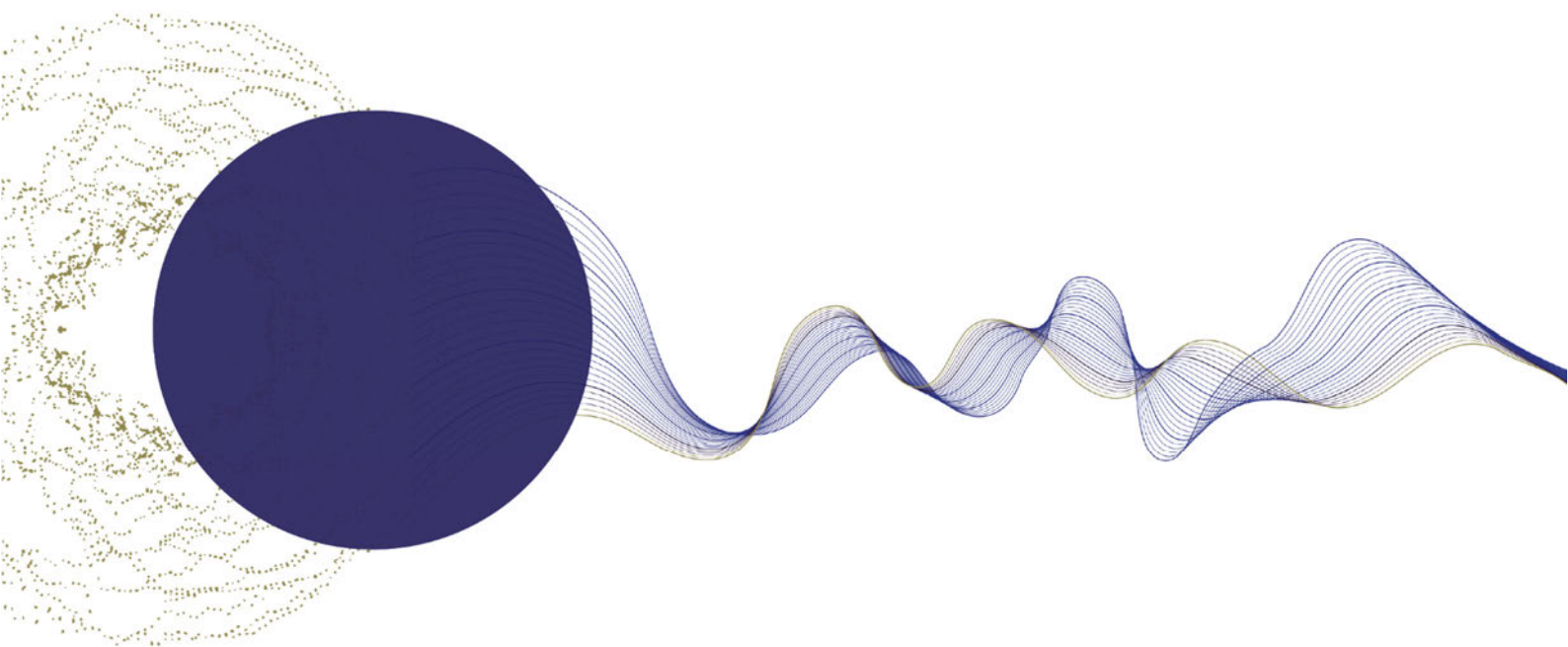
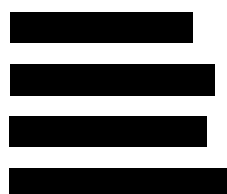




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

RSVPreF3 OA (AREXVY®) w prewencji RSV u pacjentów dorosłych w wieku 60 lat lub starszych

WERSJA 2.0,
KRAKÓW, 24.10.2024 / UZUPEŁNIENIE ANALIZY: 14.04.2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 24.10.2024 (wersja 1.0)

W dniu 14.04.2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Biorąc pod uwagę, że od momentu złożenia wniosku uległy zmianie warunki refundacyjne, w tym dla głównego komparatora (produkt leczniczy Abrysvo®), podjęto decyzję o modyfikacji wnioskowanej populacji. Zmiana ta nie wpłynęła istotnie na treść analizy ani na wnioskowanie, ponieważ w większości aspektów analizy pierwotnie przygotowano dla szerszej populacji, zgodnie z aktualnym zakresem wskazań.

Analiza została zaktualizowana wyłącznie w zakresie statusu finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych, zaleceń dotyczących finansowania, zmian wynikających z modyfikacji wnioskowanej populacji oraz kwestii wskazanych przez Agencję w piśmie odnoszącym się do minimalnych wymagań.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Koordinowanie i nadzorowanie prac, problem zdrowotny, podsumowanie niezaspokojonych potrzeb, definiowanie problemu zdrowotnego

[REDACTED]

Problem zdrowotny, epidemiologia, wytyczne praktyki klinicznej, aktualna praktyka kliniczna, rekomendacje finansowe, charakterystyka interwencji i komparatorów

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

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:

GSK Services Sp. z o.o.

Ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

1.	Wstęp.....	6
1.1.	Cel analizy problemu decyzyjnego	6
2.	Problem zdrowotny	7
2.1.	Definicje.....	7
2.2.	Etiologia i patogenezę	8
2.3.	Obraz kliniczny, przebieg naturalny.....	9
2.4.	Diagnostyka.....	10
2.5.	Epidemiologia i obciążenie chorobą	12
2.5.1.	Dane światowe.....	12
2.5.2.	Dane polskie	18
2.6.	Profilaktyka i leczenie	21
2.6.1.	Szczepienia ochronne.....	21
2.6.2.	Immunoprofilaktyka bierna	23
2.6.3.	Opcje terapeutyczne	23
3.	Wytyczne praktyki klinicznej	24
4.	Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych.....	30
5.	Rekomendacje finansowe	31
6.	Aktualna praktyka kliniczna.....	34
7.	Niezaspokojone potrzeby zdrowotne w populacji docelowej.....	36
8.	Definiowanie problemu decyzyjnego.....	39
8.1.	Populacja.....	39
8.2.	Interwencja	39
8.3.	Komparatory	39
8.4.	Punkty końcowe	40
8.5.	Metodyka.....	41
9.	Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	42
9.1.	RSVPreF3 OA (Arexvy®)	42
9.2.	RSVPreF (Abrysvo®)	46
10.	Bibliografia	51
11.	Spis tabel, rysunków i wykresów.....	56

Indeks skrótów

AAFP	Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych <i>The American Academy of Family Physicians</i>
ACIP-CDC	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych przy Amerykańskim Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób <i>Advisory Committee on Immunization Practices – US Centers for Disease Control and Prevention</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARI	Ostra infekcja dróg oddechowych <i>Acute respiratory infection</i>
ASMR	Wskaźnik standaryzowany wiekiem <i>Age-standardized mortality rate</i>
ATAGI	Australijska Grupa Doradcza ds. Szczepień <i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i>
BASIW	Bazy Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
CADTH	Kanadyjska agencja HTA <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDC	Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Lekczniczych Stosowanych u Ludzi <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością <i>Disability-adjusted life years</i>
FDA	Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami <i>Global Burden of Disease</i>
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
IgE	Immunoglobulina E <i>Immunoglobulin E</i>
IQWiG	Niemiecka agencja HTA <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
IR	Współczynnik zapadalności <i>Incidence rate</i>
JCVI	Brytyjski komitet ds. szczepień i immunizacji <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
LRTD	Choroba dolnych dróg oddechowych <i>Lower Respiratory Tract Disease</i>

NACI	Kanadyjski komitet ds. szczepień <i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NEPG	Grupa prewencyjna NeumoExperts <i>The NeumoExperts Prevention Group</i>
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
PBAC	Australijska agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pIMD	Choroby o możliwym podłożu immunologicznym <i>Potential immune-mediated disease</i>
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
POC-PCR	Testy molekularne do zastosowania w miejscu opieki <i>Point-of-care polymerase chain reaction</i>
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
RESCEU	Europejskie konsorcjum ds. wirusa RS <i>REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy <i>Ribonucleic acid</i>
RSV	Syncytialny wirus oddechowy <i>Respiratory syncytial virus</i>
RWD	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Real-world data</i>
SARS-CoV2	Koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego-2 <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>Scottish Medicine Consortium</i>
URTD	Choroba górnych dróg oddechowych <i>Upper respiratory tract disease</i>
RT-PCR	Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest zaplanowanie analiz przeprowadzanych w ramach oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Arexvy® (szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*); rekombinowanej, z adiuwantem) w czynnym uodparnianiu dorosłych pacjentów w wieku 60 lat lub starszych w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych (LRTD, ang. *Lower Respiratory Tract Disease*) wywołanej przez RSV.

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. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego Arexvy® oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. przedstawienie aktualnej praktyki klinicznej w prewencji zakażeń RSV w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania Arexvy® wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
7. definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) na potrzeby HTA,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz na rzecz oceny technologii medycznej, ustawowo wymaganej do wnioskowania o finansowanie Arexvy® ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicje

Syncytialny wirus oddechowy (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*; rodzaj: *Pneumovirus*, rodzina: *Paramyxoviridae*) jest wysoce zaraźliwym wirusem, wywołującym zakażenia układu oddechowego [1]. Podobnie jak w przypadku wirusa grypy lub SARS-CoV2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), przebycie zakażenia RSV nie zapewnia długotrwałej odporności, wobec czego ponowne infekcje RSV występują wielokrotnie w ciągu całego życia i są powszechne we wszystkich grupach wiekowych [1, 2].

Zakażenie RSV u dorosłych manifestuje się w postaci ostrej infekcji dróg oddechowych (ARI, ang. *acute respiratory infection*). Zwykle obserwuje się łagodne objawy ze strony górnych dróg oddechowych (URTD, ang. *upper respiratory tract disease*), takie jak: katar i zatłoczony nos, ból gardła, kaszel oraz częste przy zakażeniach wirusowych objawy systemowe: gorączka, zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy i zmniejszony apetyt. Rzadziej zakażenie RSV może powodować chorobę obejmującą dolne drogi oddechowe (LRTD), w tym zapalenie oskrzelików, oskrzeli lub płuc [1, 3].

Poniżej przedstawiono kody ICD-10 oraz ICD-11 (ang. *International Classification of Diseases*), jakimi opisuje się choroby związane z RSV (Tabela 3). Polska wersja zaktualizowanej przez Międzynarodową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) klasyfikacji ICD-10 jest wciąż w przygotowaniu. Realizacja projektu zaplanowana była na rok 2023, natomiast całkowite przejście na ICD-11 przewidywane jest do końca 2026 roku [4].

Tabela 1.
Kody ICD-10 oraz ICD-11 dla diagnoz związanych z RSV [5, 6]

Kod	Nazwa
ICD 10	
B.97.4	Wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach
J12.1	Zapalenie płuc wywołane przez wirus RS
J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS
J21.0	Ostre zapalenie oskrzelików wywołane przez wirus RS
ICD 11	
CA40.11	Zapalenie płuc wywołane przez wirus RS
CA41.0	Ostre zapalenie oskrzelików wywołane przez wirus RS
CA42.2	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS
XN275	Ludzki syncytialny wirus oddechowy

2.2. Etiologia i patogeneza

Wirus RS to otoczkowy, jednosegmentowy wirus RNA (ang. *ribonucleic acid*) posiadający genom w postaci jednoniciowego kwasu rybonukleinowego. Wyróżnia się dwa podtypy wirusów RSV: A i B. Obraz kliniczny zakażeń jest podobny w przypadku obu podtypów, przy czym przyjmuje się, że podtyp A częściej odpowiedzialny jest za zakażenia o cięższym przebiegu. Dominujące w populacji szczepy zmieniają się co roku, co może być przyczyną częstych ponownych zakażeń [3].

Źródłem zakażenia RSV jest człowiek – osoba chora lub zakażona bezobjawowo. Drogą zakażenia zazwyczaj jest inokulacja (wprowadzenie patogenu) błony śluzowej nosowej części gardła lub spojówek oczu po kontakcie z wydzieliną zawierającą patogen. Najczęściej wirus przenoszony jest drogą kropelkową, poprzez kaszel i kichanie, ale można się również zakazić poprzez wydzieliny pozostałe na rękach albo przedmiotach codziennego użytku, na których RSV przeciętnie utrzymuje się kilka godzin, a w skrajnych przypadkach, przy odpowiedniej temperaturze i wilgotności, nawet dobę lub dłużej. Okres wylęgania wirusa wynosi zwykle 4-6 dni, a średni czas wydalania wirusa przez zarażonego pacjenta od 3 do 11 dni. Zakaźność wirusa RSV jest duża, jedna osoba zaraża średnio 3 inne osoby ze swojego środowiska [3].

Elementami mającymi kluczowe znaczenie dla zakaźności wirusa są dwa białka powierzchniowe: glikoproteina (G), która umożliwia przytwierdzenie się wirusa do komórek nabłonka oddechowego oraz białko fuzyjne (F), umożliwiające fuzję błon wirusa z błonami komórkowymi komórek gospodarza [7].

Wirus RS po przedostaniu się do ustroju przechodzi do komórek nabłonka oddechowego, w których uwalnia swój materiał genetyczny do cytoplazmy, co pozwala na jego replikację oraz produkcję kolejnych wirusów potomnych. W obrazie mikroskopowym komórki zakażone zlewają się ze sobą, tworząc wielojądrowe struktury zwane syncytiami [3].

Organizm zwalcza wirusa RSV za pomocą wielu mechanizmów układu immunologicznego. Odpowiedź humoralna wiąże się z namnożeniem w organizmie przeciwciał neutralizujących (immunoglobulina E, IgE (ang. *immunoglobulin E*) specyficznych dla RSV, natomiast odpowiedź komórkowa obejmuje m.in. wytwarzanie cytokin prozapalnych. U osób z obniżoną odpornością mechanizmy układu immunologicznego nie działają wystarczająco efektywnie, dlatego tacy pacjenci są bardziej narażeni na ciężki przebieg zakażenia RSV. Dodatkowo wykazano, że wraz z wiekiem następuje spadek odporności komórkowej, stąd zaawansowany wiek może być również czynnikiem ryzyka [3, 8, 9].

2.3. Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Przebieg zakażenia RSV u pacjentów starszych dorosłych jest zróżnicowany, od postaci bezobjawowej, przez choroby układu oddechowego, w tym zapalenie płuc, po niewydolność oddechową stanowiącą zagrożenie życia. Zależy on od wielu czynników, w tym przede wszystkim wieku i stanu zdrowia, a także historii zakażeń RSV w przeszłości [10].

Zazwyczaj po okresie inkubacji trwającym 3-5 dni w przebiegu choroby układu oddechowego pojawiają się objawy przypominające przeziębienie. W większości przypadków, kliniczne objawy zakażenia RSV są podobne do tych występujących przy innych wirusowych patogenach układu oddechowego, takich jak grypa, i obejmują kaszel (w ok. 80% przypadków), obrzęk błony śluzowej nosa i katar (56-59%), ból gardła (54%) oraz duszność (67%; Tabela 2). Chociaż objawy grypy i RSV pokrywają się w znacznym stopniu, przyjmuje się, że obecność kataru i świszczącego oddechu sugeruje zakażenie RSV, podczas gdy gorączka powyżej 38°C częściej występuje w przypadku zakażeń grypowych [10–13].

