowo-płucnej. Pacjenci otrzymywali jedną dawkę PLV w postaci płynnej lub liofilizowanej, a po 30 dniach otrzymywali kolejną dawkę PLV w postaci alternatywnej. Łącznie do badania zakwalifikowano 153 dzieci, z czego 75 do grupy otrzymującej PLV w sekwencji: postać płynna → postać liofilizowana (grupa A) oraz 78 do grupy: postać liofilizowana → postać płynna (grupa B). Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała biorównoważność obu postaci PLV. Poziom PLV w surowicy (*through level*) był porównywalny w obu grupach i wynosił 51,7 i 49,1 µg/ml w 30 dniu oraz 84,8 i 87,2 µg/ml w 60 dniu, odpowiednio w grupie A i B. Stosunek średniej geometrycznej poziomu PLV w surowicy w postaci płynnej do liofilizowanej wynosił 1,040 [0,998; 1,083], a zatem mieścił się w predefiniowanym zakresie (0,8–1;25), świadczącym o biorównoważności obu postaci. [57]

#### Mechanizm działania

PLV wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów RSV (A i B). PLV wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F wirusa, zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A. [84]

#### Wskazania do stosowania

PLV jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez RSV u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,

- dzieci poniżej 2. roku życia, wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. [84]

### Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka PLV wynosi 15 mg/kg m.c., podawana raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV. Pierwszą dawkę należy podać, w miarę możliwości, przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Zaleca się podawać kolejne dawki co miesiąc, przez cały sezon zakażeń RSV. [84]

Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące PLV, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę PLV przez cały sezon zakażeń RSV. [84]

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego, zalecane jest podanie PLV w dawce 15 mg/kg m.c., jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia PLV w surowicy. Dzieciom pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu zakażeń RSV. [84]

Zaleca się podawanie PLV we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie zaleca się podawania do mięśnia pośladkowego, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną. [84]

### Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należy: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne. [84]

### Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). [84]

**Tabela 12.**  
Częstość działań niepożądanych PLV

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	wysypka, gorączka
Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	odczyn w miejscu podania, bezdech
Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	trombocytopenia, drgawki, pokrzywka
Częstość nieznaną	anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgon)

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Po podaniu PLV zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego (w tym zgon), w związku z tym produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu PLV. [84]

W przypadku umiarkowanego do ciężkiego ostrego zakażenia lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania PLV, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. [84]

Należy zachować ostrożność, podając PLV pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi.

Nie wykonano odpowiedniego badania oceniającego skuteczność PLV podawanego pacjentom powtórnie (drugi kurs leczenia) w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. W badaniach wykonanych w tym celu nie wykluczono jednoznacznie możliwości zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono PLV. [84]

### **Status rejestracyjny**

Produkt leczniczy Synagis został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 13 sierpnia 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 sierpnia 2009 r. [84]

### **Status refundacyjny w Polsce**

Aktualnie produkt leczniczy Synagis nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [73]

### **Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce**

Synagis (AbbVie Ltd) [84]

## 6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 6.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [85] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny stanowić interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez PLV. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. [86]

Podjęcie wyboru komparatorów w przedmiotowym problemie decyzyjnym, należy mieć na uwadze fakt, iż ze względu na brak dostępnych i skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS, jedyną opcją postępowania jest profilaktyka. Aktualnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS jest przeciwciało monoklonalne – PLV. Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej na świecie, jak również wytyczne polskie, rekomendują stosowanie PLV u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zaliczają się dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.

Wobec braku alternatywnej opcji, komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla PLV, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci w wieku <1 r.ż. z hemodynamicznie istotną CHD, powinien być brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym. W analizach oceny technologii medycznych PLV powinien zostać porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.

### 6.2. Określenie problemu decyzyjnego

#### 6.2.1. Populacja docelowa

Zgodnie z ChPL paliwizumab został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej m. in. w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, spowodowanej zakażeniem RSV u dzieci poniżej 2. roku życia, z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. [84]

Większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca ograniczenie stosowania profilaktyki PLV do populacji dzieci z istotnymi hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1. roku życia. Ponadto wytyczne podkreślają, że dzieci te stanowią populację, w której ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej wirusem RS jest największe, a zatem jest to populacja, w której korzyść zdrowotna z podania PLV będzie potencjalnie największa.

