

ỨNG DỤNG KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG TRONG PHÒNG NGỪA RSV Ở TRẺ NGUY CƠ CAO

TS.BS Cam Ngọc Phượng
Giám đốc trung tâm Sơ sinh
Bệnh viện Tâm Anh Hồ Chí Minh

Được hỗ trợ bởi AstraZeneca cho mục đích cập nhật và giáo dục y khoa

RSV là tác nhân viêm phổi thường gặp nhất ở trẻ sinh non

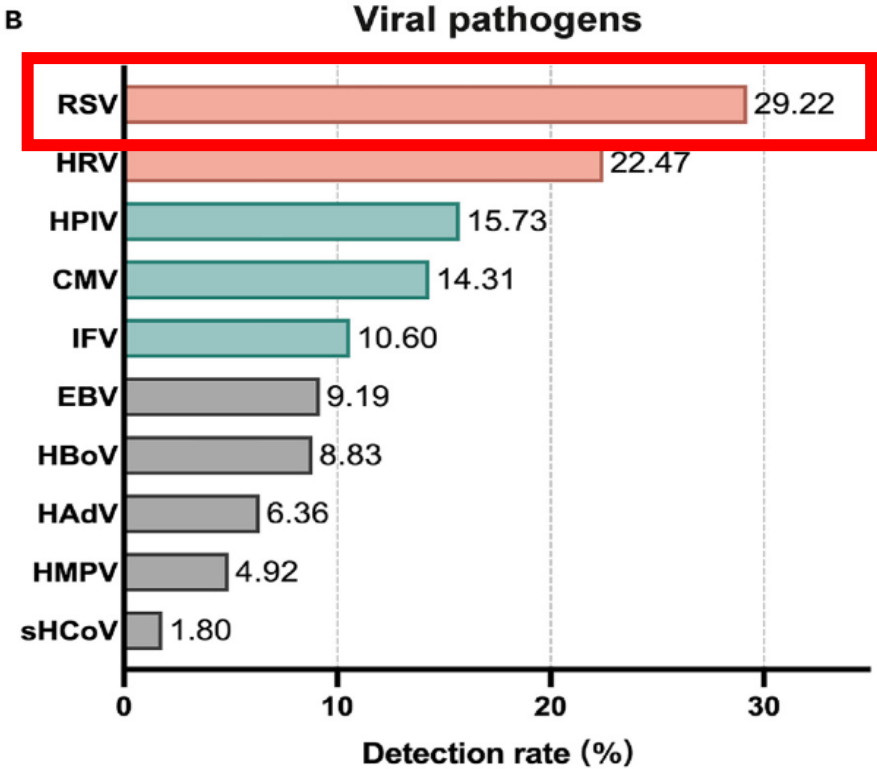


Table 3. Interaction between preterm birth and positive detection of respiratory pathogens on severe pneumonia development

Positive detection	OR (95% CI) ^a	p-value
Respiratory syncytial virus (RSV)	2.19 (1.60, 2.98)	<0.001
Human adenovirus (HAdV)	2.84 (1.48, 5.44)	0.002
Human parainfluenza virus (HPIV)	1.09 (0.68, 1.75)	0.714
Influenza virus (IFV)	1.29 (0.73, 2.26)	0.378
Human bocavirus (HBoV)	1.16 (0.61, 2.19)	0.650
Seasonal human coronavirus (sHCoV)	0.99 (0.28, 3.55)	0.991
Human Metapneumovirus (HMPV)	2.79 (1.44, 5.41)	0.002
Human rhinovirus (HRV)	1.42 (0.99, 2.02)	0.054
Cytomegalovirus (CMV)	1.60 (1.06, 2.40)	0.024
Epstein-Barr virus (EBV)	0.84 (0.40, 1.79)	0.658
Chlamydia pneumonia (CP)	2.47 (0.99, 6.16)	0.053
Mycoplasma pneumonia (MP)	1.11 (0.61, 2.02)	0.736
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.49 (0.94, 2.35)	0.088
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1.44 (0.57, 3.63)	0.442
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.88 (1.01, 3.48)	0.046
<i>Escherichia coli</i>	0.87 (0.42, 1.82)	0.717
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1.38 (0.55, 3.46)	0.490
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.90 (1.48, 5.69)	0.002
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.18 (0.58, 2.38)	0.648
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.72 (0.18, 16.81)	0.642

^aThe OR and 95% CI were calculated by performing logistic regression model using severe pneumonia as the outcome, sex, age group, underlying diseases, and antibiotic use as covariates. The reference group was the full-term group.

RSV là nguyên nhân nhập viện hàng đầu ở trẻ nhỏ trên toàn thế giới & vẫn là thách thức^{1,2}

Nguy cơ nhập viện do RSV^{3,4}

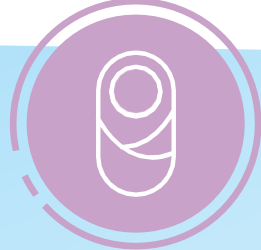
Trẻ sinh đủ
tháng khỏe
mạnh
1-3%

Vs.