Tabela 2.
Objawy kliniczne towarzyszące zakażeniu RSV w populacji starszych dorosłych [13]

Objawy choroby górnych dróg oddechowych		Objawy choroby dolnych dróg oddechowych		Objawy żołądkowo-jelitowe		Pozostałe objawy	
Objaw	%	Objaw	%	Objaw	%	Objaw	%
Katar	58,5%	Kaszel	78,9%	Mdłości, wymioty, biegunka	28,4%	Gorączka	35,8%
Zatkany nos	56,4%	Produkcja płwociny	72,8%	Anoreksia / brak apetytu	37,5%	Stan podgorączkowy	44,1%
Ból gardła / zapalenie krtani	53,9%	Trudności z oddychaniem / bezdech	66,9%	Ból brzucha	12,7%	Dreszcze	38,7%
Ból ucha	34,4%	Krwiopluciu	1,8%			Ból mięśni	35,3%
		Ból w klatce piersiowej	21,1%			Bóle stawów	13,6%
		Świszczący oddech	55,8%			Ból głowy	52,5%
		Przyspieszony oddech	52,2%			Zmęczenie/osłabienie	68,1%
		Zmniejszone dźwięki oddechowe	24,1%			Letarg	56,1%
		Trzeszczenie w klatce piersiowej	33,3%			Zmieniony stan psychiczny	32,2%
		Rzęzenie	33,2%			Zaburzenia snu	72,2%
		SpO2 <95%	13,9%			Złe samopoczucie	91,7%
		Ból opłucnowy	9,1%			Zaburzenie codziennej aktywności	75,0%
						Drgawki	1,2%

Objawy choroby górnych dróg oddechowych		Objawy choroby dolnych dróg oddechowych		Objawy żołądkowo-jelitowe		Pozostałe objawy	
Objaw	%	Objaw	%	Objaw	%	Objaw	%
						Zapalenie spojówek	1,0%
						Zawroty głowy	16,7%

Rozpowszechnienie raportowano jako średnią częstość występowania danego zdarzenia w oparciu o publikacje źródłowe.

U większości pacjentów przebieg choroby wywołanej przez RSV ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u części z nich dochodzi do rozwoju ciężkiej postaci zakażenia lub rozwoju powikłań. Choroba układu oddechowego z powodu RSV o ciężkim przebiegu może przyjmować postać zapalenia oskrzelików, oskrzeli lub płuc. Konieczna może być pilna pomoc medyczna, zastosowanie leków rozkurczających oskrzela, a w przypadku nadkażenia bakteryjnego antybiotykoterapia. U osób, u których stwierdzono niewydolność oddechową konieczne może być natomiast wdrożenie wspomagania oddychania w postaci tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej [10, 14, 15].

Ryzyko ciężkiego przebiegu RSV jest znacznie wyższe w populacji starszych dorosłych niż u osób młodszych [16–18]. Świadczą o tym między innymi charakterystyki pacjentów dorosłych hospitalizowanych z powodu RSV – nawet 92% wszystkich tego typu hospitalizacji w krajach europejskich może dotyczyć pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz rozdz. 2.5.1) [18]. Poza starszym wiekiem, wśród czynników podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu RSV, tj. wpływających na ryzyko rozwoju zapalenia płuc, hospitalizacji, wentylacji mechanicznej czy zgonu, w literaturze wymienia się choroby przewlekłe, w tym przede wszystkim choroby płuc (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)) i serca (choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa), ale także stan niedoboru odporności (np. po przeszczepie lub w wyniku przyjmowania leków), cukrzycę, otyłość, niewydolność nerek, choroby wątroby oraz stan po przebytym udarze [16, 18–22]. Czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby wywołanej przez RSV jest także rezydencja w domach opieki – wśród osób starszych będących pensjonariuszami takich placówek odnotowuje się nie tylko wyższe wskaźniki zapadalności, ale także podwyższone ryzyko hospitalizacji i śmiertelności w porównaniu do populacji ogólnej osób starszych mieszkających poza domami opieki (patrz rozdz. 2.5.1) [18].

2.4. Diagnostyka

Zakażenie RSV najczęściej podejrzewane jest u pacjentów z objawami ze strony dróg oddechowych, zwłaszcza jeśli występują one w okresie zwiększonego narażenia na wirusa (okres jesień-wiosna), a pacjent miał kontakt z nosicielem (osobą chorą). Same objawy kliniczne nie są jednak determinujące w diagnostyce zakażenia, ponieważ inne patogeny układu oddechowego mogą dawać podobny obraz (Tabela 3). Aby przesądzić o infekcji RSV konieczne jest wykonanie odpowiedniego testu diagnostycznego, choć w praktyce klinicznej często rezygnuje się z właściwej diagnostyki ze względu na brak wpływu wyniku testu na postępowanie kliniczne, zwłaszcza w przypadku chorób o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu.

Tabela 3.

Wybrane objawy, które mogą towarzyszyć infekcji wirusem grupy, RSV lub COVID-19 [23–26]

Objaw	RSV	Grypa	COVID-19
Kaszel	Tak	Tak	Tak
Trudności w oddychaniu	Tak	Rzadziej	Tak
Świszczący oddech	Tak	Rzadziej	Tak
Ból gardła	Rzadziej	Rzadziej	Tak
Ból mięśni i ciała	Rzadziej	Tak	Tak
Gorączka	Tak	Tak	Tak
Zmęczenie	Tak	Tak	Tak
Biegunka	Rzadziej	Tak	Tak
Utrata smaku i/lub zapachu	Rzadziej	Rzadziej	Tak

Wśród dostępnych opcji testowania w kierunku RSV, preferowane jest wykonanie testu molekularnego metodą qRT-PCR (ang. *quantitative real-time polymerase chain reaction*; ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym), która ze względu na swoją czułość i swoistość stanowi złoty standard diagnostyki zakażeń RSV. Próbkę do badania pobiera się standardowo z górnych dróg oddechowych, najlepiej z nosogardzieli [1]. Wyzwaniem w populacji starszych dorosłych jest fakt, iż w populacji tej wymazy z nosogardzieli mogą nie być reprezentatywne dla infekcji dolnych dróg oddechowych [13]. W związku z tym, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą, pobiera się również próbki z dolnych dróg oddechowych, w postaci płwociny lub aspiratu z tchawicy [1, 13].

Zastosowanie testów qRT-PCR jest preferowaną metodą badania wirusa RSV u dorosłych, jednak ze względu na koszt i czas w oczekiwania na wynik w praktyce zastępuje się je często tańszymi i szybszymi testami kasetkowymi (szybkie testy antygenowe), w tym popularnymi testami typu *combo*, skierowanymi jednocześnie wobec kilku wirusów (np. RSV, grypy i SARS-CoV-2) [1]. Pozwalają one uzyskać wynik w ciągu kilkunastu minut, kosztem jednak dokładności diagnostycznej, która jest niższa niż w przypadku testów PCR. Testy antygenowe są powszechnie wykorzystywane do samodzielnego testowania przez pacjenta oraz w placówkach opieki zdrowotnej w celu wstępnego rozpoznania infekcji [27, 28].

Od niedawna dostępne są także testy molekularne do zastosowania w miejscu opieki (POC PCR, ang. *point-of-care polymerase chain reaction*), które pozwalają na uzyskiwanie wyniku za pomocą metody PCR, szybciej niż za pomocą standardowej procedury bez konieczności wysyłania próbki do laboratorium oraz interpretacji specjalisty. Wymagają one jednak kosztownego sprzętu, a ich rozpowszechnienie, zwłaszcza w mniejszych placówkach jest ograniczone [29, 30]. Istnieją również inne metody testowania zakażenia RSV, w tym testy immunofluorescencyjne lub testy z hodowli komórkowych, przy czym nie są one wystarczająco czułe i/lub wymagają odpowiedniego wyposażenia laboratoriów, a czas oczekiwania na wynik jest długi, w związku z czym nie stosuje się ich na szeroką skalę [1].

Badania radiologiczne klatki piersiowej w diagnostyce zakażeń RSV wykonuje się rzadko – nie pozwalają bowiem na różnicowanie etiologii zapalenia płuc, a jedynie ocenę stanu płuc i określenie ewentualnych powikłań powstałych w drogach oddechowych na skutek zakażenia [31, 32]. Możliwe zmiany patologiczne w przebiegu chorób wirusowych układu oddechowego zestawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Częstość zmian patologicznych w obrazie tomografii komputerowej płuc w przebiegu wirusowego zapalenia płuc zależnie od etiologii [31]

Wirus	Wewnątrzrzazikowe guzki, mikroguzki, obraz pączkującego drzewa	Obszary „matowej szyby”	Konsolidacje (zagęszczenia)	Obraz siateczki
Grypa, paragrypa	+++	+++	+	+
RSV	+++	+++	+	+
SARS-CoV-2	-	+++	++	++
CMV	++	++	++	-
VZV	+++	+	+	-

Symbole odpowiadają częstości występowania zmian patologicznych: od braku występowania (-) do bardzo częstego występowania (+++); CMV – cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus*), RSV – wirus syncytium nabłonka oddechowego (ang. *Respiratory syncytial virus*), SARS-CoV-2 – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (ang. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), VZV – wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *Varicella zoster virus*)

2.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1. Dane światowe

WSKAŹNIKI ZAPADALNOŚCI

Zakażenia RSV są jednymi z najczęściej występujących infekcji prowadzących do rozwoju URTD i LRTD na świecie. Charakterystyczna dla wirusa jest sezonowość – na danym obszarze można wyróżnić miesiące, w których narażenie na zakażenie jest większe niż w pozostałej części roku. Na półkuli północnej, w tym w Polsce, sezon RSV przypada najczęściej na okres październik/listopad – kwiecień/maj ze szczytem zachorowań w styczniu lub lutym. Na półkuli południowej za sezon RSV uznaje się okres od maja do września. W klimacie tropikalnym i półtropikalnym natomiast ogniska sezonowe są zwykle związane z porą deszczową [33, 34].

W meta-analizie wyników 5 badań (Shi 2020 [15]) oszacowano, że w krajach rozwiniętych (uprzemysłowionych) roczna zapadalność na ARI o etiologii RSV wynosi w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat 6,7 [95%CI 1,4; 31,5] na 1000 osób. W jednym ze zidentyfikowanych w przeglądzie badań przedstawiono dodatkowo wyniki w podgrupach w zależności od płci i podtypu wirusa [35]. W tym badaniu, prowadzonym w USA wśród osób w wieku ≥ 50 lat, zaobserwowano roczną zapadalność na

ARI z powodu RSV u mężczyzn i kobiet na poziomie kolejno 12,7 i 17,8 przypadków na 1000 osób. Zapadalność roczna z uwzględnieniem przypadków spowodowanych podtypem wirusa A wyniosła 8,0 przypadków / 1000 osób, natomiast dla podtypu B osiągnęła poziom 7,4 przypadków na 1000 osób.

Z kolei meta-analiza Nguyen 2022 r., uwzględniająca wyniki 3 niewielkich badań kohortowych wskazuje, że zapadalność na infekcję RSV u osób w wieku ≥ 60 lat wynosi średnio 16,11 epizodów na 1000 osób rocznie [20]. Jak wskazują autorzy, częściej niż zapadalność raportuje się rozpowszechnienie RSV wśród wszystkich ostrych zakażeń układu oddechowego wymagających opieki medycznej. Zgodnie z wynikami kumulacji 19 badań, zakażenia RSV stanowią 4,7% wszystkich infekcji układu oddechowego wśród pacjentów ≥ 65 . r.ż. (7,8% przy uwzględnieniu badań obejmujących wyłącznie sezon RSV) oraz 7,0% w populacji pacjentów starszych z dodatkowymi czynnikami ryzyka [20].

W 2022 r. opublikowano także przegląd systematyczny z meta-analizą, skupiający się na obciążeniu związanym z RSV wśród pacjentów dorosłych z wybranymi chorobami przewlekłymi [36]. Uwzględniono m.in. pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc (astma, POChP, inne), serca, nerek, wątroby i cukrzycą, a także pacjentów z immunosupresją po przeszczepie lub z innej przyczyny. Oszacowano, że u pacjentów dorosłych z czynnikami ryzyka w krajach uprzemysłowionych zapadalność na ARI z powodu RSV wynosi 30,3 na 1000 osób.

W prospektywnym badaniu kohortowym prowadzonym w krajach europejskich w ramach projektu RESCEU (*REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope*) obserwowano, że wśród osób w wieku 60 lat lub starszych mieszkających poza domami opieki (*community-dwelling*), którzy zgłosili się do lekarza pierwszego kontaktu z objawami ARI, zapadalność na RSV wyniosła w 2 kolejnych sezonach 4,2% (22 przypadki na 527 osób w sezonie 2017-2018) oraz 7,2% (37 przypadków na 513 osób w sezonie 2018-2019) [37]. W obserwowanej kohorcie za większość przypadków odpowiadał podtyp B wirusa (26 z 32 przypadków). W badaniu nie odnotowano, aby wiek czy obecność dodatkowych czynników ryzyka i chorób przewlekłych wpływał na zapadalność na RSV.

Rozważając kwestię epidemiologii RSV należy mieć na uwadze także wpływ pandemii COVID-19 na trendy zapadalności na choroby spowodowane pozostałymi wirusami oddechowymi. Już w marcu 2020 r. odnotowano gwałtowny spadek liczby zakażeń RSV, przede wszystkim związany z wprowadzaniem na szeroką skalę (w odpowiedzi na falę COVID-19) środków prewencyjnych, takich jak ograniczenie przemieszczania się ludzi, zakaz zgromadzeń, nakaz używania maseczek, promowanie mycia rąk itp. Wzrosła także liczba wykonywanych testów, także na RSV, a objawowi pacjenci zostawali poddawani kwarantannie [38–40]. Doniesienia literaturowe z poszczególnych krajów na całym świecie wskazują, że liczba przypadków RSV raportowanych w sezonie 2020-2021 spadła nawet o 86-99% względem poprzedniego sezonu [38]. Złagodzenie wprowadzonych wcześniej obostrzeń towarzyszące zmniejszeniu zapadalności na COVID-19 prowadziło z kolei do gwałtownego wzrostu liczby zakażeń RSV w kolejnych miesiącach, a w części państw obserwowano przesunięcie piku zakażeń poza umowny sezon RSV [38, 39]. Aktualnie obserwuje się ustabilizowanie sytuacji i powrót do stanu sprzed supresji wywołanej pandemią COVID-19, co potwierdzają analizy aktualnych trendów epidemiologicznych [40]. Wirus ten w dalszym ciągu jednak stanowi istotne wyzwanie dla systemów

ochrony zdrowia w związku z dużym sezonowym rozpowszechnieniem oraz obciążeniem zwłaszcza w populacji dzieci do 4.r.ż. i w populacji pacjentów starszych [38].

WSKAŹNIKI HOSPITALIZACJI

Zgodnie z wynikami niedawno opublikowanej meta-analizy wyników 12 badań prowadzonych w krajach o wysokim dochodzie (Li 2023 [41]), skumulowany wskaźnik hospitalizacji z powodu RSV dla populacji starszych dorosłych (w wieku ≥ 65 lat) wynosi 157 przypadków na 100 tys. osób, co odpowiada 356 tys. hospitalizacjom rocznie. Jednocześnie jednak, autorzy wskazują na prawdopodobne duże niedoszacowanie wyników, wynikające przede wszystkim z niedoskonałości procesu diagnostycznego, w tym różnic jakościowych pomiędzy próbkami oraz testami diagnostycznymi. W ramach badania przeprowadzono estymacje mające na celu dostosowanie uzyskanego wskaźnika z uwzględnieniem tych niepewności. Autorzy badania wskazują, że estymowany roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu RSV wśród osób w wieku ≥ 65 lat może wynosić nawet 347 na 100 tys., co odpowiada 787 hospitalizacjom w krajach o wysokim dochodzie każdego roku, a więc ponad 2-krotnie więcej niż wynika to z raportowanych danych.

Podobnie w meta-analizie McLaughlin 2022 [42], skupiającej się na doniesieniach ze Stanów Zjednoczonych oceniono wpływ dodatkowego testu serologicznego albo kontrolnego badania ze śliny, jako uzupełnienia testu PCR z próbki pochodzącej z wymazu, na uzyskiwany wynik. Skumulowany na podstawie wyników 8 badań wskaźnik hospitalizacji w populacji ≥ 65 lat wyniósł 178 na 100 tys. osób w skali roku. Częstość wizyt na oddziale ratunkowym oszacowano na 133 na 100 tys. osób rocznie. Po dostosowaniu wyniku z uwzględnieniem niepewności związanych z wiarygodnością testu PCR wskaźniki te wzrosły do 267 i 200 na 100 tys. odpowiednio. Autorzy przeglądu wskazali ponadto, że częstość hospitalizacji jest wyższa wśród pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, w tym przede wszystkim przewlekła niewydolność serca, cukrzyca lub choroby płuc (Tabela 6) [42].