W związku z powyższym populację docelową w ramach analiz HTA będą stanowić dzieci poniżej 1. roku życia, z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, lub
- umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, lub
- sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

### **6.2.2. Interwencja**

PLV w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek.

### **6.2.3. Komparatory**

W ramach analiz HTA komparatorem dla PLV będzie brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym, co w badaniach klinicznych odpowiadało grupie placebo. Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 6.1.

### **6.2.4. Punkty końcowe**

Głównym celem profilaktyki zakażeń RSV jest zapobieganie ciężkim powikłaniom, głównie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji. W związku z tym ryzyko hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV stanowi główny klinicznie istotny punkt końcowy.

Pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności (liczba dni, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, ryzyko i liczba dni zakażenia RSV wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej, ryzyko i liczba dni pobytu na OIOM) pozwalają określić przebieg hospitalizacji związanych z ciężkimi powikłaniami zakażenia RSV, a więc również stanowią istotne dla pacjenta punkty końcowe.

Ocenie zostanie poddane także ryzyko hospitalizacji niezależnie od przyczyny, oraz z powodu infekcji innym patogenem niż RSV. Pozwoli to na ocenę wpływu profilaktyki PLV na ogólny stan zdrowia pacjenta pediatrycznego z CHD.

Przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa PLV. W związku z wcześniejszymi rozważaniami agencji AOTMiT dotyczącymi zwiększonego ryzyka infekcji spowodowanych innym patogenem niż wirus RS u dzieci poddanych profilaktyce PLV [87], w szczegółowej ocenie bezpieczeństwa PLV uwzględnione zostaną także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (tj. infekcje ogółem, infekcje bakteryjne, infekcje wirusowe, infekcje górnego lub dolnego odcinka dróg oddechowych).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa podjęta zostanie także próba odnalezienia doniesień dotyczących późnych powikłań profilaktyki PLV w przedmiotowej populacji.

### 6.2.5. Metodyka badań

W pierwszej kolejności wyszukane zostaną prace o najwyższej wiarygodności metodologicznej tj. przeglądy systematyczne oraz badania randomizowane (z zaślepieniem lub bez).

Z uwagi na ograniczony materiał dowodowy dla PLV w profilaktyce zakażeń RSV w populacji pediatrycznej z CHD (odnalezione wytyczne praktyki klinicznej powołują się wyłącznie na pojedyncze badanie z randomizacją), do analizy włączone zostaną także badania eksperymentalne jednoramienne oraz dowody zebrane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania obserwacyjne zarówno umożliwiające porównanie z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).

### 6.2.6. Podsumowanie

Schemat analizy oceny technologii medycznych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
<b>Populacja</b>	Dzieci poniżej 1. r.ż., z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,</li> <li>• umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,</li> <li>• sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętnicznej &lt;80%.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg m.c. podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak profilaktyki,</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Analiza skuteczności</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV</li> <li>• Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu,</li> <li>• Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV wymagające przyjęcia na OIOM,</li> <li>• Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej</li> <li>• Zgon z powodu RSV</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizacje ogółem</li> <li>• Hospitalizacje z powodu infekcji górnego lub dolnego odcinka dróg oddechowych patogenem innym niż RSV</li> </ul>
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem),</li> <li>• Szczegółowe zdarzenia niepożądane (występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów z dowolnej grupy)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (infekcje ogółem, infekcje bakteryjne, infekcje wirusowe, infekcje górnego lub dolnego odcinka dróg oddechowych)</li> <li>• Zgony (ogółem, szczegółowo)</li> <li>• Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne,</li> <li>• Badania randomizowane z zaślepieniem lub bez,</li> <li>• Badania eksperymentalne nierandomizowane, w tym próby jednoramienne,</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej</li> </ul>