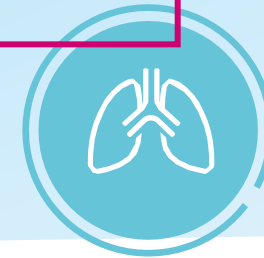
Trẻ có nguy cơ cao

Lên đến
10%*

Trẻ nguy cơ cao bao gồm:^{†5}


**Sinh non (≤ 35 tuần
tuổi thai và < 6
tháng tuổi $\ddagger$)**


**Bệnh tim bẩm sinh
(CHD) (và < 24 tháng
tuổi $\ddagger$)**



**Bệnh phổi mạn tính (CLD) (và
 < 24 tháng tuổi $\ddagger$)**

Trẻ nhập viện với chẩn đoán ban đầu là nhiễm trùng đường hô hấp dưới (LRTI) do RSV, chủ yếu trong **sáu tháng đầu đời**

Based on prospective, population-based surveillance of acute respiratory infections among 5,067 children < 5 years of age in three U.S. counties from 2000 through 2004³

* RSV hospitalization rates can increase above 10% depending on the population and risk factors⁶

[†] Other populations at high risk for severe RSV disease have been identified in the literature but are outside of the licensed indication^{5,6}

[‡] At onset of RSV season

Trẻ sinh non khi nhiễm RSV

NTTH dưới nặng do RSV trong những tháng đầu đời (đặc biệt ở trẻ sinh non) liên quan đến^{1,2}:

- Đường hô hấp và hệ miễn dịch chưa phát triển hoàn thiện, các kháng thể từ mẹ không đầy đủ làm giảm khả năng bảo vệ với RSV
- Miễn dịch tế bào không đầy đủ ảnh hưởng đến sự đào thải virus

Sinh non có thể ảnh hưởng quá trình nhiễm RSV, non làm tăng nguy cơ:²

- Kéo dài số ngày nhập viện
- Tăng nhu cầu hỗ trợ oxy
- Tăng nhập khoa ICU- chăm sóc tích cực
- Tăng thở máy
- Tăng điều trị dịch truyền tĩnh mạch.