W ramach projektu RESCEU oszacowano, że rocznie w krajach europejskich dochodzi do ok. 158 tys. hospitalizacji z powodu RSV wśród osób dorosłych (Tabela 5) [18]. Co ważne, niemal wszystkie hospitalizacje (92%) dotyczą osób w wieku ≥ 65 lat, a ich częstość rośnie wraz z wiekiem, osiągając w grupach wiekowych 75-84 lata oraz ≥ 85 lat poziom kolejno 2,24 i 2,99 na 1000 osób w skali roku.

Tabela 5.
Hospitalizacje z powodu RSV u pacjentów dorosłych – oszacowania w ramach projektu RESCEU [18]

Grupa wiekowa	Średnia roczna liczba hospitalizacji, N [95%CI]	Wskaźnik hospitalizacji na 1000 osób [95% CI]	Odsetek (%) jaki stanowią hospitalizacje z powodu RSV w danej grupie wiekowej wśród wszystkich hospitalizacji z powodu RSV
18-64 lat	13 127 [10 904; 15 350]	0,04 [0,03; 0,05]	8,3
65-74 lat	32 679 [27 594; 37 764]	0,66 [0,55; 0,76]	20,7
75-84 lat	74 519 [69 923; 79 115]	2,24 [2,10; 2,38]	47,1

Grupa wiekowa	Średnia roczna liczba hospitalizacji, N [95%CI]	Wskaźnik hospitalizacji na 1000 osób [95% CI]	Odsetek (%) jaki stanowią hospitalizacje z powodu RSV w danej grupie wiekowej wśród wszystkich hospitalizacji z powodu RSV
≥85 lat	37 904 [32 444; 43 363]	2,99 [2,56; 3,42]	24,0
Ogółem	158 229 [140 865; 175 592]	bd	100,0

Dane dla krajów UE28 z uwzględnieniem Wielkiej Brytanii. Wyniki ekstrapolacji danych z 5 krajów za okres 2006-2017.

Tabela 6.
Wskaźniki hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w zależności od obecności wybranych schorzeń współistniejących [42]

Choroba przewlekła	Grupa wiekowa	Wskaźnik hospitalizacji na 100 tys.		IRR
		Choroba przewlekła	Brak choroby przewlekłej	
POChP	18-49	32	8	4,0
	50-64	207	33	6,3
	≥65	900	103	8,7
Asthma	18-49	15	7	2,3
	50-64	97	36	2,7
	≥65	297	123	2,4
Cukrzyca	18-49	71	6	11,3
	50-64	116	34	3,4
	≥65	444	97	4,6
Otyłość	18-49	9	7	1,3
	50-64	49	40	1,2
	≥65	158	127	1,2
Choroba wieńcowa	18-49	37	8	4,7
	50-64	159	40	3,9
	≥65	529	102	5,2
Zastoinowa niewydolność serca	20-39	237	9	27,6
	40-59	403	23	17,5
	60-79	630	89	7,1
	≥80	1131	254	4,5
Pacjenci wysokiego ryzyka ^a	18-49	8	3	2,7
	50-64	52	5	9,8
	≥65	242	42	5,7

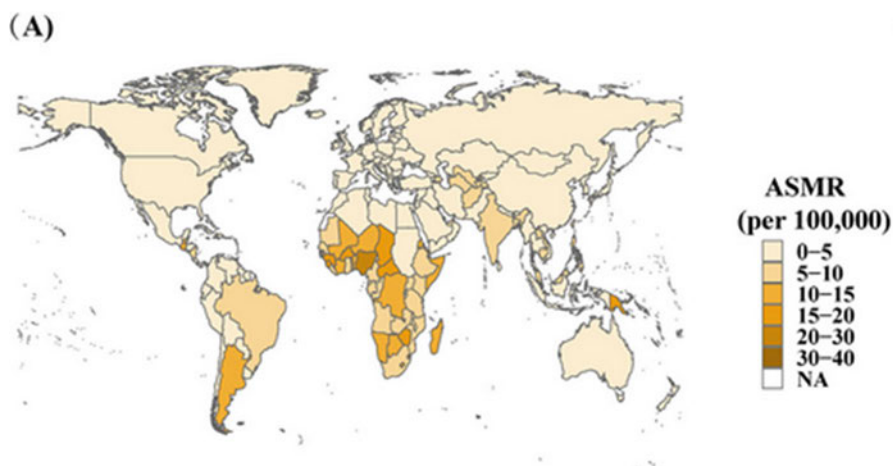
IRR – incidence rate ratio; a) POChP, cukrzyca, immunosupresja, udar, choroby sercowo-naczyniowe, choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby nerek lub wątroby

WSKAŹNIKI ŚMIERTELNOŚCI

Zgodnie z wynikami analizy *Global Burden of Disease* (GBD) w roku 2019 na świecie doszło do 338,5 tys. zgonów, co odpowiada wskaźnikowi śmiertelności na poziomie 4,79 na 100 tys. osób (wskaźnik standaryzowany wiekiem, ASMR, ang. *age-standardized mortality rate*) (Rysunek 1). Wskaźnik ten osiąga wyższe wartości wśród mężczyzn (5,33 na 100 tys. mężczyzn) niż wśród kobiet (4,47 na 100 tys. kobiet). Najwyższą śmiertelność odnotowuje się w krajach z niższym indeksem socjodemograficznym, tj. w krajach Afryki, Ameryki Południowej oraz Azji południowej [17].

W analizowanym okresie, tj. od 1990 r. do 2019 r., obserwowano spadek liczby zgonów z powodu RSV, ze średnią roczną zmianą procentową na poziomie -2,61% ($p < 0,05$). Na przestrzeni ostatnich 30 lat zmieniła się również struktura wiekowa zgonów z powodu zakażeń RSV. Jeszcze w 1990 r. to dzieci do 5 r.ż. stanowiły grupę o najwyższych wskaźnikach śmiertelności z powodu RSV, podczas gdy dane za 2019 r. wskazują, że aktualnie najwyższe obciążenie pod tym względem dotyczy grupy starszych dorosłych tj. w wieku ≥ 70 lat (Wykres 1).

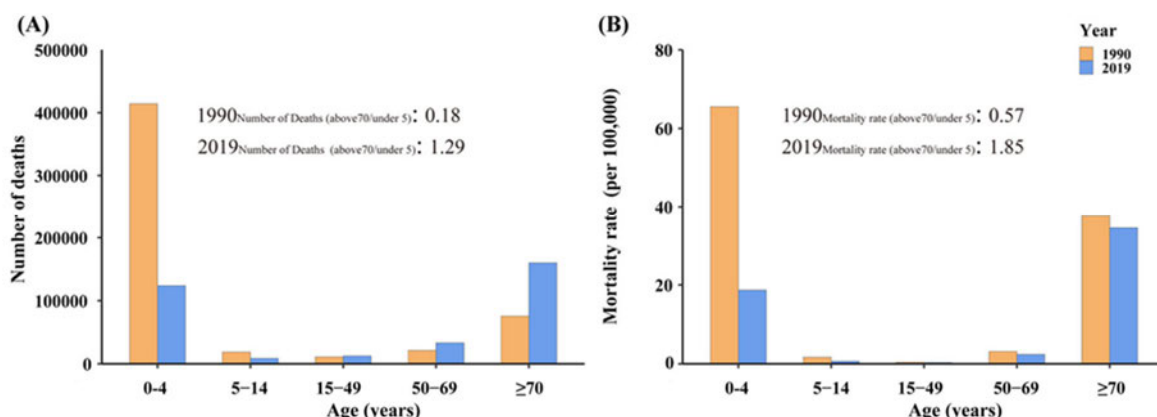
Rysunek 1.
Wskaźnik śmiertelności z powodu RSV – GBD 2019



ASMR – wskaźnik śmiertelności standaryzowany wiekiem (ang. *age-standardized mortality rate*).

Wykres 1.

Liczba zgonów (A) oraz śmiertelność z powodu RSV w poszczególnych grupach wiekowych w roku 1990 i 2019 – GBD 2019 [17]



Wyniki meta-analizy Li 2023 wskazują, że w krajach o wysokim dochodzie (*high-income*), śmiertelność z powodu RSV wśród pacjentów hospitalizowanych wynosi 5,3% [95%CI 3,9; 7,3] dla grupy wiekowej ≥ 60 lat oraz 6,1% [95%CI 3,3; 11,0] dla pacjentów ≥ 65 lat, co przekłada się na szacowaną liczbę zgonów na poziomie 22-47 tys., w zależności od przyjętych w analizie założeń [41].

W meta-analizie Nguyen-Van-Tam 2022 [20] wskaźnik śmiertelności w populacji starszych dorosłych (≥ 60 lat) ze zdiagnozowanym RSV (CFP, ang. *case fatality proportion*) oszacowano na poziomie 8,2% [95%CI 5,54; 11,94]. Wskaźnik ten był wyższy wśród pacjentów ze współwystępowaniem chorób sercowo-płucnych (10,8% [95%CI 6,45; 17,55]), a także u pacjentów z niedoborami odporności (9,27% [95%CI 5,42; 15,39]).

Wpływ obecności wybranych chorób przewlekłych (choroby płuc, serca, cukrzyca, immunosupresja i inne) na śmiertelność z powodu RSV wśród hospitalizowanych pacjentów oceniono także w meta-analizie Shi 2022 [36]. Wyniki kumulacji 6 badań prowadzonych w krajach uprzemysłowionych wskazują, że wśród osób dorosłych obciążonych dodatkowymi chorobami, które trafiły do szpitala z powodu RSV, umiera średnio 11,7% [95%CI 5,8; 23,4].

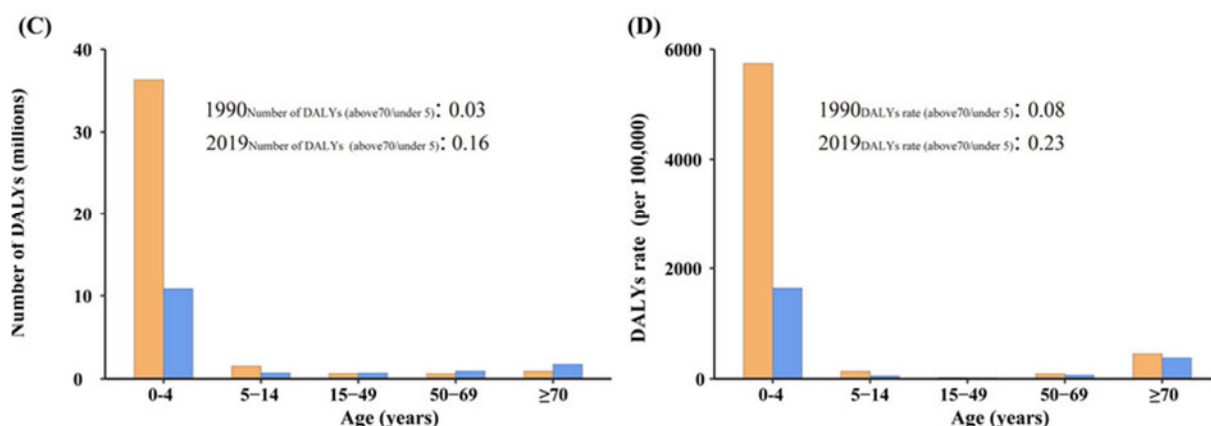
OBCIĄŻENIE CHOROBA

W oparciu o dane zebrane w ramach GBD oszacowano, że RSV wiąże się z istotnym obciążeniem zdrowotnym na świecie, ze standaryzowanym wskaźnikiem DALY (ang. *disability-adjusted life year*) wynoszącym 218,34 na 100 tys. osób. Najwyższe obciążenie raportuje się w krajach o niskim indeksie socjoekonomicznym. Jednocześnie zaobserwowano, że obciążenie jest wyższe w populacji mężczyzn niż u kobiet [17].

W populacji ogólnej najwięcej utraconych lat życia w dobrym zdrowiu raportuje się wśród dzieci do 5.r.ż., jednak w grupie dorosłych istnieje w tym względzie widoczna przewaga w populacji ≥ 70 . r.ż. (Wykres 2).

Wykres 2.

Obciążenie związane z RSV w poszczególnych grupach wiekowych, wyrażone w postaci DALY (C) oraz wskaźnika DALY na 100 tys. (D) – GBD 2019 [17]



2.5.2. Dane polskie

WSKAŹNIKI ZAPADALNOŚCI

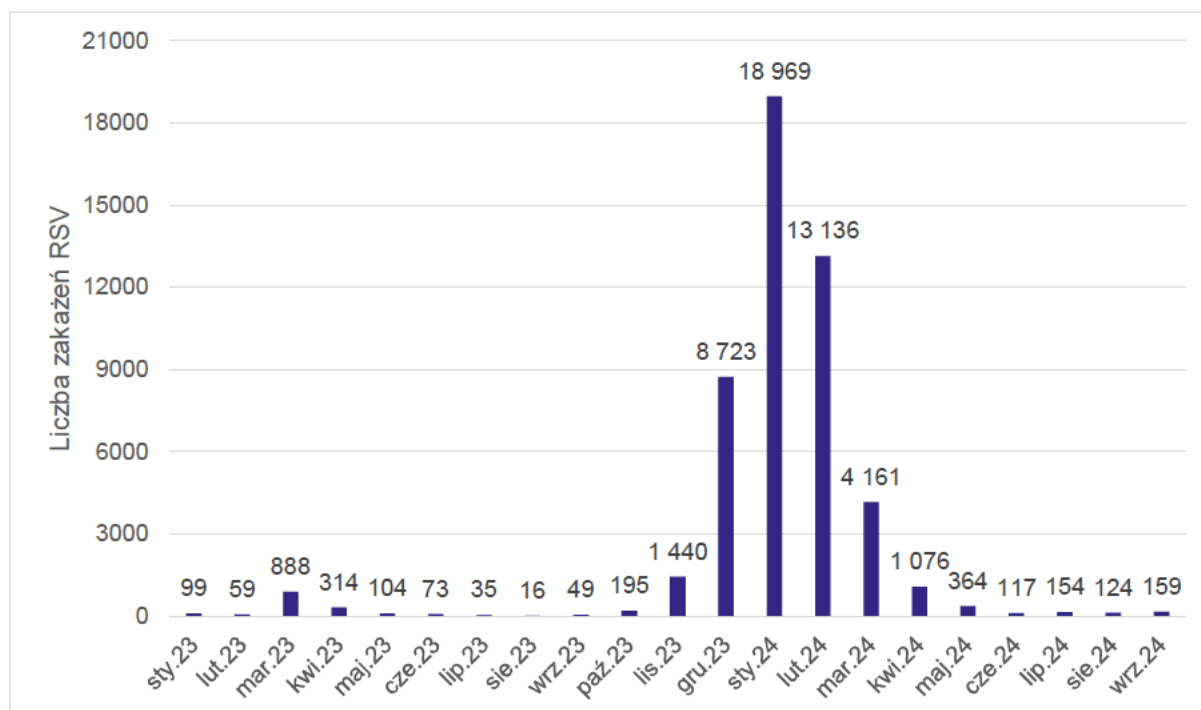
Z dniem 24 lutego 2023 r. wprowadzono w Polsce obowiązkową rejestrację zachorowań wywołanych przez RSV [43]. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) udostępnia w związku z tym dane w ramach sprawozdania o zachorowanych na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach, w których znajdują się informacje na temat ilości zakażeń na RSV, zapadalności na 100 tys., a także liczbie hospitalizacji.

W 2023 r. zareportowano ok. 12 tys. zakażeń RSV w Polsce, co odpowiada zapadalności na poziomie 32,0 na 100 tys. osób (Tabela 7) [43]. W 1. połowie 2024 r. natomiast zareportowano łącznie 38 tys. przypadków, a więc ponad 3-krotnie więcej niż w całym roku poprzedzającym [43]. Zarówno w 2023, jak i 2024 r., zdecydowana większość przypadków dotyczyła dzieci do 2. r.ż. NIZP-PZH nie udostępnia publicznie danych, umożliwiających określenie częstości zakażeń w populacji ≥60 lat. W okresie objętym obowiązkiem raportowania przypadków RSV, szczyt zachorowań przypadł na miesiące listopad-marzec (Wykres 3).