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Belino-Studzińska P, Pancer K. (2008) Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny* 62:767–775.
2. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, Dennis V, Singh SR. (2013) Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Adv Virol* 1–26.
3. Malec E. *Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców*. Warszawa 2007.
4. Feltes TF, Sondheimer HM. (2007) Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opin Biol Ther* 7(9):1471–1480.
5. Kowalik E, Kowalski M, Kordybach M, Hoffman P. (2009) Wybrane zagadnienia opieki nad chorym z siniczą wrodzoną wadą serca przed i po leczeniu zabiegowym. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 11(4):275–280.
6. Oechslin E. (2004) Hematological management of the cyanotic adult with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 97 Suppl 1:109–115.
7. Wady Wrodzone Serca, leczenie Wady Wrodzonej Serca - Choroby - ZnanyLekarz.pl. Dostęp: <http://www.znanylekarz.pl/choroba/wady-wrodzone-serca> (12.11.2014).
8. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
9. Szczawińska-Popłonyk A. (2005) Immunopathology of RSV infection. *Nowa Pediatria* 1:6–11.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Dostęp: <http://www.cdc.gov/rsv/index.html> (23.7.2014).
11. (2000) Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii w zakresie zasad zapobiegania zakażeniom wirusa RS w grupach wysokiego ryzyka. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/zalecenia-neonatologia-kl-11.09.12.pdf>.
12. Michael E. Speer, Amy B. Good. (2009) The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics* 459–469.
13. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, Krakowczyk H. (2011) Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski* 68(1):63–67.
14. Sommer C, Resch B, Simoes EA. (2011) Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiol J* 5:144–154.
15. Resch B. (2012) Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics* 1(3):8.
16. Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. (2011) Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 123(8):841–849.
17. EUROCAT Prevalence Data Tables. Congenital heart defects (per 10,000 births) for the following registries: All Registries, from 2011 - 2015. EUROCAT Dostęp: <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/resultsPdf.aspx?title=B3&allanom=false&allregf=true&allrega=true&anomalies=17&winx=1656&winy=910> (23.3.2018).
18. Linde D van der, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW. (2011) Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58(21):2241–2247.
19. EUROCAT Prevalence Data Tables. Congenital heart defects (per 10,000 births) for the following registries: Poland, from 1996 - 2015. EUROCAT Dostęp: <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/resultsPdf.aspx?title=A5&datefrom=1996&dateto=2015&allanom=&allregf=false&allrega=false&anomalies=17&registriesf=&registriesa=76&winx=1656&winy=910> (23.3.2018).
20. Feltes TF, Simoes E. (2005) Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch. Dis. Child.* 90(8):875-877; author reply 875-877.
21. (2012) Rejestr głównych typów operacji kardiologicznych w 2011 r. w poszczególnych ośrodkach w Polsce. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2:284–285.
22. Maruszewski B. (2012) Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych (KROK) potrzebny leczonym z chorobami serca, leczącym i organizującym leczenie w Polsce. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2:283.
23. Maruszewski B. (2013) Main cardiac surgery procedures performed in Poland in 2012 (according to the National Registry of Cardiac Surgery Procedures – KROK, Warsaw, Poland 2013). *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 3:300–304.
24. (2016) Rejestr głównych typów operacji kardiologicznych w 2015 r. w poszczególnych ośrodkach w Polsce (wg Krajowego Rejestru Operacji Kardiologicznych KROK, Warszawa, 2016). *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 13(2):185–188.
25. Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych. 2013. Dane uzyskane od prof. Bohdana Maruszewskiego.
26. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. Dostęp: [http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL\\_CUR\\_ID=139&return=archives](http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives).