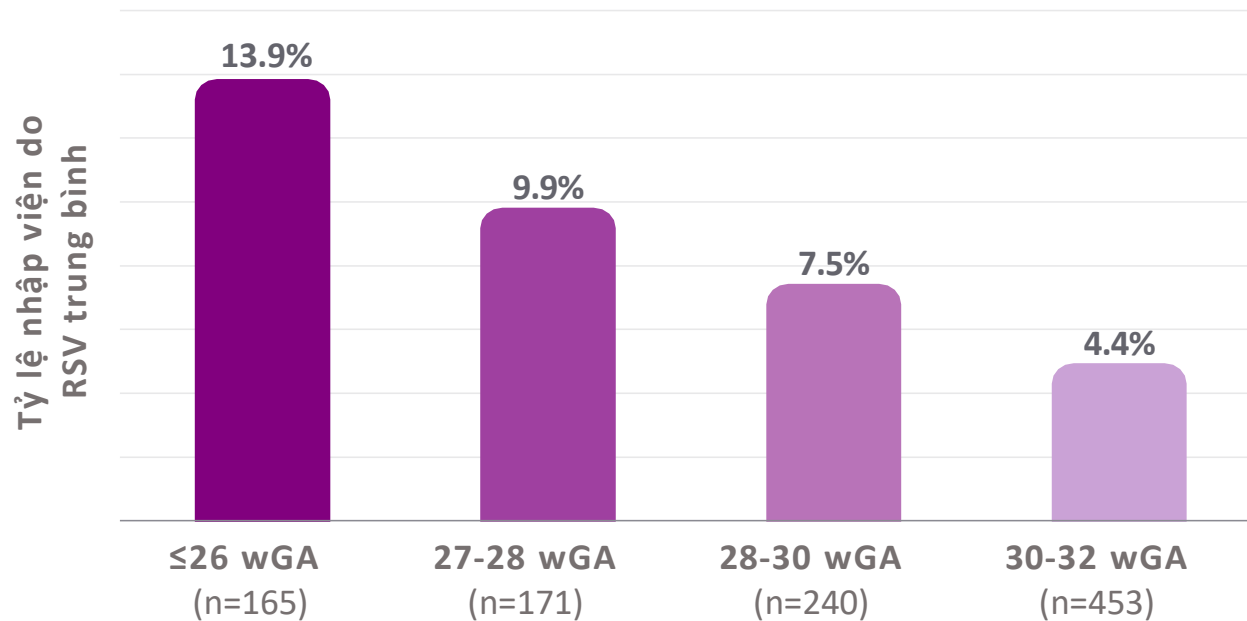
Dài hạn²⁻⁵

- Hen suyễn
- Thở khò khè tái phát
- Đồng nhiễm vi khuẩn
- Tái phát NTTH dưới

1. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Open Microbiol J. 2011;5(suppl2-M4):144-154. doi:10.2174/1874285801105010144
2. Johnson JE et al. Mod Pathol 2007;20:108-119
3. Kabego L et al. JSM Allergy Asthma. 2017;2(1):1009
4. Shi T et al. J Infect Dis. 2020;222(suppl 7):S628-S633
5. Brealey JC et al. Respirology. 2018;23:220-227
6. Zar HJ et al. Lancet Global Health. 2020;8:e1316-e1325.

Tác động của RSV lên trẻ càng lớn khi trẻ được sinh ra ở tuổi thai càng thấp^{1,2}

Tỷ lệ nhập viện do RSV cao hơn ở trẻ sinh non có tuần tuổi thai thấp hơn³



Tăng tỷ lệ nhập ICU

(Trẻ nhập viện do RSV):⁴



- <33 wGA **31.2%**
- 33-36 wGA **28.4%**
- >36 wGA **11%**

Tăng tỷ lệ thở máy

(Trẻ nhập viện do RSV):⁴



- <33 wGA **21.9%**
- 33-36 wGA **12.2%**
- >36 wGA **4.6%**

Gia tăng gánh nặng nhiễm RSV ở trẻ sinh non bao gồm cả thời gian nằm viện, biến chứng, nguồn lực chăm sóc y tế và chi phí của hệ thống y tế^{1,2}

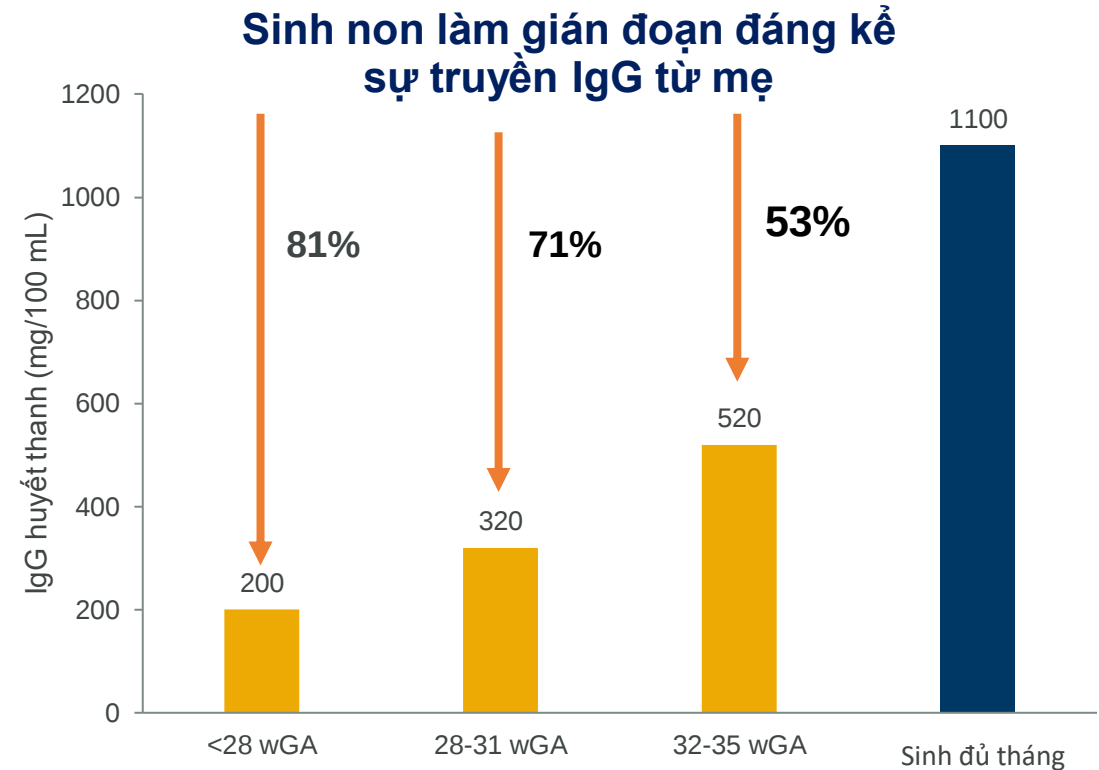
1. Figueras-Aloy, et al. *Infect Dis Ther* 5, 417–452 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0130-1>. 2. Abraha HY, et al. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(6):779-799. doi:10.1586/17476348.2015.1098536

3. Stevens TP, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(1):55-61 4. Law B, et al. *Paediatr Child Health*. 1998;3(6):402-404. doi:10.1093/pch/3.6.402

Tại sao áp dụng kháng thể đơn dòng (mAb) để dự phòng RSV lại phù hợp đối với trẻ nguy cơ cao?