Należy jednocześnie zaznaczyć, że dane NIZP-PZH na temat rozpowszechnienia RSV w populacji pacjentów dorosłych w Polsce są prawdopodobnie bardzo zaniżone. Jest to pochodną niewystarczającego diagnozowania w kierunku konkretnych patogenów w tej grupie pacjentów, a także klasyfikowania przypadków za pomocą innych kodów pomimo pierwotnej etiologii RSV.

Tabela 7.
Zakażenia wirusem RSV raportowane do NIZP-PZH w 2023 r. [43]

Województwo	Liczba zachorowań w kwartałach 2023 r.				Liczba zachorowań ogółem w 2023 r.	Zapadalność (na 100 tys.)	Hospitalizacja
	I	II	III	IV			
Dolnośląskie	41	37	2	142	222	7,7	113
Kujawsko-Pomorskie	61	14	1	527	603	30,1	129
Lubelskie	116	64	9	1223	1412	70	532
Lubuskie	50	36	3	230	319	32,6	61
Łódzkie	207	35	11	375	628	26,5	392
Małopolskie	31	20	5	445	501	14,6	225
Mazowieckie	130	55	40	2811	3036	55,1	743
Opolskie	25	13	2	91	131	13,9	61
Podkarpackie	43	23	4	503	573	27,6	170
Podlaskie	22	24	2	319	367	32,2	136
Pomorskie	53	22	7	1083	1165	49,4	335
Śląskie	84	34	6	826	950	21,9	424
Świętokrzyskie	29	10	-	144	183	15,6	73
Warmińsko-Mazurskie	10	4	1	110	125	9,2	87
Wielkopolskie	124	83	5	1110	1322	37,9	346
Zachodniopomorskie	20	17	3	477	517	31,6	166
POLSKA ogółem	1046	491	101	10416	12054	32,0	3993
w tym dzieci do 2 r.ż.	522	245	46	4717	5530	5530	2864

Wykres 3.**Liczba zakażeń RSV raportowanych do NIZP-PZH w okresie 01.2023-09.2024 [43]****WSKAŹNIKI HOSPITALIZACJI**

Jak oszacowano w ramach projektu RESCEU, rocznie w Polsce hospitalizowanych z powodu RSV może być ok. 10 tys. osób dorosłych, z czego 90% to osoby w wieku ≥ 65 lat (Tabela 8) [18].

Tabela 8.**Hospitalizacje z powodu RSV u pacjentów dorosłych w Polsce – oszacowania w ramach projektu RESCEU [18]**

Grupa wiekowa	Średnia roczna liczba hospitalizacji, N [95%CI]	Wskaźnik hospitalizacji na 1000 osób [95% CI]	Odsetek (%) jaki stanowią hospitalizacje z powodu RSV w danej grupie wiekowej wśród wszystkich hospitalizacji z powodu RSV
18-64 lat	970 [645; 1295]	0,04 [0,03; 0,05]	9,8
65-74 lat	2 254 [1 685; 2 823]	0,70 [0,53; 0,88]	22,7
75-84 lat	4 445 [3 851; 5 039]	2,21 [1,91; 2,51]	44,8
≥ 85 lat	2 246 [1 690; 2 802]	3,38 [2,54; 4,21]	22,7
Ogółem	9 915	-	100,0

WSKAŹNIKI ŚMIERTELNOŚCI

Brak jest danych na temat śmiertelności z powodu RSV w populacji pacjentów dorosłych w Polsce.

OBCIĄŻENIE CHOROBA

Brak jest danych na temat obciążenia chorobą z powodu RSV w populacji pacjentów dorosłych w Polsce.

2.6. Profilaktyka i leczenie

2.6.1. Szczepienia ochronne

DOSTĘPNE SZCZEPIONKI

Szczepienia ochronne przeciwko RSV realizowane są w celu wytworzenia lub wzmocnienia odporności organizmu na patogen i zapobiegania rozwojowi LRTD wywołanej przez wirusa. Mechanizmy aktualnie dostępnych lub będących na zaawansowanym stadium badań szczepionek skupiają się wokół białka F, wykrytego na powierzchni RSV już w latach 80. XX w., które odgrywa dużą rolę w procesie infekcji komórek ludzkich, a jednocześnie stanowi ważny cel dla przeciwciał neutralizujących człowieka. Występuje w 2 konformacjach – przed- i pofuzyjnej (preF / postF), przy czym białko preF wywołuje silniejszą odpowiedź immunologiczną, wobec czego jest wykorzystywane w większości opracowywanych preparatów szczepionkowych [44].

Aktualnie na rynku dostępne są (poza systemem refundacji) dwie szczepionki typu podjednostkowego przeciwko RSV, tj. Arexvy® (GSK) i Abrysvo® (Pfizer), zarejestrowane dla populacji osób w wieku ≥60 lat [45, 46]. Szczepionka Abrysvo® została dodatkowo dopuszczona do zastosowania u kobiet w ciąży, u których szczepienie między 24. a 36. tygodniem ciąży pozwala na wytworzenie, a następnie przełożyskowe przekazanie dziecku przeciwciał neutralizujących RSV, co zapewnia ochronę noworodka przed zakażeniem w pierwszych miesiącach życia dziecka po urodzeniu [46].

W obu preparatach wykorzystano antygen jakim jest białko F w konformacji przedfuzyjnej w celu indukcji odpowiedzi immunologicznej u pacjenta i wytworzenia odpowiednich przeciwciał mających na celu zapobieganie rozwojowi zakażenia RSV, a w konsekwencji choroby układu oddechowego [45, 46]. W przypadku Arexvy®, w celu zapewnienia długotrwałego i silnego efektu uodporniania, zastosowano dodatkowo system adjuwantowy. Adjuwant AS01E zwiększa aktywność komórek układu odpornościowego i wspiera odpowiedź immunologiczną, co może mieć potencjalne znaczenie dla poprawy skuteczności szczepienia u osób z osłabioną odpornością [45]. Szczepionki podawane są domięśniowo, najlepiej w mięsień naramienny. Zgodnie z aktualnym statusem rejestracyjnym szczepienia ochronne z zastosowaniem tych produktów wykonuje się podając 1 dawkę preparatu. Na ten moment brak zaleceń odnośnie podania dawki przypominającej [45, 46].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) dopuściła do stosowania w prewencji chorób wywołanych RSV u osób w wieku ≥ 60 także szczepionkę mRESVIA® (Moderna Biotech) [47]. Szczepionka ta składa się z sekwencji łańcucha mRNA, kodującej białko preF. Mechanizm działania zakłada ekspresję wprowadzonego do organizmu mRNA, które ulega następnie translacji do białka F będącego celem dla przeciwciał neutralizujących wytwarzanych przez gospodarza. Aktualnie (stan na: 23.09.2024), szczepionka nie jest jeszcze dostępna na rynku europejskim. Prowadzony jest proces autoryzacji; 27.06.2024r. wniosek został pozytywnie zaopiniowany przez Komitet CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) [48].

Aktualnie trwają badania kliniczne (aktualnie faza 2b) nad białkową szczepionką Ad26.RSV.preF (Janssen Vaccines & Prevention B.V.) opartą na wektorze adenowirusowym serotypu 26, który koduje stabilizowane w konformacji prefuzji białko F [49, 50].

IMMUNOGENNOŚĆ I REAKTOGENNOŚĆ

W uproszczeniu, podanie antygeny zawartego w szczepionce do ustroju powoduje stymulację układu odpornościowego i wywołanie swoistej odpowiedzi komórkowej oraz humoralnej. W wyniku kaskady reakcji i przemian komórek odpornościowych dochodzi do wytworzenia tzw. komórek pamięci, które odpowiadają za wywołanie szybkiej i wzmożonej reakcji w przypadku kolejnego narażenia na antygen [51]. Z mechanizmu działania i tzw. reaktogenności szczepionek wynikają możliwe działania niepożądane następujące bezpośrednio po lub niedługo po podaniu preparatu. Do charakterystycznych objawów fizycznych reakcji zapalnej wywołanej szczepieniem należą przede wszystkim: ból w miejscu ukłucia, zaczerwienienie lub obrzęk, a także ból głowy, ból mięśni i gorączka. Objawy te nie utrzymują się długo i w większości przypadków mają łagodny charakter [52]. W odosobnionych przypadkach może dojść do reakcji nadwrażliwości na podany preparat i/lub wywołania nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu. W trakcie badań nad szczepionkami szczególną uwagę zwraca się w związku z tym na to, czy podanie szczepienia zwiększa ryzyko rozwoju choroby o potencjalnym immunologicznym podłożu (pIMDs, ang. *potential immune mediated disorders*), na przykład autoimmunologicznej choroby reumatoidalnej, choroby Crohna, zapalenia wątroby, i in. [53]. Jednymi z takich zaburzeń, które korelowano w przeszłości ze szczepionkami (na przykład szczepionką przeciwko grypie czy przeciwko COVID-19), są polineuropatie, w tym zespół Guillaina-Barrégo, w których dochodzi do uszkodzenia nerwów i w konsekwencji do ograniczenia sprawności ruchowej. Należy jednocześnie zaznaczyć, że zdarzenia tego typu występują bardzo rzadko, a ich ryzyko po podaniu dostępnych na rynku szczepień ochronnych, mimo iż wyższe niż w przypadku braku szczepienia lub placebo, nadal pozostaje niewielkie [54]. W związku z tym zjawiskiem prowadzi się porejestacyjny monitoring nowych produktów, także szczepionek przeciwko RSV. W ramach tego nadzoru odnotowano pojedyncze przypadki zespołu Guillaina-Barrégo po zaszczepieniu przeciwko RSV, jednak na ten moment nie obserwuje się wzrostu zapadalności do poziomu, który byłby uznany za niepokojący [55].

2.6.2. Immunoprofilaktyka bierna

Dotychczas nie zarejestrowano żadnych produktów do immunizacji biernej w zapobieganiu chorobom wywołanym przez RSV do stosowania w populacji dorosłych. W przypadku populacji dziecięcej, aktualnie dostępne są dwa przeciwciała monoklonalne wykorzystywane w tym celu, tj. paliwizumab (Synagis®) oraz nirsewimab (Beyfortus®) [56, 57]. Ich celem jest zapobieganie rozwojowi ciężkiej choroby poprzez podanie specyficznych przeciwciał działających przeciwko patogenowi – neutralizujących namnażanie wirusa w organizmie. Mechanizm działania przeciwciał podawanych w ramach immunizacji biernej różni się więc znacznie od szczepień, które wymuszają wytworzenie przeciwciał przez układ odpornościowy pacjenta (immunizacja czynna).

2.6.3. Opcje terapeutyczne

Obecnie brak jest specyficznego leczenia przyczynowego zakażeń RSV w populacji starszych dorosłych, a postępowanie terapeutyczne jest ograniczone do leczenia objawowego. U dzieci stosuje się rybawirynę doustną lub wziewną, trwają również badania nad zastosowaniem immunoglobulin dożylnych. W dotychczasowych badaniach klinicznych u osób dorosłych podejmowano próby leczenia zakażeń RSV terapeutykami stosowanymi u niemowląt i dzieci, jednak te opcje leczenia przyczynowego cechowały się ograniczonymi korzyściami u osób dorosłych i do chwili obecnej uznawane są za opcje terapeutyczne o nieudowodnionej skuteczności i nie są zarejestrowane w tym wskazaniu [58].

Stosowane leczenie objawowe zakażeń RSV jest takie samo jak w przypadku ARI wywoływanych przez inne patogeny i drobnoustroje. Rodzaj leczenia objawowego powinien być dostosowany do ciężkości stanu pacjenta i może obejmować leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe, a w bardziej zaawansowanych stanach – leki rozszerzające oskrzela (np. wziewne β_2 -mimetyki, leki przeciwocholinergiczne), dożylne podawanie płynów, tlenoterapię oraz wspomaganie oddychania. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u osób z chorobami współistniejącymi np. astmą czy POChP, stosuje się również kortykosteroidy ogólnoustrojowe [59, 60].

U pacjentów, u których podejrzewa się nadkażenie bakteryjne stosuje się antybiotykoterapię [59, 61]. Jak alarmują organizacje międzynarodowe oraz eksperci na całym świecie, dochodzi w tym względzie do wielu nieprawidłowości, a nadużywanie lub nieprawidłowe (np. zbyt krótkie) stosowanie antybiotykoterapii jest zjawiskiem powszechnym. W większości przypadków leczenie chorób układu oddechowego w dalszym ciągu prowadzi się empirycznie – w oparciu o ocenę objawów, nie różnicując patogenu odpowiedzialnego za chorobę. W związku z tym antybiotyki przepisywane są czasem również w przypadku ostrych, wirusowych infekcji układu oddechowego, pomimo braku zasadności. Nadużywanie antybiotykoterapii nie tylko niepotrzebnie naraża pacjenta na działania niepożądane związane z terapią, lecz prowadzi także do rozwoju antybiotykooporności – utraty przez bakterie wrażliwości na dany antybiotyk, co stanowi duże zagrożenie dla zdrowia publicznego [62–64].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku prowadzonego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron towarzystw naukowych odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej, które obejmują zalecenia dotyczące prewencji chorób wywołanych przez RSV w populacji starszych dorosłych oraz osób z chorobami współistniejącymi. Przeszukano bazy w celu odnalezienia wytycznych polskich, a także międzynarodowych i zagranicznych, opublikowanych w języku polskim lub angielskim w ciągu ostatnich 5 lat (Tabela 9).

Tabela 9.
Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie profilaktyki zakażeń RSV w populacji starszych dorosłych

Organizacja (skrót)	Region	Rok publikacji	Obszar	Ref.
Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR)	Polska	2023	Rekomendacje w zakresie szczepień przeciw RSV u osób dorosłych	[7]
Wytyczne konsultantów krajowych w zakresie astmy 2024	Polska	2024	Wytyczne dot. diagnostyki i leczenia astmy w POZ	[65]
Wytyczne konsultantów krajowych w zakresie POChP 2024	Polska	2024	Wytyczne dot. diagnostyki i leczenia POChP w POZ	[66]
Advisory Committee on Immunization Practices – US Centers for Disease Control and Prevention (ACIP-CDC)	USA	2024	Rekomendacje w zakresie szczepień przeciw RSV u osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat	[67]
US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	USA	2024	Wytyczne dotyczące szczepionki przeciwko wirusowi RSV dla osób starszych	[68, 69]
National Advisory Committee on Immunization (NACI)	Kanada	2024	Zapobieganie zakażeniom RSV u osób starszych	[70]
The NeumoExperts Prevention Group (NEPG)	Hiszpania	2024	Rekomendacje w zakresie szczepień przeciw RSV u osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat	[71]
Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)	Australia	2024	Zalecenia Australijskiego Podręcznika Szczepień na temat RSV	[72]

Wszystkie odnalezione dokumenty spójnie rekomendują używanie dopuszczonych do obrotu szczepionek w ramach profilaktyki zakażeń RSV u osób starszych (Tabela 10) [7, 65, 66, 68–73].

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR) **zaleca się szczepienia ochronne u wszystkich osób po 60. r.ż.** Autorzy wskazują jednocześnie, że szczególne korzyści ze szczepienia mogą odnieść pensjonariusze domów opieki, a także osoby ze współwystępowaniem chorób przewlekłych, w tym przede wszystkim stanów kardio-pulmonologicznych, czego potwierdzeniem są wytyczne konsultantów krajowych w zakresie astmy i POChP.

Podobne wnioski płyną z wytycznych towarzystw zagranicznych, w których wskazuje się, że szczepienia ochronne przeciwko RSV należy rozważyć u pacjentów w wieku ≥ 60 lat, w tym zwłaszcza u osób

obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia oraz osób w wieku ≥ 75 lat. Najczęściej wymienianymi czynnikami ryzyka są choroby płuc, choroby sercowo-naczyniowe, umiarkowane lub ciężkie upośledzenie odporności oraz cukrzyca, które zostały wymienione we wszystkich odnalezionych wytycznych. Dodatkowo, w części dokumentów jako czynniki ryzyka wymienia się choroby metaboliczne, otyłość, schorzenia neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe, zaburzenia nerek i wątroby, a także przebywanie w domu opieki lub innym ośrodku opieki przewlekłej (Tabela 11).