27. Cardenas S, Auais A, Piedimonte G. (2005) Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 3(5):719–726.
28. Chang R-KR, Chen AY. (2010) Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 31(1):90–95.
29. Hall CB. (2012) The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect Disord Drug Targets* 12(2):92–97.
30. Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, Larrauri A, Meijer A, Puzelli S, Rizzo C, Simonsen L, EPIA collaborators. (2010) Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur. J. Pediatr.* 169(8):997–1008.
31. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, i in. (2010) Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375(9725):1545–1555.
32. El Kholy AA, Mostafa NA, El-Sherbini SA, Ali AA, Ismail RI, Magdy RI, Hamdy MS, Soliman MS. (2013) Morbidity and outcome of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Int* 55(3):283–288.
33. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P, Network EIS. (2018) Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Eurosurveillance* 23(5):17-00284.
34. Bednarska K, Hallmann-Szelińska E, Kondratiuk K, Brydak LB. Evaluation of the Activity of Influenza and Influenza-Like Viruses in the Epidemic Season 2013/2014 *Pulmonary Infection* 2015.
35. Światły A. (2001) Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza* 4(6):89–91.
36. Torbicka E, Wilczyński J. (1992) Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediatr. Pol.* 67:235–242.
37. Wilczyński J, Łukasik B, Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Uzarowicz A. (1995) Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przegl. Epid.* 49:295–300.
38. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP - Katalog grup. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (26.3.2017).
39. Dawson-Caswell M, Muncie HL. (2011) Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician* 83(2):141–146.
40. Geskey JM, Cyran SE. (2012) Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *Int J Pediatr* 2012:646780.
41. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. (2000) Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.* 137(6):865–870.
42. Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, Lindberg H, Sørland SJ. (2000) Outcome of congenital heart defects—a population-based study. *Acta Paediatr.* 89(11):1344–1351.
43. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, Feltes TF. (2000) Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 21(5):433–438.
44. Navas L, Wang E, Carvalho V de, Robinson J. (1992) Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J. Pediatr.* 121(3):348–354.
45. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. (1992) Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit. Care Med.* 20(10):1406–1413.
46. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. (1982) Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* 307(7):397–400.
47. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. (2005) Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young* 15(3):256–265.
48. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJ, Wells WJ, Starnes VA, Chang AC. (1999) Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit. Care Med.* 27(9):1974–1981.
49. Cabalka AK. (2004) Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(1 Suppl):S41-45.
50. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. (2009) Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 98(1):123–126.
51. Popow-Kraupp T, Aberle JH. (2011) Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Open Microbiol J* 5:128–134.
52. Virazole Aerosol - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1452837867473.pdf> (24.7.2014).

53. Virazole - FDA Approved Drug Products. Dostęp: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#apphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist) (24.7.2014).
54. Roymans D, Koul A. Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection: Past, Present and Future. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24399.pdf>.
55. Hryniewicz W. (2010) Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. Dostęp: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>.
56. Mejías A, Chávez-Bueno S, Sánchez PJ. (2005) Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *NeoReviews* 6(1):e26–e31.
57. Robbie GJ, Makari D, Harris B, Losonsky GA, Jafri HS. (2014) Randomized, Double-Blind Study of the Pharmacokinetics and Safety of Palivizumab Liquid Formulation Compared with Lyophilized Formulation. *Infect Dis Ther* 3(2):203–214.
58. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip\\_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129) (26.3.2018).
59. Goldstein M, Phillips R, DeVincenzo JP, Krilov LR, Merritt A, Yogev R, Staebler S, Kadri M, Fergie JE, Schechter MS, Gorham M, Cherry JD. (2017) National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. *Neonatology Today* 12(10):1–14.
60. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, Gorenflo M, Jung Bae E, Juanico A, Gil-Jaurena JM, Wu M-H, Farha T, Dodge-Khatami A, Tsang R, Notario G, Wegzyn C. (2017) CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young* 27(8):1504–1521.
61. Robinson JL. (2015) Wytyczne CPS. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. Dostęp: <http://www.cps.ca/en/documents/position/preventing-hospitalizations-for-rsv-infections> (23.5.2016).
62. (2015) Wytyczne PHE. Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. Public Health England Dostęp: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/458469/Green\\_Book\\_Chapter\\_27a\\_v2\\_OW.PDF](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27a_v2_OW.PDF).
63. Bekiesińska-Figatowska M, Bokiniec R, Boroszevska-Kornacka M. (2015) Zalecenia PTN. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce.
64. (2014) Wytyczne PHAC. Canadian Immunization Guide. Part 3. 2014. Public Health Agency of Canada Dostęp: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/3-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php>.
65. Canada PHA of. (2015) Page 5: Canadian Immunization Guide: Part 3 - Vaccination of Specific Populations. guidance;education and awareness, Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-5-immunization-infants-born-prematurely.html> (26.3.2018).
66. Canada PHA of. (2015) Canadian Immunization Guide: Part 5 - Passive Immunization. education and awareness;guidance, Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-5-passive-immunization.html#p5a2> (26.3.2018).
67. Committee C on ID and BG. (2014) Wytyczne AAP. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014-1665.
68. (2014) Recommendation pour la Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Dostęp: <https://sfcario.fr/sites/default/files/Groupes/FCPC/reco/synagis.pdf> (26.3.2018).
69. Dobrzańska A, Helwich E, Kawalec W, Gadzinowski J, Szczapa J, Wysocki J. (2005) Zalecenia. Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka. *Pediatrics Polska* 80(9):829–830.
70. Tulloh RMR, Feltes TF. (2005) The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 15(3):274–278.
71. (2004) Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®). Swiss Society of Paediatrics Dostęp: <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol15/n6/pdf/14-16.pdf> (27.3.2018).
72. Chantepie A. (2004) Wytyczne FPCS. Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. *Archives de pédiatrie* 11:1402–1405.
73. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/13/journal/4401](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/13/journal/4401) (26.3.2018).

74. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. Dostęp: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
75. AOTM. (2015) Rekomendacja nr 43/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1-Q20-Q24). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/048/REK/RP\\_43\\_2015\\_Synagis.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/REK/RP_43_2015_Synagis.pdf).
76. (2017) Rekomendacja nr 2/2017 z dnia 10 stycznia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml, w ramach programu lekowego Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca” (ICD-10 Q20-Q24). AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/205/REK/RP\\_2\\_2017\\_%20Synagis\\_%20KW.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/REK/RP_2_2017_%20Synagis_%20KW.pdf) (26.3.2018).
77. AOTM. (2008) Rekomendacja nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS.
78. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 13 października 2004. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf>.
79. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 19 grudnia 2007. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis\\_ct\\_5014.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf).
80. (2017) Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 5 kwietnia 2017. Haute Autorite de Sante Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15884\\_SYNAGIS\\_QD\\_INS\\_Avis2\\_CT15884.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15884_SYNAGIS_QD_INS_Avis2_CT15884.pdf) (26.3.2018).
81. Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). Marzec 2005. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf>.
82. Government of Ontario M of H and L-TC. (2016) Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis for High-Risk Infants Program-Publicly Funded Drug Programs - Health Care Professionals - MOHLTC. Dostęp: [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded\\_drug/fund\\_respiratory.aspx](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/fund_respiratory.aspx) (27.3.2018).
83. (2008) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab. Dostęp: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf) (27.3.2018).
84. (2017) ChPL Synagis (paliwizumab). EMA Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000257/WC500056908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf).
85. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf).
86. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
87. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24). Analiza weryfikacyjna (Nr: OT.4351.36.2016). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/205/AWA/205\\_AWA\\_OT\\_4351\\_36\\_2016\\_SYNAGIS\\_paliwizumab\\_30\\_12\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/AWA/205_AWA_OT_4351_36_2016_SYNAGIS_paliwizumab_30_12_BIP.pdf).

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba operacji kardiochirurgicznych wykonywanych w Polsce w latach 2009–2015 wg KROK .....	12
Tabela 2.	Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2015 wg statystyk JGP .....	14
Tabela 3.	Punkty końcowe związane z hospitalizacją z powodu infekcji RSV u dzieci z CHD oraz bez CHD .....	15
Tabela 4.	Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u dzieci z CHD oraz z grupy niskiego ryzyka w poszczególnych grupach wiekowych [47].....	16
Tabela 5.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [15] .....	18
Tabela 6.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem RS u pacjentów z CHD .....	20
Tabela 7.	Międzynarodowe i krajowe wytyczne dotyczące immunoprofilaktyki przeciwko poważnym chorobom spowodowanym zakażeniem RSV odnalezione w toku prac międzynarodowej grupy ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej [60] .....	22
Tabela 8.	Hemodynamicznie istotne CHD, wymagające zastosowania profilaktyki PLV oraz schorzenia, w których profilaktyka nie jest zalecana .....	27
Tabela 9.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakażeń RSV u dzieci z CHD .....	29
Tabela 10.	Rekomendacje AOTMiT (dawniej AOTM) dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS w populacji pacjentów pediatrycznych z CHD.....	32
Tabela 11.	Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA odnośnie stosowania PLV.....	33
Tabela 12.	Częstość działań niepożądanych PLV .....	35
Tabela 13.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	39

## 9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w różnych grupach wiekowych, u dzieci z CHD oraz dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem [41] ..... 15