Miễn dịch thụ động cung cấp sự bảo vệ ngay tức thời

- Cần thiết do tỷ lệ mắc bệnh nặng cao ngay sau khi sinh
- Một vắc-xin hiệu quả cho trẻ sơ sinh có thể cần nhiều liều để cung cấp sự bảo vệ hiệu quả, và không thể được tiêm ngay sau khi sinh
- Vắc-xin cho mẹ phụ thuộc vào việc vận chuyển qua nhau thai, điều này lại phụ thuộc vào tuổi thai và sức khỏe của nhau thai.
- Liều mAb có thể được điều chỉnh theo mùa/thời điểm có nguy cơ cao nhất.



Dữ liệu do GS. Manzoni cung cấp, được điều chỉnh với sự chấp thuận của tác giả từ Yeung CY, Hobbs JR. *Lancet*. 1968;1(7553):1167–1170.

>50% kháng thể từ mẹ truyền cho thai nhi là sau tuần thai thứ 35.

Phương pháp tiếp cận bằng kháng thể đơn dòng (mAb) để dự phòng RSV đối với trẻ nhỏ



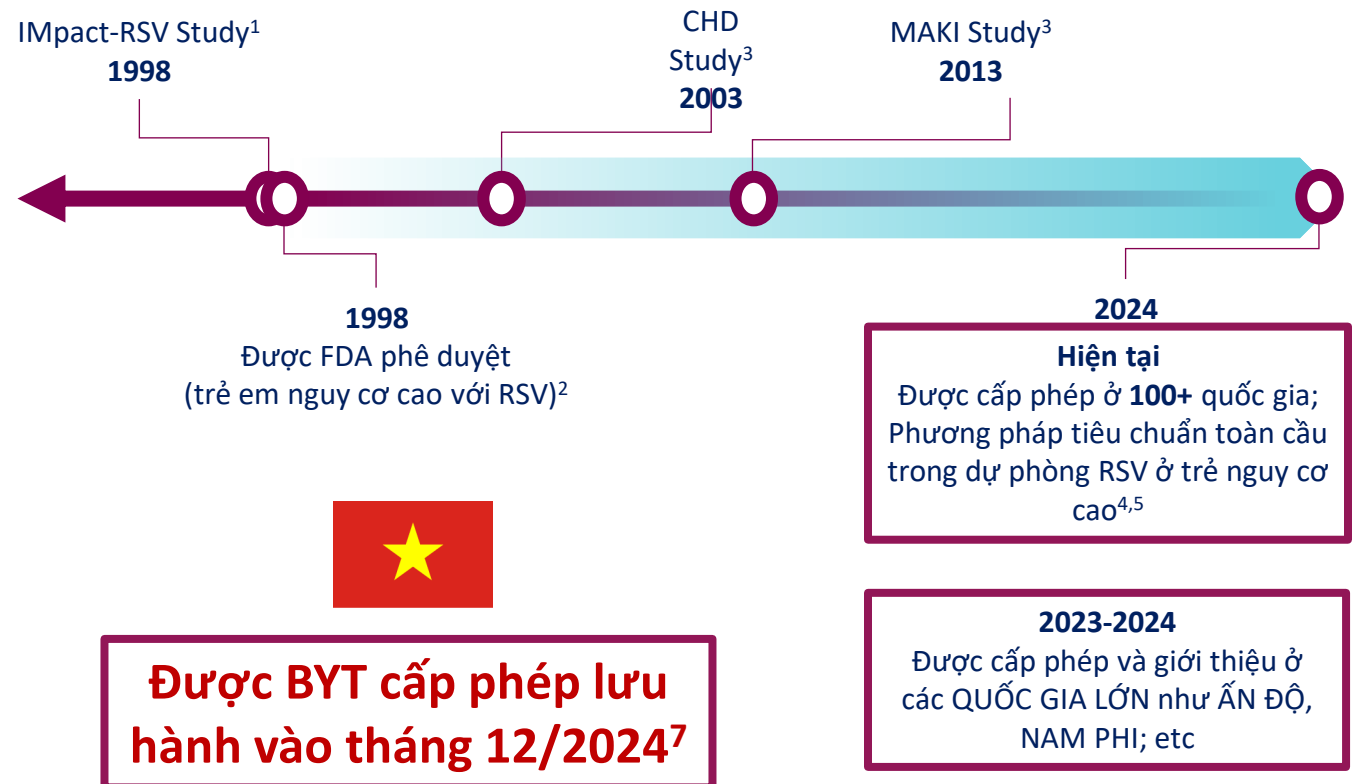
Miễn dịch chủ động

- Hiện tại vẫn chưa có vaccine đặc hiệu nào được cấp phép phòng ngừa RSV để sử dụng trên trẻ em.^{7c}