W zidentyfikowanych wytycznych nie wskazano preferowanego preparatu wśród opcji dostępnych na rynku.

Tabela 10.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego w zakażeniach RSV u starszych dorosłych

Towarzystwo (kraj, rok)	Najważniejsze zalecenia	Ref.
PTMR (Polska, 2023)	1. Szczepienie przeciw RSV zaleca się wszystkim osobom po 60. r.ż. Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu, hospitalizacji i rozwoju powikłań zakażenia RSV. 2. Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie osobom z grup ryzyka, które ukończyły 60 lat. Schorzenia współistniejące, szczególnie z obszaru kardio-pulmonologicznego, zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia wywołanego przez RSV, hospitalizacji i zgonu. 3. Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie pensjonariuszom domów opieki po 60. r.ż. 4. Przebyta infekcja RSV nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia przeciw RSV.	[7]
Wytyczne konsultantów krajowych w zakresie POChP (Polska, 2024)	Zaleca się stosowanie szczepień, w tym szczepienie przeciwko RSV dla pacjentów po 60 r.ż. z POChP za pomocą 1 dawki szczepionki monowalentnej z adiuwantem lub dwuwalentnej bez adiuwantu.	[66]
Wytyczne konsultantów krajowych w zakresie astmy (Polska, 2024)	Zaleca się stosowanie szczepień, w tym szczepienie przeciwko RSV dla pacjentów po 60 r.ż. z astmą za pomocą 1 dawki szczepionki monowalentnej z adiuwantem lub dwuwalentnej bez adiuwantu.	[65]
ACIP-CDC (USA, 2024) / CDC (USA, 2024)	ACIP zaleca przyjęcie pojedynczej dawki dowolnej zatwierdzonej przez FDA szczepionki przeciwko RSV dla wszystkich osób dorosłych w wieku ≥ 75 lat oraz dla osób w wieku 60-74 lat, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV. Czynniki ryzyka obejmują: • Przewlekłe choroby układu krążenia (np. niewydolność serca, choroba wieńcowa, wrodzona choroba serca), • Przewlekła choroba układu oddechowego (np. POChP, rozedma płuc, astma, śródmiąższowa choroba płuc lub mukowiscydoza), • Schyłkowa choroba nerek lub konieczność korzystania z hemodializy lub innej terapii nerkozastępczej, • Cukrzyca powikłana przewlekłą chorobą nerek, neuropatią, retinopatią lub innymi uszkodzeniami narządów końcowych lub wymagająca leczenia insuliną lub inhibitorem SGLT2, • Schorzenia neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe powodujące upośledzone oczyszczanie dróg oddechowych lub osłabienie mięśni oddechowych (np. dysfagia poudarowa, stwardnienie zanikowe boczne lub dystrofia mięśniowa), • Przewlekła choroba wątroby (np. marskość), • Przewlekłe schorzenia hematologiczne (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub talasemia), • Ciężka otyłość ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), • Umiarkowane lub ciężkie upośledzenie odporności, • Przebywanie w domu opieki, • Inne przewlekłe schorzenia lub czynniki ryzyka, które wg pracownika ochrony zdrowia mogą zwiększać ryzyko ciężkiej choroby z powodu wirusowego zakażenia układu oddechowego.	[67, 68]

Towarzystwo (kraj, rok)	Najważniejsze zalecenia	Ref.
AAFP (USA, 2024)	Dorośli ≥ 60 r.ż. (szczególnie z chorobami współistniejącymi, patrz wytyczne ACIP-CDC) są narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia RSV oraz wynikającej z niego ciężkiej choroby i śmierci, w związku z tym od 2023 r. ACIP-CDC rekomenduje osobom z tej grupy wiekowej przyjmowanie szczepionki przeciwko RSV, przy użyciu modelu wspólnego podejmowania decyzji. CDC zaleca szczepienia ochronne z zastosowaniem preparatów dopuszczonych do obrotu przez FDA (Arevxy lub Abrysvo).	[69]
NACI (Kanada, 2024)	Po gruntownym przeglądzie dowodów dla szczepionek przeciwko RSV u osób dorosłych powyżej 60. r.ż., NACI przedstawia następujące zalecenia dotyczące decyzji w zakresie zdrowia publicznego: • NACI zaleca programy szczepień przeciwko RSV dla osób dorosłych w wieku 75 lat i starszych, szczególnie dla tych, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV. (Silne zalecenie) • NACI zaleca programy szczepień przeciwko RSV dla osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, które są rezydentami domów opieki i innych placówek opieki przewlekłej. (Silne zalecenie) • Personelowi medycznemu doradzającemu pacjentom NACI zaleca, aby szczepionka przeciwko RSV mogła być rozważana jako indywidualna decyzja osób dorosłych w wieku od 60 do 74 lat. (Zalecenie opcjonalne) Klinicznie istotne przewlekłe schorzenia, w przypadku których szczepienie przeciwko RSV jest szczególnie ważne: • Choroby serca lub płuc (obejmuje POChP, astmę, mukowiscydozę i schorzenia wpływające na zdolność oczyszczania wydzielin z dróg oddechowych); • Cukrzyca i inne choroby metaboliczne; • Umiarkowany i ciężki niedobór odporności; • Przewlekła choroba nerek; • Przewlekła choroba wątroby; • Schorzenia neurologiczne lub neurodegeneracyjne (obejmuje schorzenia nerwowo-mięśniowe, nerwowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne, schorzenia neurodegeneracyjne i zaburzenia napadowe, ale wyklucza migreny i schorzenia psychiatryczne bez schorzeń neurologicznych); • Otyłość klasy 3 (zdefiniowana jako wskaźnik masy ciała 40 kg/m^2 i więcej).	[70]
NEPG (Hiszpania, 2024)	1. RSV jest znaczącą przyczyną patologii układu oddechowego u dorosłych, z potencjalnie niedoszacowanym obciążeniem i znaczącym wskaźnikiem śmiertelności. 2. Obecnie istnieją dwie zatwierdzone szczepionki dla dorosłych, Abrysvo® (Pfizer) i Arevxy® (GSK), które trudno porównywać ze względu na różnice w badaniach klinicznych, w tym definicji przypadków. Niemniej jednak w przypadku obu szczepionek wykazano skuteczność i bezpieczeństwo względem placebo. 3. Możliwość jednoczesnego podawania wszelkich dostępnych szczepionek RSV z innymi szczepionkami powinna być poważnie rozważana nawet w przypadku braku konkretnych badań. 4. Z perspektywy ochrony indywidualnej każda osoba w wieku 60 lat i starsza może skorzystać ze szczepienia. 5. Z perspektywy zdrowia publicznego określenie najbardziej efektywnego zalecenia wiekowego dla szczepienia przeciwko RSV w Hiszpanii będzie zależało od zastosowanych modeli/badań farmakoeconomicznych. Wydaje się jednak rozsądne i wskazane, aby uwzględnić je w kalendarzu szczepień dorosłych w wieku 60 lat i starszych w następujących grupach ryzyka: osoby przebywające w placówkach opiekuńczych, osoby z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, płuc lub nerek, osoby z cukrzycą, osoby z obniżoną odpornością oraz osoby z zaburzeniami neurologicznymi.	[71]
ATAGI (Australia, 2024)	Częstość hospitalizacji z powodu RSV wzrasta wraz z wiekiem, a osoby w wieku ≥ 75 lat prawdopodobnie odnoszą największe korzyści ze szczepienia, dlatego rekomenduje się podanie pojedynczej dawki szczepionki wszystkim dorosłym w tej grupie wiekowej. Dorośli w wieku 60-74 lat bez czynników ryzyka mogą rozważyć szczepienie na RSV. Osoby z tej grupy wiekowej mają mniejsze ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wywołanej wirusem RSV, więc mogą osiągnąć mniejsze korzyści niż osoby w wieku ≥ 75 lat. Zaleca się szczepienie przeciwko RSV dorosłych w wieku ≥ 60 lat z chorobami współistniejącymi, takimi jak: choroby serca, przewlekłe choroby układu oddechowego, schorzenia upośledzające odporność, przewlekłe zaburzenia metaboliczne, przewlekłe choroby nerek i wątroby, przewlekłe schorzenia neurologiczne oraz dorośli z otyłością. Szczepionkę RSV można podawać o każdej porze roku, ale jeśli to możliwe, należy ją podać przed rozpoczęciem sezonu RSV. Dorosłym, którzy wcześniej przeszli zakażenie RSV, zaleca się otrzymanie szczepionki RSV po wyzdrowieniu. Można zastosować szczepionkę Abrysvo lub Arevxy – bez wskazania preferowanego preparatu. Ochrona trwa co najmniej 2 lata, a potrzeba kolejnych dawek nie została ustalona.	[72]

AAFP (ang. *The American Academy of Family Physicians*), ATAGI (ang. *Australian Technical Advisory Group on Immunisation*), ACIP-CDC (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices – US Centers for Disease Control and Prevention*), PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, NACI (ang. *National Advisory Committee on Immunization*), NEPG (ang. *The NeumoExperts Prevention Group*).

Tabela 11.
Podsumowanie czynników ryzyka wymienionych w wytycznych praktyki klinicznej

Grupa czynników ryzyka	PTMR [7]	ACIP-CDC [67] / CDC [68]	NACI [70]	NEPG [71]	ATAGI [72]
Choroby płuc	+ (POChP, astma)	+ (POChP, rozedma płuc, astma, śródmiąższowa choroba płuc, mukowiscydoza)	+ (POChP, astma, mukowiscydoza, schorzenia wpływające na zdolność oczyszczania wydzieliny z dróg oddechowych)	+ (POChP, astma)	+ (choroba ropna płuc, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, POChP, rozedma płuc, ciężka astma)
Choroby sercowo-naczyniowe	+ (niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu serca)	+ (zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa, wrodzona choroba serca)	+	+ (przewlekłe choroby sercowo-naczyniowe)	+ (wrodzona wada serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba tętnic wieńcowych)
Upośledzenie odporności	+ (po przeszczepie szpiku kostnego lub narządów)	+ (po przeszczepie szpiku kostnego lub narządów, terapia przeciwnowotworowa i immunosupresyjna, inne)	+ (umiarkowany i ciężki niedobór odporności)	+ (osoby po przeszczepie narządów mięszkowych, HIV)	+ (HIV, nowotwór złośliwy, upośledzenie odporności, asplenia lub dysfunkcja śledziony, stan po przeszczepach, terapia CAR-T)
Cukrzyca	+	+ (cukrzyca powikłana, wymagająca leczenia insuliną lub SGLT2)	+	+	+
Choroby metaboliczne	-	-	+	-	+
Otyłość	-	+ (BMI ≥ 40 kg/m ²)	+ (BMI ≥ 40 kg/m ²)	-	+ (BMI ≥ 35 kg/m ²)
Schorzenia neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe	-	+	+ (zab. nerwowo-mięśniowe, nerwowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne, schorzenia neurorozwojowe i zaburzenia napadowe)	+ (upośledzenie neurologiczne)	+ (dziedziczne i zwyrodnieniowe choroby OUN, zab. padaczkowe, urazy rdzenia kręgowego, zab. nerwowo-mięśniowe, inne)
Zaburzenia nerek	+ (przewlekła choroba nerek)	+ (schyłkowa choroba nerek, terapia nerkozastępcza)	+ (przewlekła choroba nerek)	+ (przewlekła choroba nerek)	+ (przewlekła niewydolność nerek – eGFR < 30 ml/min (stadium 4 lub 5))

Grupa czynników ryzyka	PTMR [7]	ACIP-CDC [67] / CDC [68]	NACI [70]	NEPG [71]	ATAGI [72]
Zaburzenia wątroby	-	+ (przewlekła choroba wątroby, marskość wątroby)	+ (przewlekła choroba wątroby)	+ (przewlekła choroba wątroby)	+ (marskość wątroby i inne zaawansowane choroby wątroby)
Zaburzenia hematologiczne	+ (nowotwory hematologiczne)	+ (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemia)	-	-	-
Kruchość	-	+	-	-	-
Przebywanie w domu opieki	+	+	-	+	-

„+” – czynnik wymieniony w wytycznych jako czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu i/lub powikłań zakażenia RSV u dorosłych. W nawiasie podano choroby i stany wymienione w wytycznych.

„-” – nie wymieniono w wytycznych jako czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu i/lub powikłań zakażenia RSV u dorosłych.

W zestawieniu nie uwzględniono wytycznych AAFP, które stanowiły podsumowanie rekomendacji ACIP-CDC, a także Wytycznych Konsultantów Krajowych w zakresie POChP i Astmy, w których nie wymieniono dodatkowych czynników ryzyka.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Na dzień złożenia wniosku, żadna metoda prewencji ani leczenia przyczynowego zakażeń RSV nie była refundowana w populacji osób dorosłych [74]. Z dniem 1 kwietnia 2025 r. refundacją objęta została szczepionka przeciwko RSV – Abrysvo® w profilaktyce zakażeń RSV u niemowląt poprzez zaszczepienie matki w okresie ciąży, a także profilaktyce zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych (Tabela 12) [75].

Tabela 12.
Warunki refundacji produktu leczniczego Abrysvo® [75]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Szczepionka przeciw RSV (biwalentna, rekombinowana)	Abrysvo, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	272.0, Szczepionki przeciw RSV	685,00	739,80	817,72	817,72	50%

Do niedawna jedyną refundowaną formą zapobiegania chorobom wywoływanym przez RSV w Polsce była immunoprofilaktyka bierna przeciwciałem monoklonalnym – paliwizumabem – w ramach Programu Lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”. Finansowanie ograniczone jest jednak jedynie do określonych grup niemowląt i dzieci, które:

- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły pierwszego roku życia i urodziły się w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni,
- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły drugiego roku życia – pacjenci z dysplazją oskrzelowo-płucną,
- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły drugiego roku życia – pacjenci z hemodynamicznie istotną wadą serca z: jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się $<90\%$,
- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium: wiek ciążowy 29 - 32 tygodni lub wiek ciążowy ≤ 35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa równa lub poniżej 1500 g.

5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych szczepionki Arexvy® w prewencji RSV u pacjentów dorosłych w wieku 60 lat lub starszych.

W tym celu przeszukano strony internetowe następujących agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) – Wielka Brytania;
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) – Szkocja;
- CDA (*Canada's Drug Agency*) – Kanada;
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – Australia;
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) – Francja;
- IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) – Niemcy.

Zidentyfikowano 3 rekomendacje dotyczące finansowania szczepień ochronnych przeciwko RSV w populacji starszych dorosłych [76–78]. Pozostałe agencje na ten moment nie wydały stanowisk w tej sprawie (Tabela 13).

Prezes AOTMiT 13.11.2024 r. wydał pozytywną rekomendację objęcia refundacją szczepionki Abrysvo® we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w nowej grupie limitowej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego RSS poprzez obniżenie zaproponowanej ceny zbytu netto do poziomu zapewniającego efektywność kosztową oraz wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami podstawowego scenariusza analizy wpływu na budżet. Jak wskazano w uzasadnieniu, szczepienia ochronne przeciwko RSV w populacji w wieku 60 lat i starszych są rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej, a wnioskowana technologia charakteryzuje się skutecznością, udowodnioną w badaniu klinicznym III fazy. Jednocześnie podkreślono, że dostępne wyniki obejmowały jedynie pierwszy i drugi sezon epidemiczny, przy czym dane skuteczności w drugim sezonie pochodziły z abstraktu Walsh 2024 oraz z informacji przekazanych przez wnioskodawcę. Wydając rekomendację wzięto pod uwagę niezaspokojoną potrzebę zdrowotną i wytyczne kliniczne w zakresie ocenianego problemu decyzyjnego, a także brak efektywności kosztowej i niepewność oszacowań populacji docelowej oraz niepewność w zakresie konieczności ponownego szczepienia.

Francuska agencja HAS pozytywnie zaopiniowała sezonowe szczepienie osób w wieku ≥ 75 lat przeciwko RSV w celu zmniejszenia liczby ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. HAS zaleca także szczepienie osób w wieku ≥ 65 lat z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w szczególności POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca). HAS

zaleca stosowanie jednej z dostępnych na rynku szczepionek – Arexvy® lub Abrysvo® [76], wskazując równocześnie, że szczepionkę Arexvy® można podawać jednocześnie z inaktywowanymi szczepionkami przeciw grypie sezonowej (standardowa dawka bez adiuwantu, wysoka dawka bez adiuwantu lub standardowa dawka z adiuwantem), a szczepionkę Abrysvo® z sezonową szczepionką przeciw grypie (szczepionka czterowalentna, antygen powierzchniowy, inaktywowana, z adiuwantem). HAS zaopiniowało, że nie ma jeszcze wystarczających dowodów, aby potwierdzić zasadność rewakynacji szczepionkami Arexvy® i Abrysvo® w kolejnych sezonach epidemicznych i zalecenie to wymaga ponownej oceny w świetle nowych danych z trwających badań klinicznych.

Z kolej australijska agencja PBAC nie rekomenduje refundowania szczepionki Arexvy® w populacji starszych dorosłych. Mimo, że wykazano jej efektywność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa względem placebo, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) dla technologii we wnioskowanych populacjach, tj. wśród osób ≥ 60 r.ż. lub ≥ 75 r.ż., osiągnął nieakceptowalnie wysoką wartość oraz charakteryzował się wysoką niepewnością. Jednocześnie wskazano, że opłacalność szczepionki dla populacji w wieku 60-74 lat z chorobami współistniejącymi, stanowiącymi czynniki ryzyka RSV oraz w grupie rdzennych mieszkańców Australii nie została uwzględniona w zgłoszeniu [77].

Jednocześnie, PBAC rekomenduje finansowanie szczepionki Abrysvo® ze środków publicznych w celu zapobiegania chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirus RSV u osób dorosłych w wieku 75 lat i starszych oraz Aborygenów i mieszkańców Cieśniny Torresa w wieku od 60 do 74 lat. Autorzy wskazali, że szczepionka cechuje się dobrą skutecznością oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zaznaczając przy tym, że kwestia trwałości ochrony pozostaje niepewna. Oceniano również zasadność finansowania szczepionki w populacji osób dorosłych w wieku 60-74 lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby RSV. Dla tej grupy wydano negatywną opinię, argumentując, że w analizie ekonomicznej nie przedstawiono wiarygodnych szacunków efektywności kosztowej – prawdopodobnie zawyżono zarówno ryzyko wyjściowe, jak i potencjalne korzyści zdrowotne, a całkowite skutki finansowe pozostały niejasne. PBAC zalecił złożenie nowego wniosku refundacyjnego dla tej populacji [79].

Brytyjska agencja NICE nie opublikowała rekomendacji w sprawie stosowania szczepionek przeciwko RSV w populacji osób starszych. Zidentyfikowano jednak dokument Komitetu Szczepień i Immunizacji JCVI (ang. *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) – niezależnej komisji wydającej rekomendacje dla Ministra Zdrowia, w którym zalecono stworzenie programu szczepień przeciwko RSV u niemowląt i osób starszych. JCVI wskazało, że program dla dorosłych powinien obejmować pacjentów w wieku ≥ 75 lat [80]. W stanowisku podkreślono, że RSV stanowi istotne obciążenie zdrowotne w populacji Wielkiej Brytanii, a niezaspokojone potrzeby zdrowia publicznego w tym zakresie wywierają znaczący wpływ na funkcjonowanie NHS w okresie zimowym. Wskazano jednocześnie, że program szczepień przeciwko RSV dla osób dorosłych w wieku ≥ 75 lat mógłby być opłacalny kosztowo. JCVI nie wskazał preferowanego preparatu spośród ocenianych szczepionek.

Zidentyfikowano dodatkowo przegląd technologii medycznych (ang. *Health Technology Review*) przygotowany dla szczepionek Arexvy® oraz Abrysvo® przez kanadyjską agencję CDA [81]. Autorzy wskazują, że we wszystkich zidentyfikowanych analizach szczepienia ochronne są potencjalnie kosztowo efektywne w porównaniu do braku szczepień. Jednocześnie podkreślono, że efektywność kosztowa zależy od kosztu szczepionki, skuteczności, efektu wymywania, wskaźników oraz kosztów hospitalizacji, a także progu opłacalności, wobec czego konieczne jest przeprowadzenie własnej analizy ekonomicznej z uwzględnieniem warunków kanadyjskich.

Tabela 13.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania szczepień ochronnych u starszych dorosłych

Szczepionka	AOTMiT	CDA	HAS	NICE	PBAC	SMC	IQWiG
Arexvy® (GSK)	BR	BR	Pozytywna [76]	BR	Negatywna [77]	BR	BR
Abrysvo® (Pfizer)	Warunkowa [78] ^a	BR	Pozytywna [76]	BR	Pozytywna [79] ^a	BR	BR

Rekomendacja pozytywna / pozytywna warunkowa; negatywna; BR – brak rekomendacji; a) opublikowano po dacie złożenia wniosku.

6. Aktualna praktyka kliniczna

Dane na temat praktyki klinicznej w Polsce w związku z zakażeniami RSV w populacji starszych dorosłych są bardzo ograniczone. W związku z aktualnym brakiem refundacji szczepień ochronnych w Polsce przyjąć można, że odsetek pacjentów w populacji wnioskowanej, którzy zostali zaszczepieni przeciwko RSV z zastosowaniem szczepionki zakupionej ze środków własnych jest bardzo niski, prawdopodobnie bliski zeru.

Brak jest także pełnych danych o realizacji świadczeń w związku z zakażeniami RSV w populacji starszych dorosłych.

Zgodnie z danymi Ministra Zdrowia raportowanymi w Bazach Analiz Systemowych i Wdrożeniowych (BASiW) w 2022 r. leczeniu szpitalnemu w związku z chorobami z grupy: *Grypa i zapalenie płuc* poddanych było 52 112 osób dorosłych, w tym 35 506 pacjentów wieku ≥ 65 lat. Sposób raportowania uniemożliwia jednak określenie czynnika etiologicznego.

Podobnie, publikowane są dane na temat realizacji świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jednak ze względu na sposób raportowania, możliwa jest jedynie analiza w szerszej grupie wskazań, wykraczającej poza zakażenia o etiologii RSV. Dane dotyczące liczby porad w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat ze wskazań, wśród których zawierają się również zakażenia RSV, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14)[82].

Tabela 14.
Liczba porad w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat [82]

Wskazanie ICD-10	Liczba porad
B97: Patogeny wirusowe jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach	294
J12: Wirusowe zapalenie płuc niesklasyfikowane gdzie indziej	5672
J20: Ostre zapalenie oskrzeli	1660
J21: Ostre zapalenie oskrzelików	42

Od niedawna (od 2023 r.) zgłoszenia na temat zakażeń RSV oraz związanych z nimi hospitalizacji odbiera oraz publikuje NIZP-PZH. W 2023 r. w Polsce zareportowano ok. 4 tys. hospitalizacji z powodu RSV, z czego ponad połowa dotyczyła dzieci do 2. r.ż. (patrz Tabela 7 w rozdz. 2.5.2). Nie opublikowano jednak danych, które pozwoliłyby na analizę liczby hospitalizacji w podgrupie starszych dorosłych [43].

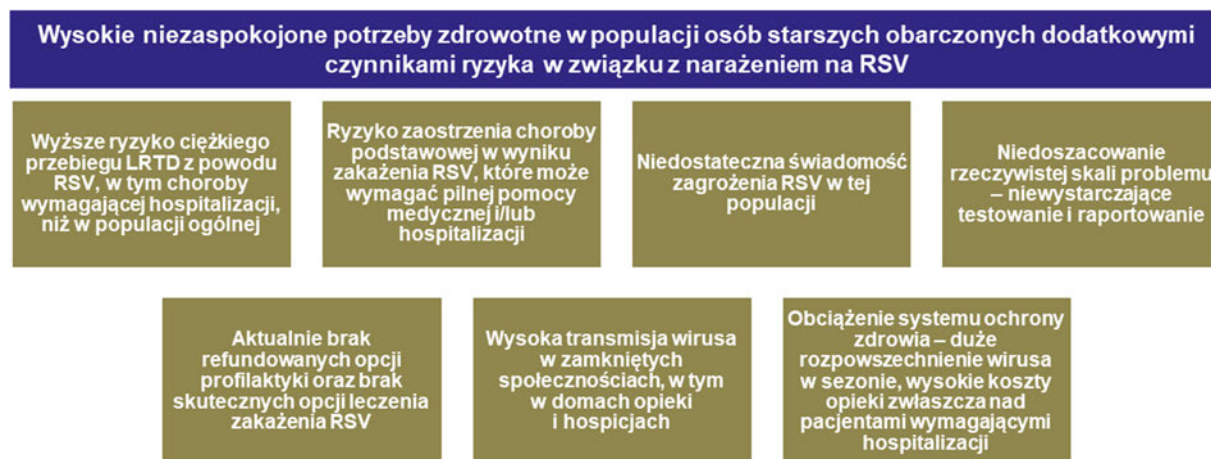
Zarówno dane raportowane przez Ministerstwo Zdrowia, jak i NIZP-PZH, są najprawdopodobniej niedoszacowane, zwłaszcza u pacjentów dorosłych, ze względu na zbyt rzadkie wykonywanie testów w kierunku etiologii choroby układu oddechowego u osób starszych oraz prawdopodobne częste

stosowanie kodów innych niż specyficzne dla RSV, zwłaszcza w przypadku powikłań i wywołanych wirusem zaostrzeń chorób podstawowych.

7. Niezaspokojone potrzeby zdrowotne w populacji docelowej

Rysunek 2.

Podsumowanie niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów z populacji docelowej analiz HTA



Zakażenie powszechnie występującym RSV manifestuje się najczęściej chorobami układu oddechowego. W populacji młodych, zdrowych osób zazwyczaj infekcja nie stanowi zagrożenia, gdyż zakażenia przebiegają łagodnie i ustępują samoistnie bez konieczności wizyty u lekarza [10]. Inaczej jest jednak w przypadku małych dzieci (do 5. r.ż.), starszych dorosłych (≥ 60 lat) oraz osób przewlekle chorych, w przypadku których częściej niż u młodych, zdrowych dorosłych dochodzi do rozwoju ciężkiej postaci choroby [16–18]. Wydaje się, że świadomość tego problemu zdrowotnego w kontekście niemowląt i małych dzieci jest stosunkowo wysoka – w sezonie RSV jest on nagłaśniany, powszechnie wykonuje się testy przeciwko RSV, dostępne są opcje immunoprofilaktyki biernej. Jednak w przypadku pacjentów starszych, zwłaszcza obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, sytuacja nadal wymaga poprawy, gdyż wirus ten stanowi bardzo duże obciążenie dla zdrowia populacji oraz dla systemów ochrony zdrowia [74, 83].

Zakażenia RSV występują w grupie starszych dorosłych porównywalnie często jak w populacji osób młodszych, jednak ich przebieg jest zazwyczaj cięższy [37]. U osób starszych częściej raportuje się rozwój LRTD, w tym zapalenia płuc, częściej konieczna jest porada lekarska lub hospitalizacja. W populacji tej częściej także dochodzi do rozwoju niewydolności oddechowej, wobec czego konieczne może być przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii i/lub zastosowanie wspomaganie oddychania np. metodą mechanicznej wentylacji [18, 42]. Dodatkowo, wśród osób dorosłych to właśnie w najstarszej podgrupie obciążenie chorobą wyrażone utraconymi latami zdrowego życia (DALY) w związku z RSV jest najwyższe, podobnie jak śmiertelność z tej przyczyny [17]. Wirus RS stanowi więc

duże zagrożenie dla zdrowia populacji starszych dorosłych, a opieka nad chorymi osobami z tej grupy generuje duże koszty dla płatnika, zwłaszcza biorąc pod uwagę rozpowszechnienie wirusa i stosunkowo dużą roczną liczbę zakażeń.

Poza wiekiem, istotnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu chorób wywołanych przez RSV z jednej strony są zaburzenia odporności wynikające z choroby lub przyjmowanych leków, a z drugiej także inne choroby przewlekłe, w tym przede wszystkim POChP, astma, choroby serca, wątroby, nerek, cukrzyca, czy stan po udarze [16, 18–22]. Należy mieć na uwadze, że częstość występowania stanów chorobowych o charakterze przewlekłym zwiększa się wraz z wiekiem, dlatego więc większość osób starszych jest obciążona przynajmniej 1 chorobą przewlekłą zwiększającą dodatkowo ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV, a nierzadko u pacjentów występuje więcej niż 1 schorzenie tego typu. Wyniki badania PolSenior2, zrealizowanego na reprezentatywnej próbie mieszkańców Polski ≥ 60 r.ż., wskazują, że wielochorobowość zdefiniowana jako równoczesne występowanie dwóch lub więcej schorzeń występuje u zdecydowanej większości osób w tej grupie wiekowej (od 78,6% w grupie 65-69 lat do 91% w grupie 85-89 lat) [84].

Ciężki przebieg zakażenia RSV to istotny, ale nie jedyny problem, dotyczący pacjentów starszych z chorobami przewlekłymi. Zakażenie RSV może prowadzić do zaostrzenia choroby podstawowej, zwłaszcza niewydolności serca czy chorób płuc, co także może mieć bardzo poważne konsekwencje, np. konieczność hospitalizacji lub przyjęcia na oddział ratunkowy [85–87]. Tego typu przypadki często nie są uwzględniane w statystykach, gdyż pacjentów nie testuje się w kierunku RSV, a nawet jeśli test został wykonany, to nierzadko dla celów statystycznych i rozliczeniowych nie raportuje się hospitalizacji związanej z wirusem, a jedynie hospitalizację związaną z chorobą podstawową, co prowadzi do niedoszacowania rzeczywistej skali problemu.

Zagrożenie związane z RSV potęguje się w zamkniętych społecznościach, takich jak domy opieki czy hospicja, gdzie ryzyko transmisji wirusa między osobami jest wysokie. Wirus przyniesiony przez personel medyczny lub odwiedzających może szybko rozprzestrzenić się wśród pensjonariuszy, z których wielu obciążonych jest dodatkowymi chorobami przewlekłymi i ma ogólnie zły stan zdrowia. W efekcie ryzyko ciężkiego przebiegu LRTD lub zaostrzenia choroby podstawowej jest bardzo duże [18, 18, 37]. W związku z tym zapewnienie możliwie najlepszej ochrony w takich placówkach i wdrażanie odpowiednich działań prewencyjnych, zwłaszcza w czasie sezonu RSV jest szczególnie istotne.

Wirus RS stanowi bardzo duże zagrożenie dla zdrowia osób starszych obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, a opieka nad nimi w przypadku zakażenia generuje duże koszty dla płatnika. Świadomość skali problemu nie jest jednak wystarczająco duża, co wynika między innymi z niedoszacowania zapadalności, a także liczby udzielanych świadczeń i hospitalizacji w związku z zakażeniem. W 2023 r. nałożono obowiązek zgłaszania przypadków RSV do NIZP-PZH, problemem pozostaje jednak niewystarczające testowanie pacjentów i wynikające z tego nieprawidłowe raportowanie przyczyny udzielania świadczenia. W populacji pacjentów starszych dodatkową barierą pozostaje ograniczona wiarygodność wyników uzyskiwanych z wymazu, co dodatkowo może wpływać na niedoszacowanie problemu [13, 41, 83].

Niedawne wprowadzenie szczepionki Abrysvo® do refundacji istotnie poprawiło sytuację w zakresie profilaktyki zakażeń RSV w populacji osób starszych, które zyskały dostęp do rekomendowanego i finansowanego ze środków publicznych rozwiązania. Mimo tego, możliwości wyboru nadal pozostają bardzo ograniczone, co stanowi istotne wyzwanie w kontekście zróżnicowanych potrzeb klinicznych tej grupy. Warto zatem rozważyć objęcie refundacją także innych opcji dostępnych na rynku, takich jak Arexvy®, która dzięki obecności adiuwanta charakteryzuje się odmiennym profilem immunologicznym i może być preferowana u określonych grup pacjentów, np. osób z obniżoną odpornością lub wielochorobowością. W obliczu wciąż niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych i dużego zagrożenia, jakie RSV stanowi dla osób starszych, kluczowe jest nie tylko utrzymanie dostępu do profilaktyki, ale również zapewnienie realnego wyboru – tak, aby możliwe było dopasowanie preparatu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

8. Definiowanie problemu decyzyjnego

8.1. Populacja

Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi.