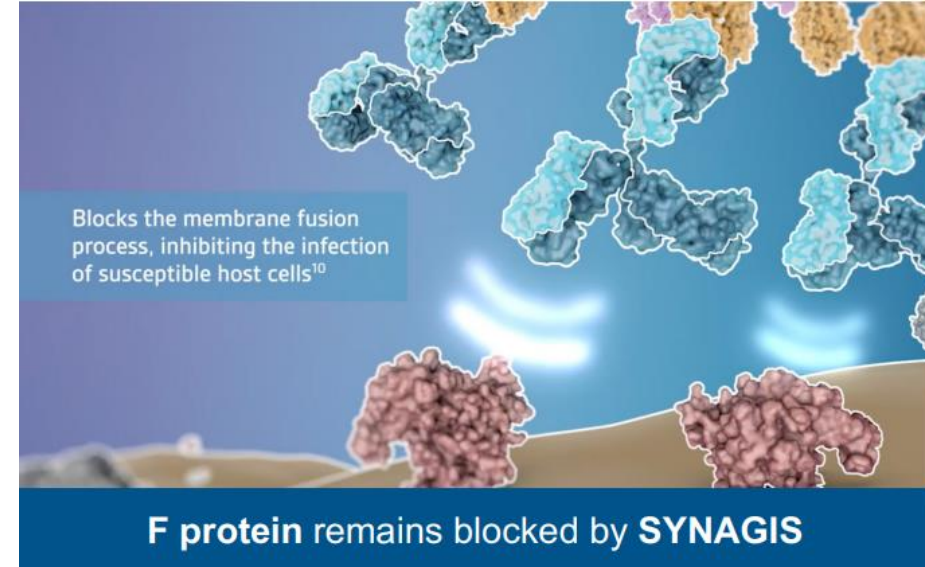
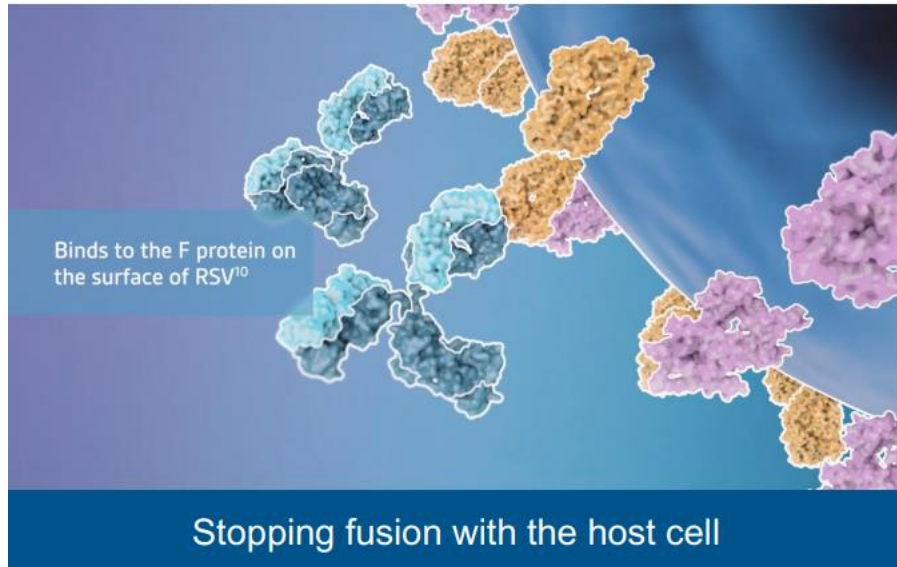
2024: FDA tạm dừng các thử nghiệm vắc xin RSV trên trẻ em sau khi nghiên cứu vắc xin của Moderna bị tạm dừng vì lí do an toàn

27-năm di sản Palivizumab



References: 1. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-537. 2. MedImmune. Press release. 1998. Accessed June 7, 2023. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/873591/000087359198000041/0000873591-98-000041.txt> 3. Feltes TF, et al. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-540. 4. AstraZeneca. 2021 Annual Report. Available at: https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/investor_Relations/annual-report-2021/pdf/AstraZeneca_AR_2021.pdf. Accessed January 2024. 5. AstraZeneca. 2022 Annual Report. Available at: https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/investor_Relations/annual-report-2022/pdf/AstraZeneca_AR_2022.pdf. Accessed January 2024. 6. Business Wire. Press release. November 9, 2022. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20221109005601/en/MHRA-Grants-Approval-of-Beyfortus%C2%AE%E2%96%BC-nirsevimab-for-Prevention-of-RSV-Disease-in-Infants/>. Accessed January 2024. 7. HAN00499. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2023/han00499.asp>. Accessed January 2024. 8. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53(2):63-70. 9. A. Mejias et al. / *Ann Allergy Asthma Immunol* 125 (2020) 36e46. 10. Respiratory Syncytial Virus Infections in Neonates: A Persisting Problem. *Newborn (Clarksville)*. 2023;2(3):222-234. doi:10.5005/jp-journals-11002-0073 7. https://dichvucong.dav.gov.vn/congbothuoc/index.php#portlet_tabb137798