UZASADNIENIE

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Arexvy®, a także populacją badania rejestracyjnego AReSVi-006.

8.2. Interwencja

Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

UZASADNIENIE

Interwencja zgodna z ChPL produktu leczniczego Arexvy® [45]

8.3. Komparatory

- Brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiejkolwiek interwencji lub podanie placebo (PLC), lub
- Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

UZASADNIENIE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być technologia stanowiąca aktualną praktykę w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana [88].

Na dzień składania wniosku w Polsce w populacji wnioskowanej nie było refundowanych ani powszechnie stosowanych opcji zapobiegania zakażeniom RSV i związanym z nimi chorobom układu

oddechowego w populacji osób dorosłych, dlatego podstawowym komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV (z podaniem placebo lub bez).

Dodatkowo, jako komparator uzupełniający uwzględniono produkt leczniczy Abrysvo®, który – podobnie jak szczepionka Arexvy® – posiada rejestrację we wskazaniu obejmującym profilaktykę zakażeń RSV u osób w wieku 60 lat i starszych. W momencie składania wniosku Abrysvo® nie był jeszcze objęty finansowaniem ze środków publicznych, jednak oba preparaty wykazują zbliżony mechanizm działania i obejmują analogiczny zakres wskazań rejestracyjnych, co uzasadniało traktowanie ich jako alternatyw terapeutycznych. Podejście to okazało się zasadne w świetle niedawnej decyzji refundacyjnej, w wyniku której Abrysvo® zostało objęte finansowaniem w populacji objętej wnioskiem.

8.4. Punkty końcowe

Oceniane w analizie klinicznej punkty końcowe:

- Analiza skuteczności:
 - Choroba dolnych dróg oddechowych (LRTD, ang. *Lower Respiratory Tract Disease*) o etiologii RSV,
 - Ciężka LRTD o etiologii RSV,
 - LRTD o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji,
 - Ostra infekcja oddechowa (ARI, ang. *Acute respiratory infection*) o etiologii RSV,
 - ARI o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji,
 - Czas trwania epizodu LRTD/ARI,
 - Zgon związany z RSV.
- Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcome*):
 - Nasilenie objawów wg FLU-PRO (ang. The inFLUenza Patient-Reported Outcome),
 - Jakość życia wg skali SF-12 (ang. 12-Item Short Form Survey) / EQ-5D (ang. The 5-level EQ-5D version),
- Analiza bezpieczeństwa:
 - Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*), AE 3. stopnia, AE związane z interwencją,
 - Poważne zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*), SAE związane z interwencją, SAE prowadzące do zgonu,
 - AE/SAE szczegółowe raportowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów,
 - AE szczególnego zainteresowania: choroby o możliwym podłożu immunologicznym (pIMD, ang. *potential immune-mediated disease*), w tym zespół Guillaina-Barrégo.

UZASADNIENIE

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [88], ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych

klinicznie punktów końcowych odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*),
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) [88].

W niniejszej analizie uwzględnione zostaną wszystkie kategorie punktów końcowych wskazanych przez AOTMiT. Uwzględnione punkty końcowe były oceniane w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej technologii, tj. w badaniu AReSVi-006 [89]. W badaniu oceniano punkty końcowe odzwierciedlające medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego o zasadniczym znaczeniu dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

8.5. Metodyka

Metodyka badań uwzględnianych w analizie klinicznej:

- badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji względem komparatora,
- badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD, ang. *real-world data*) oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem komparatora,
- przeglądy systematyczne, w których uwzględniono ocenianą interwencję.

UZASADNIENIE

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania pierwotne, w tym doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej, a także przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną i rzeczywistą oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego Arexvy® w porównaniu do komparatora (brak szczepienia ochronnego z lub bez placebo / produkt leczniczy Abrysvo®).

9. Charakterystyka interwencji i komparatorów

9.1. RSVPreF3 OA (Arexvy®)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe, kod ATC: J07BX05 [45].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Poprzez połączenie swoistego dla RSV antygenu - białka F w konformacji przedfuzyjnej z systemem adiuwantowym (AS01E), szczepionka Arexvy® została zaprojektowana tak, aby wzmacniać swoistą dla antygenu komórkową odpowiedź immunologiczną i odpowiedź przeciwciał neutralizujących u osób z istniejącą wcześniej odpornością na RSV. Adiuwant AS01E ułatwia rekrutację i aktywację komórek prezentujących antygen, które przenoszą antygeny pochodzące ze szczepionki do węzła chłonnego, co z kolei prowadzi do wytwarzania komórek T CD4+ swoistych dla RSVPreF3 [45].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek (antygen) i zawiesina (adiuwant) do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań [45].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szczepionka Arexvy® jest wskazana do czynnego uodparniania osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez RSV [45].

Szczepionkę tę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami [45].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Szczepionka Arexvy® jest podawana jako jedna dawka 0,5 ml. Nie ustalono konieczności podawania kolejnej dawki szczepionki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Arexvy® u dzieci.

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego [45].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przed podaniem szczepionki

Zawsze należy zapewnić możliwość odpowiedniego leczenia i nadzoru na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. Zaleca się dokładną obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut po podaniu szczepionki.

Podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ostrymi objawami ciężkiej choroby przebiegającej z gorączką. Występowanie łagodnego zakażenia, na przykład przeziębienia, nie powinno być powodem odroczenia szczepienia.

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych.

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić w związku z samym procesem szczepienia. Ważne jest, aby zastosować środki ostrożności w celu uniknięcia obrażeń spowodowanych omdleniem.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionki nie wolno podawać donaczyniowo ani śródskórnio. Brak danych dotyczących podawania szczepionki Arexvy® podskórnio.

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionka Arexvy® powinna być ostrożnie stosowana u osób z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, ponieważ po domięśniowym podaniu szczepionki może u nich wystąpić krwawienie.

Produkty lecznicze immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym i niedobór odporności Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki Arexvy® u osób z obniżoną odpornością. Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne lub pacjenci z niedoborem odporności mogą wykazywać osłabioną odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Arexvy®.

Substancje pomocnicze

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Stosowanie z innymi szczepionkami

Szczepionka Arexvy® może być podawana jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej (czterowalentną, w standardowej dawce, bez adiuwantu, inaktywowaną). W randomizowanym badaniu z udziałem dorosłych pacjentów w wieku 60 lat i starszych spełnione zostały kryteria co najmniej równoważności odpowiedzi immunologicznej uzyskanej w grupie otrzymującej szczepionki jednocześnie i w grupie, w której szczepionki podawano oddzielnie. Niemniej jednak, wartości liczbowe mian przeciwciał neutralizujących RSV A i B oraz mian przeciwciał hamujących hemaglutynację wywołwaną przez wirusa grypy typu A i B były niższe w przypadku jednoczesnego podawania szczepionki Arexvy® ze szczepionką przeciw grypie sezonowej w porównaniu do oddzielnego podawania szczepionek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Arexvy® ze szczepionkami przeciw grypie sezonowej w zwiększonej dawce lub z adiuwantem.

Jeśli szczepionka Arexvy® jest podawana jednocześnie z innymi szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu, szczepionki należy podać w różne miejsca wstrzyknięcia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Arexvy® z innymi szczepionkami.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciaża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Arexvy® u kobiet w okresie ciąży. Po podaniu badanej szczepionki zawierającej RSVPreF3 bez adiuwantu 3557 kobietom w okresie ciąży biorącym udział w jednym badaniu klinicznym zaobserwowano wzrost liczby przedwczesnych porodów w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Obecnie nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat istnienia związku przyczynowego między podaniem RSVPreF3 bez adiuwantu a przedwczesnym porodem.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach dotyczących stosowania badanej szczepionki zawierającej RSVPreF3 bez adiuwantu oraz stosowania szczepionki Arexvy® nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję. Szczepionka Arexvy® nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania szczepionki Arexvy® do mleka ludzkiego lub zwierzęcego. Szczepionka Arexvy® nie jest zalecana do stosowania u kobiet karmiących piersią/w okresie laktacji.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu szczepionki Arexvy® na płodność u ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach dotyczące stosowania badanej szczepionki zawierającej RSVPreF3 bez adiuwantu oraz stosowania szczepionki Arexvy® nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją narządów i organów MedDRA i częstością występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$),
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 15.
Zdarzenia niepożądane szczepionki Arexvy®

Klasyfikacja narządów i układów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych)
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (takie jak wysypka)

Klasyfikacja narządów i układów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Mdłości, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie
	Często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze
	Niezbyt często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia Ból, złe samopoczucie

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgia

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

06.06.2023

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Arexvy® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

9.2. RSVPreF (Abrysvo®)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe; kod ATC: J07BX05 [46].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Szczepionka Abrysvo® zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B. Białko F w konformacji przedfuzyjnej jest głównym celem przeciwciał neutralizujących, które blokują zakażenie RSV. Po podaniu domięśniowym antygeny F w konformacji przedfuzyjnej wywołują odpowiedź immunologiczną, która chroni przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV [46].

U niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką Abrysvo® między 24 a 36 tygodniem ciąży, ochrona przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV wynika z przełożyskowego transportu przeciwciał neutralizujących RSV. Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze są chronione przez czynne uodpornienie [46].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. W opakowaniu 1/5/10 fiolek z proszkiem, 1/5/10 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem i 1/5/10 adapterów fiolki [46].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szczepionka Abrysvo® jest wskazana do:

- biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.
- czynnego uodporniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV [46].

Szczepionkę tę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami [46].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Kobiety w ciąży

Należy podać jedną dawkę 0,5 ml między 24 a 36 tygodniem ciąży [46].

Osoby w wieku 60 lat i starsze

Należy podać jedną dawkę 0,5 ml [46].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Abrysvo® u dzieci (w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat). Dostępne są ograniczone dane dotyczące nastolatków w ciąży i ich niemowląt [46].

Sposób podawania

Szczepionka Abrysvo® jest przeznaczona do wstrzyknięć domięśniowych, w okolice mięśnia naramiennego [46].

Szczepionki tej nie należy mieszać z innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi [46].

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem umieszczona jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego [46].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego [46].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość i anafilaksja

Należy zawsze zapewnić możliwość odpowiedniego leczenia i nadzoru w razie reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Reakcje związane z lękiem

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem mogą wystąpić u pacjentów w związku ze szczepieniem jako reakcja psychogenna na wkłucie igły. Istotne jest, aby wdrożyć procedury pozwalające uniknąć obrażeń ciała spowodowanych omdleniem.

Choroba współistniejąca

Szczepienie należy odroczyć u osób, u których występuje ostra choroba przebiegająca z gorączką. Niewielkie zakażenie, na przykład przeziębienie, nie powinno jednak być powodem odroczenia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Szczepionkę Abrysvo® należy podawać ostrożnie osobom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, gdyż po podaniu domięśniowym u tych osób może wystąpić krwawienie lub zasinienia.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Skuteczność stosowania szczepionki Abrysvo® może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Kobiety w ciąży poniżej 24 tygodnia ciąży

Nie badano stosowania szczepionki Abrysvo® u ciężarnych kobiet poniżej 24 tygodnia ciąży. Ponieważ ochrona niemowlęcia przed zakażeniem RSV zależy od przenikania przeciwciał matczynych przez łożysko, szczepionkę Abrysvo® należy podawać między 24 a 36 tygodniem ciąży.

Ograniczenia skuteczności szczepionki

Podobnie jak w przypadku każdej szczepionki, po zaszczepieniu może nie wystąpić ochronna odpowiedź immunologiczna.

Substancja pomocnicza

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Szczepionkę Abrysvo® można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciwko grypie sezonowej (szczepionka QIV, ang. *quadrivalent influenza vaccine*, inaktywowana, z adiuwantem). W randomizowanym badaniu z udziałem osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych, zostały spełnione kryteria co najmniej równoważności (ang. *non-inferiority*) odpowiedzi immunologicznych w grupie otrzymującej dwie szczepionki jednocześnie oraz w grupie otrzymującej je oddzielnie. Przy jednoczesnym podawaniu szczepionek Abrysvo® i szczepionki przeciw grypie sezonowej inaktywowanej, z adiuwantem zaobserwowano jednak liczbowo niższe miana przeciwciał neutralizujących RSV A i B oraz liczbowo niższe miana przeciwciał hamujących hemaglutynację wirusa grypy typu A i B niż przy podawaniu tych szczepionek osobno. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Zaleca się minimum dwutygodniowy odstęp między podaniem szczepionki Abrysvo® i podaniem szczepionki przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi bezkomórkowej (Tdap). Nie zgłaszano żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa gdy szczepionkę Abrysvo® podawano jednocześnie ze szczepionką Tdap zdrowym kobietom niebędącym w ciąży. Odpowiedzi immunologiczne na RSV A, RSV B, błonicę i tężec podczas jednoczesnego stosowania były nie gorsze niż te wywołane przez obie szczepionki podawane osobno. Jednakże, odpowiedzi immunologiczne na składnik krztuścowy były mniejsze po jednoczesnym podaniu w porównaniu do oddzielnego podania i nie spełniały kryteriów co najmniej równoważności. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Działania niepożądane przedstawiono według następujących kategorii częstości występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 16.
Zdarzenia niepożądane szczepionki Abrysvo®

Klasyfikacja narządów i układów	Działania niepożądane u ciężarnych kobiet w wieku ≤ 49 lat	Działania niepożądane u osób w wieku ≥ 60 lat
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nadwrażliwość		Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Ból głowy	Bardzo często	
Zespół Guillaina-Barrégo		Rzadko ^a
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		
Ból mięśni	Bardzo często	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Bardzo często
Zaczerwienie w miejscu wstrzyknięcia	Często	Często
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często	Często

a) W badaniu z udziałem osób w wieku 60 lat i starszych zgłoszono jeden przypadek zespołu Guillaina-Barrégo i jeden przypadek zespołu Millera Fishera, które wystąpiły odpowiednio 7 i 8 dni po otrzymaniu szczepionki Abrysvo® i zostały ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z podaną szczepionką. Oba przypadki cechowały się albo czynnikami zakaźnymi, albo alternatywną etiologią. Jeden dodatkowy przypadek, który wystąpił po upływie 8 miesięcy od otrzymania szczepionki Abrysvo®, został oceniony przez badacza jako niezwiązany z podaną szczepionką. 14 miesięcy po podaniu zgłoszono jeden przypadek zespołu Guillaina-Barrégo w grupie placebo.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23.08.2023

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Arexvy® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

10. Bibliografia

1. Ison MG, Nam H. (2024) Respiratory syncytial virus infection in adults - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults> (2.7.2024).
2. Duszczyk E. (2023) Zakażenia RSV – objawy, leczenie, powikłania. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/321332> (10.7.2024).
3. Wróblewska M, Naumnik W. (2024) Zakażenia RSV u dorosłych - cz. 1: etiologia i patogenez. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/341110> (1.7.2024).
4. Ministerstwo Zdrowia RP. (2021) Ruszają prace nad opracowaniem polskiej wersji klasyfikacji ICD-11. Dostęp: https://www.zdrowie.gov.pl:80/aktualnosc-3879-ruszaja_prace_nad_opracowaniem_polskiej.html (29.8.2024).
5. WHO. (2024) ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentit%2f669367341> (29.8.2024).
6. WHO. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C86> (7.2.2019).
7. Nitsch-Osuch A, Antczak A, Barczyk A, Czupryniak L, Grabowski M, Kupczyk M, Ledwoch J, Mastalerz-Migas A, Sutkowski M, Szymański FM, Wysocki J. (2023) Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. *Lekarz POZ* 9(6):301–308.
8. Falsey AR, Walsh EE. (2000) Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Clin Microbiol Rev* 13(3):371–384.
9. Gambadauro A, Galletta F, Li Pomi A, Manti S, Piedimonte G. (2024) Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Int J Mol Sci* 25(11):6178.
10. Wróblewska M, Naumnik W. (2024) Zakażenia RSV u dorosłych - cz. 3: obraz kliniczny. Dostęp: <https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/wytuczne-przegladowe/349813,zakazenia-rsv-u-doroslych-cz-3-obraz-kliniczny> (1.7.2024).
11. Branche AR, Falsey AR. (2015) Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging* 32(4):261–269.
12. Bruyndonckx R, Coenen S, Butler C, Verheij T, Little P, Hens N, Beutels P, Ieven M, Goossens H. (2020) Respiratory syncytial virus and influenza virus infection in adult primary care patients: Association of age with prevalence, diagnostic features and illness course. *International Journal of Infectious Diseases* 95:384–390.
13. Kenmoe S, Nair H. (2024) The disease burden of respiratory syncytial virus in older adults. *Curr Opin Infect Dis* 37(2):129–136.
14. Schmidt H, Das A, Nam H, Yang A, Ison MG. (2019) Epidemiology and outcomes of hospitalized adults with respiratory syncytial virus: A 6-year retrospective study. *Influenza Other Respir Viruses* 13(4):331–338.
15. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, Campbell H, Demont C, Nyawanda BO, Chu HY, Stoszek SK, Krishnan A, Openshaw P, Falsey AR, Nair H, i in. (2020) Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus–Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 222(Supplement_7):S577–S583.
16. Belongia EA, King JP, Kieke BA, Pluta J, Al-Hilli A, Meece JK, Shinde V. (2018) Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥60 Years Old. *Open Forum Infectious Diseases* 5(12):ofy316.
17. Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, Yang M, Cao K, Chen M, You Y, Zhou W, Chen D, Xu G, Yang S. (2023) Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. *International Journal of Infectious Diseases* 135:70–76.
18. Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Bøås H, Boven M van, Wang X, Lehtonen T, Bangert M, Campbell H, Paget J, for the Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) Investigators, Nair H, Campbell H, i in. (2023) Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *The Journal of Infectious Diseases* 189.
19. Njue A, Nuabor W, Lyall M, Margulis A, Mauskopf J, Curcio D, Kurosky S, Gessner BD, Begier E. (2023) Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries. *Open Forum Infect Dis* 10(11):ofad513.
20. Nguyen-Van-Tam JS, O’Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, Comeaux C, Tran TMP, Weber K. (2022) Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* 31(166):220105.

21. Villanueva D-DH, Arcega V, Rao M. (2022) Review of respiratory syncytial virus infection among older adults and transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis* 9:20499361221091413.
22. Prasad N, Walker TA, Waite B, Wood T, Trenholme AA, Baker MG, McArthur C, Wong CA, Grant CC, Huang QS, Newbern EC. (2021) Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin Infect Dis* 73(1):e158–e163.
23. National Foundation for Infectious Disease. How to Tell the Difference between Flu, RSV, COVID-19, and the Common Cold. Dostęp: <https://www.nfid.org/resource/how-to-tell-the-difference-between-flu-rsv-covid-19-and-the-common-cold/> (10.1.2024).
24. Symptoms of COVID-19. Dostęp: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (10.1.2024).
25. RSV Symptoms and Care. Dostęp: <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html> (10.1.2024).
26. Flu Symptoms & Complications. Dostęp: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm> (10.1.2024).
27. Dzierżanowska-Fangrat K. (2024) Diagnostyka laboratoryjna zakażeń RSV u dzieci i dorosłych. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/346674> (8.8.2024).
28. CDC. (2024) Diagnostic Testing for RSV. Dostęp: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/clinical-overview/diagnostic-testing.html> (9.8.2024).
29. Schneider UV, Holm MKA, Bang D, Petersen RF, Mortensen S, Trebbien R, Lisby JG. (2020) Point-of-care tests for influenza A and B viruses and RSV in emergency departments – indications, impact on patient management and possible gains by syndromic respiratory testing, Capital Region, Denmark, 2018. *Euro Surveill* 25(44):1900430.
30. Brown E, Hay AD. (2024) Point-of-care tests: the key to reducing antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care? *Expert Review of Molecular Diagnostics* 24(3):139–141.
31. Wroblewska. (2024) Zakażenia RSV u dorosłych - cz. 4: rozpoznanie. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/350828> (2.7.2024).
32. Przybyłowski T. (2011) Zapalenie płuc w różnych grupach wiekowych. *Medycyna po Dyplomie* 20(2(179)):66–77.
33. Wróblewska M, Naumnik W. (2024) Zakażenia RSV u dorosłych - cz. 2: epidemiologia. Dostęp: <https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/wytyczne-przegladowe/349522,zakazenia-rsv-u-doroslych-cz-2-epidemiologia> (1.7.2024).
34. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, Almeida WAF de, Carvalho FC de, Fasce RA, Bustos P, Kyncl J, Novakova L, Caicedo AB, Mora Coloma DJ de, Meijer A, Hooiveld M, Huang QS, i in. (2021) Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses* 15(6):732–741.
35. McClure DL, Kieke BA, Sundaram ME, Simpson MD, Meece JK, Sifakis F, Gasser RA, Belongia EA. (2014) Seasonal incidence of medically attended respiratory syncytial virus infection in a community cohort of adults ≥50 years old. *PLoS One* 9(7):e102586.
36. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H, RESCEU Investigators, Nair H, Campbell H, Shi T, Li Y, Openshaw P, Beutels P, Bont L, Pollard A, Molero E, i in. (2022) Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 226(Supplement_1):S17–S21.
37. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler C, Ravanfar B, Rutter H, Allen J, Falsey A, Pirçon J-Y, Gruselle O, Pavot V, Vernhes C, Balla-Jhagjhoorsingh S, Öner D, Ispas G, i in. (2021) Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *Eur Respir J* 57(4):2002688.
38. Chuang Y-C, Lin K-P, Wang L-A, Yeh T-K, Liu P-Y. (2023) The Impact of the COVID-19 Pandemic on Respiratory Syncytial Virus Infection: A Narrative Review. *Infect Drug Resist* 16:661–675.
39. Rios-Guzman E, Simons LM, Dean TJ, Agnes F, Pawlowski A, Alisoltanidehkordi A, Nam HH, Ison MG, Ozer EA, Lorenzo-Redondo R, Hultquist JF. (2024) Deviations in RSV epidemiological patterns and population structures in the United States following the COVID-19 pandemic. *Nat Commun* 15(1):3374.
40. Thindwa D, Li K, Cooper-Wootton D, Zheng Z, Pitzer VE, Weinberger DM. (2024) Global patterns of rebound to normal RSV dynamics following COVID-19 suppression. *BMC Infectious Diseases* 24(1):635.
41. Li Y, Kulkarni D, Begier E, Wahi-Singh P, Wahi-Singh B, Gessner B, Nair H. (2023) Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infect Dis Ther* 12(4):1137–1149.
42. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, Swerdlow DL, Jodar L, Falsey AR. (2022) Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 9(7):ofac300.
43. NIZP-PZH. Informacje o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. NIZP-PZH Dostęp: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 (3.9.2024).

44. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIAID RESEARCH JOURNEYS: safe and effective RSV protein vaccines. Dostęp: <https://www.niaid.nih.gov/research/safe-and-effective-rsv-protein-vaccines> (30.8.2024).
45. EMA. Arexvy. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_pl.pdf.
46. EMA. (2023) Abrysvo. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160227/anx_160227_pl.pdf (8.7.2024).
47. MRESVIA. Dostęp: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/mresvia> (30.8.2024).
48. EMA. (2024) CHMP assessment report. mResvia. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-mresvia_en.pdf (2.9.2024).
49. Comeaux CA, Bart S, Bastian AR, Klyashtorny V, De Paepe E, Omoruyi E, Fits L van der, Heesbeen R van, Heijnen E, Callendret B, Sadoff J. (2023) Safety, Immunogenicity, and Regimen Selection of Ad26.RSV.preF–Based Vaccine Combinations: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 1/2a Study. *J Infect Dis* 229(1):19–29.
50. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, Giuri PG, Gori D, Manzoni P. (2024) Efficacy of Respiratory Syncytial Virus Vaccination to Prevent Lower Respiratory Tract Illness in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Vaccines* 12(5):500.
51. Szaflarska A, Bukowska-Strakova K. (2017) Immunologia dla wakcynologów – cz. I. Odpowiedź immunologiczna na szczepionki. Medycyna Praktyczna Dostęp: <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/155473,immunologia-dla-wakcynologow> (4.9.2024).
52. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. (2019) The how's and what's of vaccine reactogenicity. *npj Vaccines* 4(1):1–11.
53. Tavares Da Silva F, De Keyser F, Lambert P-H, Robinson WH, Westhovens R, Sindic C. (2013) Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. *Vaccine* 31(14):1870–1876.
54. (2024) Guillain-Barré Syndrome (GBS) and Vaccines. Dostęp: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/about/guillain-barre.html> (4.9.2024).
55. Hause AM. (2024) Early Safety Findings Among Persons Aged ≥60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine — United States, May 3, 2023–April 14, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 73(21):489–494.
56. EMA. Synagis. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf (26.8.2024).
57. EMA. Beyfortus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf (26.8.2024).
58. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. (2023) Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Resp Viruses* 17(2):e13100.
59. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. (2005) Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med* 352(17):1749–1759.
60. Wróblewska M, Naumnik W. (2024) Zakażenia RSV u dorosłych – cz. 5: leczenie. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/351392> (28.8.2024).
61. Bahabri I, Abdulaal A, Alanazi T, Alenazy S, Alrumih Y, Alqahtani R, Al Johani S, Bosaeed M, Al-Dorzi HM. (2023) Characteristics, Management, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia due to Respiratory Syncytial Virus: A Retrospective Study. *Pulm Med* 2023:4310418.
62. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. (2016) Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków Dostęp: <https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf>.
63. Antimicrobial resistance. Dostęp: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance> (4.9.2024).
64. Antimicrobial resistance. Dostęp: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/index.html>.
65. PTMR. (2024) Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024. Dostęp: <https://ptmr.info.pl/astma-i-pochp-wytyczne/>.
66. PTMR. (2024) Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024. Dostęp: <https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2024/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-dot.-POCHP-w-opiece-koordynowanej.pdf> (10.3.2025).

67. Britton A. (2024) Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥ 60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 15(73(32)):696–702.
68. CDC. (2024) RSV Vaccine Guidance for Older Adults. Dostęp: <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/older-adults.html> (10.3.2025).
69. Bigham J. (2024) Understanding Respiratory Syncytial Virus Vaccination: Recommendations and Guidance for Adults 60 Years and Older. *fpm* 31(3):19–22.
70. Canada PHA of. (2024) Summary of NACI statement of July 12, 2024: Statement on the prevention of respiratory syncytial virus disease in older adults. Dostęp: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-statement-prevention-rsv-disease-older-adults.html> (14.8.2024).
71. Redondo E, Rivero-Calle I, Mascarós E, Ocaña D, Jimeno I, Gil Á, Linares M, Onieva-García MÁ, González-Romo F, Yuste J, Martín-Torres F. (2024) Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. *Arch Bronconeumol* 60(3):161–170.
72. (2025) Respiratory syncytial virus (RSV) | The Australian Immunisation Handbook. Dostęp: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv> (10.3.2025).
73. CDC. (2023) CDC Recommends RSV Vaccine For Older Adults. Dostęp: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/s0629-rsv.html>.
74. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (23.9.2024).
75. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (24.3.2025).
76. HAS. (2024) Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus (2.9.2024).
77. PBAC. (2024) PBAC Public summary document - Arexvy. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-07/pbac-web-outcomes-07-2024.pdf> (2.9.2024).
78. AOTMiT. (2024) Rekomendacja nr 124/2024 z dnia 13 listopada 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny szczepionki Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/117/REK/BP%20RP%20124_2024%20Abrysvo%20dor%C5%9Bli%20BIP_REOPTR.pdf (12.12.2024).
79. Care AGD of H and A. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Respiratory Syncytial Virus Vaccine; Injection (0.5 mL); Abrysvo®. Australian Government Department of Health and Aged Care Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/Abrysvo-PSD-November-2024> (25.3.2025).
80. JCVI. (2023) Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023. Dostęp: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023> (5.9.2024).
81. Crawford R, Bailey S, Cornelissen T. (2024) Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Vaccines for Adults. *cjht* 4(2):1–37.
82. MZ. Mapy potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/>.
83. Nuwer R. (2023) Better awareness of RSV in older adults is needed to fight a growing burden. *Nature* 621(7980):S58–S59.
84. Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T. (2021) PolSenior2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Gdański Uniwersytet Medyczny Dostęp: https://polsenior2.gumed.edu.pl/attachment/attachment/82370/PolSenior_2.pdf (5.9.2024).
85. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. (2013) Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol* 4:293.
86. Wiseman DJ, Thwaites RS, Ritchie AI, Finney L, Macleod M, Kamal F, Shahbakhti H, Smoorenburg LH van, Kerstjens HA, Wildenbeest J, Öner D, Aerssens J, Berbers G, Schepp R, Uruchurtu A, i in. (2024) RSV-related

- Community COPD Exacerbations and Novel Diagnostics: A Binational Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*.
87. Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, Morichi S, Nishimata S, Yamanaka G, Kashiwagi Y. (2021) Cardiac Complications Caused by Respiratory Syncytial Virus Infection: Questionnaire Survey and a Literature Review. *Glob Pediatr Health* 8:2333794X211044114.
 88. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.2.2025).
 89. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, Zyl-Smit RN van, Campora L, Dezutter N, Schrevel N de, Fissette L, David M-P, Van der Wielen M, Kostanyan L, i in. (2023) Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 388(7):595–608.

11. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabela 1.	Kody ICD-10 oraz ICD-11 dla diagnoz związanych z RSV [5, 6].....	7
Tabela 2.	Objawy kliniczne towarzyszące zakażeniu RSV w populacji starszych dorosłych [13].....	9
Tabela 3.	Wybrane objawy, które mogą towarzyszyć infekcji wirusem grupy, RSV lub COVID-19 [23–26].....	11
Tabela 4.	Częstość zmian patologicznych w obrazie tomografii komputerowej płuc w przebiegu wirusowego zapalenia płuc zależnie od etiologii [31].....	12
Tabela 5.	Hospitalizacje z powodu RSV u pacjentów dorosłych – oszacowania w ramach projektu RESCEU [18].....	14
Tabela 6.	Wskaźniki hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w zależności od obecności wybranych schorzeń współistniejących [42].....	15
Tabela 7.	Zakażenia wirusem RSV raportowane do NIZP-PZH w 2023 r. [43].....	19
Tabela 8.	Hospitalizacje z powodu RSV u pacjentów dorosłych w Polsce – oszacowania w ramach projektu RESCEU [18].....	20
Tabela 9.	Wytoczne praktyki klinicznej w zakresie profilaktyki zakażeń RSV w populacji starszych dorosłych.....	24
Tabela 10.	Wytoczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego w zakażeniach RSV u starszych dorosłych.....	25
Tabela 11.	Podsumowanie czynników ryzyka wymienionych w wytocznych praktyki klinicznej.....	28
Tabela 12.	Warunki refundacji produktu leczniczego Abrysvo® [75].....	30
Tabela 13.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania szczepień ochronnych u starszych dorosłych.....	33
Tabela 14.	Liczba porad w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wśród pacjentów w wieku ≥65 lat [82].....	34
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane szczepionki Arexvy®.....	45
Tabela 16.	Zdarzenia niepożądane szczepionki Abrysvo®.....	50
Rysunek 1.	Wskaźnik śmiertelności z powodu RSV – GBD 2019.....	16
Rysunek 2.	Podsumowanie niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów z populacji docelowej analiz HTA.....	36
Wykres 1.	Liczba zgonów (A) oraz śmiertelność z powodu RSV w poszczególnych grupach wiekowych w roku 1990 i 2019 – GBD 2019 [17].....	17
Wykres 2.	Obciążenie związane z RSV w poszczególnych grupach wiekowych, wyrażone w postaci DALY (C) oraz wskaźnika DALY na 100 tys. (D) – GBD 2019 [17].....	18
Wykres 3.	Liczba zakażeń RSV raportowanych do NIZP-PZH w okresie 01.2023-09.2024 [43].....	20