Cơ chế của Palivizumab



Palivizumab liên kết tại vị trí II ở cả prefusion and postfusion (F) protein nằm trên bề mặt của virus hợp bào hô hấp (RSV) giúp: ^{1,2}

- Ngăn chặn quá trình hòa màng và ức chế sự sao chép RSV ^{1,2} Protein F được chọn làm mục tiêu để kháng thể có thể trung hòa cả hai chủng phân nhóm A và B¹
- Palivizumab giảm sự nhân lên của virus do đó ngăn chặn sự lây lan RSV sang các tế bào chủ nhạy cảm khác giúp cho virus không thể lây nhiễm vào các tế bào vật chủ khỏe mạnh¹

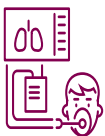
Palivizumab giúp làm giảm nhiễm RSV trầm trọng ở trẻ nguy cơ cao

Chỉ định Palivizumab

Palivizumab được chỉ định để phòng ngừa bệnh đường hô hấp dưới nghiêm trọng phải nhập viện do nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) ở trẻ em có nguy cơ cao nhiễm bệnh RSV:



- **Trẻ sinh ≤ 35 tuần** của thai kỳ và dưới 6 tháng tuổi lúc khởi phát mùa RSV.



- **Trẻ dưới 2 tuổi và phải điều trị loạn sản phế quản phổi** trong vòng 6 tháng qua và phải điều trị hỗ trợ hô hấp, corticoid, lợi tiểu trong vòng 6 tháng qua.



- **Trẻ dưới 2 tuổi và bị bệnh tim bẩm sinh** đáng kể về mặt huyết động.

Hiệu quả và tính an toàn của Palivizumab

Nghiên cứu IMPact-RSV¹



Tiêu chí chính

Giảm tỷ lệ nhập viện do RSV



55% Trẻ sinh non có và không có loạn sản phổi



78% Trẻ sinh non ≤ 35 tuần thai

Tiêu chí phụ



42%

Giảm số ngày nằm viện do RSV

(per 100 children: 62.6 days with placebo vs 36.4 days with SYNAGIS; $P<0.001$)



40%

Giảm số ngày cần hỗ trợ oxy

(per 100 children: 50.6 days with placebo vs 30.3 days with SYNAGIS; $P<0.001$)



57%

Giảm tỷ lệ nhập ICU

(3.0% with placebo vs 1.3% with SYNAGIS; $P=0.026$)

Nghiên cứu Cardiac²



45% Trẻ mắc tim bẩm sinh



56%

Giảm số ngày nằm viện do RSV

(per 100 children: 129 days with placebo vs 57.4 days with SYNAGIS; $P<0.003$)



57%

Giảm số ngày cần hỗ trợ oxy

(per 100 children: 101.5 days for placebo vs 27.9 days with SYNAGIS; $P<0.014$)



Hồ sơ an toàn đã được thiết lập hơn 2 thập kỷ sử dụng trên lâm sàng³⁻⁵

- Các phản ứng không mong muốn thường gặp là sốt, phản ứng tại chỗ tiêm, phát ban.
- Không có trường hợp nào phải dừng sử dụng thuốc nghiên cứu do các biến cố bất lợi xảy ra²

Đánh giá Hệ thống Cochrane về dự phòng Palivizumab: Nguy cơ nhập viện do nhiễm RSV – NĂM 2021



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

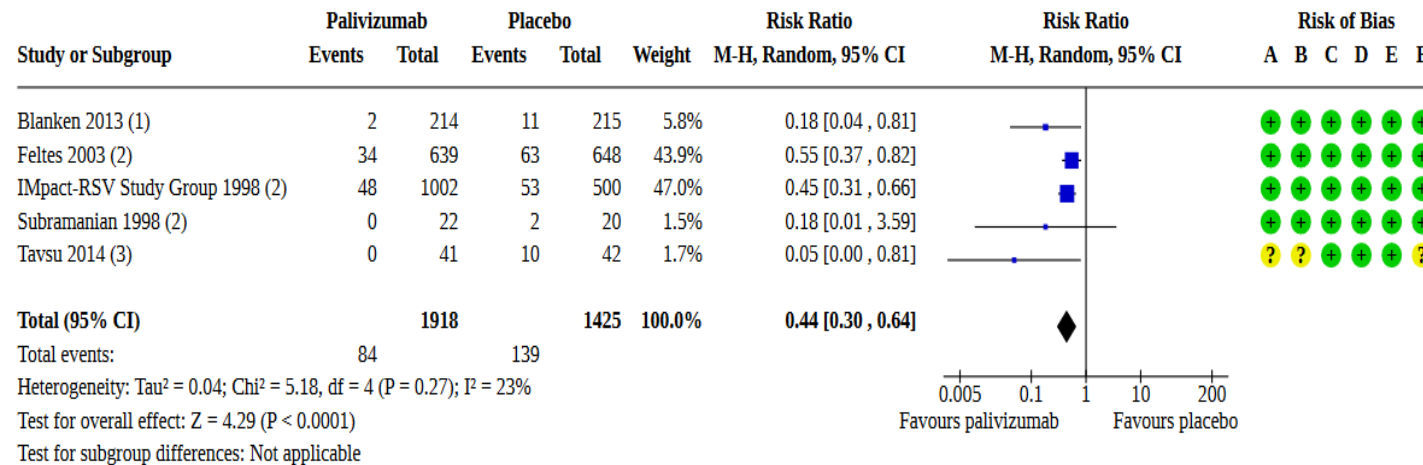


Cochrane Database of Systematic Reviews

Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children (Review)

Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA

Analysis 1.1. Comparison 1: Palivizumab versus placebo or no intervention, Outcome 1: Hospitalisation due to RSV infection



Kết quả phân tích gộp: giảm 56% nhập viện do nhiễm RSV trong TẤT CẢ các nhóm trẻ nghiên cứu

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2>

Khuyến cáo dự phòng với Palivizumab



Sinh non



Bệnh phổi mạn



Bệnh tim bẩm sinh có rối loạn huyết động

2018 Hướng dẫn Hội chu sinh Hoa kỳ ¹		2020 expert consensus opinion ^{*2}
<29 wGA	<28 wGA and age <12 months	Age ≤9 months
29-31 wGA	28-32 wGA and age <6 months	Age ≤6 months
32-34 wGA	>32-<36 wGA and high risk	32-35 wGA and high risk (as defined according to local guidelines)
CLD	Age <24 months	Age ≤12 months (<24 months for those at high risk)
CHD	Age <24 months	Age ≤12 months with cyanotic or acyanotic CHD (12-24 months in those who remain hemodynamically unstable)

* Based on consensus opinion of RSV experts from Europe, Canada and Israel, including representatives from European Neonatal, Perinatal and Paediatric Scientific Societies, following a systematic review of the evidence for RSV and palivizumab prevention 2013 to 2018 (378 publications). † Defined as requiring >21% oxygen for at least the first 28 days after birth

1. National Perinatal Association. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. Available at: <http://www.neonatologytoday.net/newsletters/nt-oct17.pdf>. Access date: January 2025
2. Luna MS, Manzoni P, Paes B, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2020;33:35-44. doi:10.1016/j.prrv.2018.12.001

National Perinatal Association 2024 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: Clinical Presentation, Prevention Strategies, and Social Impacts in Children: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration

Hội chu sinh Hoa Kỳ Các chiến lược dự phòng RSV 2024

"Many different strategies have been studied and compared. Although efforts to improve good health outcomes are known, palivizumab and nirsevimab (BEYFORTUS) are currently the only FDA-approved biologics for RSV prophylaxis following delivery. (12, 19)"

"Provider confusion is a serious concern. Although there is no substitute for clinical

"Of particular public concern has been a de-emphasis on the best available evidence and a focus on adjudicated

"The safety and efficacy of palivizumab (SYNAGIS) prophylaxis were studied in

Palivizumab tiếp tục được khuyến cáo dự phòng cho trẻ sinh non, bệnh phổi mạn và tim bẩm sinh

and case. Variation from the guideline is still acceptable; however these guidelines should never deny access."

contrary to published evidence and the FDA-approved product indications for palivizumab (SYNAGIS) and nirsevimab (BEYFORTUS). (38)"

premature birth (< 35 6/7 weeks) who were less than or equal to 6 months of age at study entry."

Có nhiều chiến lược dự phòng RSV khác đã được nghiên cứu, Hiện tại Palivizumab vẫn là lựa chọn được FDA phê duyệt dự phòng RSV trên trẻ nguy cơ cao

- Khuyến nghị về kháng thể đơn dòng cần tuân thủ chỉ định theo FDA để đảm bảo mọi trẻ nguy cơ đều phải được tiếp cận thuốc dự phòng đầy đủ.
- Việc hạn chế chỉ định/số lượng mũi tiêm dự phòng RSV của kháng thể đơn dòng để giảm chi phí đang đi ngược lại bằng chứng khoa học hiện có.

Hiệu quả và tính an toàn của Palivizumab được đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lâm sàng trên trẻ nguy cơ cao

Dự phòng nhiễm RSV trong các khuyến cáo hiện có tại Việt Nam



Hướng dẫn dự phòng VTPQC do RSV ở trẻ em - Bộ Y tế (2015)

Hướng dẫn của Hội Nhi khoa Việt Nam 2024



BỘ Y TẾ

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH THƯỜNG GẶP Ở TRẺ EM
'Ban hành kèm theo Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/8/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

6. DỰ PHÒNG

- Chưa có vaccin đặc hiệu cho tất cả các căn nguyên. Tuy nhiên có thể sử dụng một số chế phẩm kháng thể kháng virus như: Respigam (Intravenons Gamma Globulin), palivizumab là kháng thể đơn dòng, tiêm bắp, kháng RSV.
- Các biện pháp phòng ngừa không đặc hiệu.
- Hạn chế tiếp xúc người bệnh, biện pháp cách ly khi có bệnh.
- Rửa tay thường xuyên, không hút thuốc lá.
- Bú mẹ đầy đủ.

Palivizumab là kháng thể globulin miễn dịch đơn dòng G1 tác động lên protein F của RSV, được chỉ định để phòng ngừa các trường hợp nhiễm trùng hô hấp dưới nặng do RSV ở trẻ có nguy cơ cao:

- Có tiền sử sinh non (tuổi thai ≤ 35 tuần) và hiện ≤ 6 tháng tuổi, đang bắt đầu mùa RSV.
- Mặc chứng loạn sản phế quản phổi (BPD) cần chăm sóc y tế trong 6 tháng trước đó, hiện ≤ 24 tháng tuổi và đang bắt đầu mùa RSV.
- Tim bẩm sinh có rối loạn huyết động, hiện ≤ 24 tháng tuổi và đang bắt đầu mùa RSV.

Palivizumab được sử dụng 1 liều/tháng (15 mg/kg/ liều tiêm bắp) trong 5 tháng liên tiếp trong mùa VTPQC do RSV

Ứng dụng Palivizumab trong thực hành lâm sàng: Các giải pháp tăng cường tính tuân thủ điều trị

- Các buổi giáo dục và/ hoặc hội thảo dành cho bác sĩ, y tá, phụ huynh, người chăm sóc
- Giáo dục về các đặc điểm cơ bản và phương thức lây truyền phổ biến của RSV + cách phòng ngừa.
- Các buổi giáo dục/ tờ rơi thông tin/ poster vào đầu mùa RSV về những cách cụ thể để giảm nguy cơ lây truyền RSV trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe và phòng khám cũng như tầm quan trọng của việc tuân thủ các quy trình.
- Thông báo cho phụ huynh về trẻ sơ sinh đủ điều kiện để tiêm phòng
- Di chứng lâu dài của nhiễm RSV do bỏ lỡ điều trị dự phòng – thở khò khè, hen suyễn, COPD
- Giao tiếp hiệu quả giữa cha mẹ và chuyên viên y tế về các yêu cầu phòng ngừa theo lịch trình.
- Thu thập thông tin liên lạc chính xác của phụ huynh để gọi điện/ nhắn tin nhắc nhở gia đình về lịch hẹn tiêm phòng tiếp theo
- Sổ hẹn tái khám bao gồm ngày, giờ và số điện thoại liên hệ, đồng thời khuyến khích gia đình gọi điện để giải đáp các thắc mắc hoặc lo ngại sẽ giúp tuân thủ tốt hơn

Kết luận

So với trẻ đủ tháng, trẻ sinh non nhiễm RSV có **nguy cơ tăng tỷ lệ nhập viện, kéo dài thời gian nằm viện, tăng nhu cầu hỗ trợ oxy, nhập ICU và thở máy**¹

Hiện tại vẫn **chưa có vaccine đặc hiệu** nào được cấp phép phòng ngừa RSV để sử dụng trên trẻ em. **Palivizumab** – kháng thể đơn dòng được FDA phê duyệt để **dự phòng nhiễm RSV nghiêm trọng ở trẻ nguy cơ cao**, được lưu hành hơn **27 năm** và trên **100 quốc gia** trên thế giới.²⁻⁴

Palivizumab giúp **giảm 78% nhập viện do nhiễm RSV ở trẻ sinh non**, bên cạnh đó còn giúp **cải thiện số ngày nằm viện, số ngày thở oxy và tỷ lệ nhập ICU** qua nghiên cứu pha 3.⁵ Palivizumab qua thực tế lâm sàng đã cho thấy hiệu quả, an toàn bảo vệ trẻ nhỏ nguy cơ cao, giảm rõ rệt nhập viện do RSV⁶

Có nhiều chiến lược dự phòng RSV khác đã được nghiên cứu, Hiện tại **Palivizumab vẫn là lựa chọn được FDA phê duyệt dự phòng RSV trên trẻ nguy cơ cao.**⁷ Palivizumab được khuyến cáo ở nhiều quốc gia thế giới và tại Việt Nam^{7,8}

Nồng độ kháng thể và thời gian bảo vệ đối với RSV

