

# Handläggning av RSV-infektioner – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## **Respiratoriskt syncytialvirus – bakgrund**

Rutger Bennet, Margareta Eriksson

## **Virologi, diagnostik och smittspridning**

Maria Rotzén Östlund

## **Profylax mot RSV-infektion till barn som är födda extremt prematurt, barn med lungsjukdom eller vissa andra tillstånd**

Ingemar Tessin

## **Profylax mot RSV-infektion till hjärtsjuka barn**

Jan Sunnegårdh

## **Behandling vid RSV-infektion**

Rutger Bennet, Margareta Eriksson

## **RSV-infektion vid immunsuppression samt hos vuxna och äldre**

Per Ljungman



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Respiratoriskt syncytialvirus – bakgrund

Rutger Bennet, Margareta Eriksson

## Sammanfattning

Respiratoriskt syncytialvirus (RSV) är den vanligaste orsaken till nedre luftvägsinfektioner hos barn i hela världen. Andra virus kan ge liknande symtom, men RSV ger den svåraste sjukdomsbilden och den längsta vårdtiden. RSV orsakar obstruktiv bronkit, bronkiolit och viruspneumoni.

RSV ger på norra halvklotet epidemier vintertid och drabbar i stort sett alla barn under de två första levnadsåren. Av alla barn under två år behöver 1–3 % varje år sjukhusvård på grund av RSV, och av dessa är 85 % tidigare friska. Riskfaktorer för ett ökat behov av sjukhusvård är låg ålder, insjuknande i början av epidemin, prematuritet, bronkopulmonell dysplasi (BPD) och hjärtsjukdom, men också sällsynta tillstånd som missbildningar i andningsvägarna och tidigt debuterande neuromuskulär sjukdom. Även barn med riskfaktorer klarar sig dock i 90–95 % av fallen utan sjukhusvård.

Andra viktiga faktorer för infektionens svårighetsgrad är mängden virus, den maternella antikropps-nivån och genetisk predisposition. Syskon i hemmet ökar risken hos såväl friska barn som riskbarn. Frekvens och riskfaktorer har i norra Stockholm förblivit oförändrade under de senaste 35 åren, vilket rapporteras även från andra länder.

Den kliniska bilden domineras av en initial period med förkylningssymtom följt av tilltagande andningsbesvär, vilket i sin tur leder till en oförmåga att äta med risk för dehydrering. Cirka 10 % av sjukhusvårdade barn kräver någon form av intensivövervakning på grund av andningsinsufficiens och apnéer. Denna risk är störst hos barn med annan grundsjukdom. Mortaliteten i Sverige är låg.

## Inledning

Respiratoriskt syncytialvirus (RSV) är den vanligaste orsaken till luftvägsinfektioner hos barn (1,2). Under första levnadsåret smittas 50–60 % och vid två års ålder har nästan alla varit infekterade (3). Redan under 1940-talet beskrevs från USA utbrott av förmodad viruspneumoni och 1956 kunde man visa att orsaken var ett virus som nyligen detekterats hos schimpanser (4). Snart kom detta virus, RSV, att beskrivas från hela världen, i Sverige första gången vid ett utbrott på ett barnhem i Stockholmsområdet vid midsommar 1964 (5). Tillgång till snabbare diagnostik med immunofluorescens gav möjlighet att följa ett utbrott i norra Stockholm under vintersäsongen 1979–1980. Därefter har RSV-utbrotten fortsatt följas i norra Stockholm, nu under 35 år. I motsats till de flesta studier som publiceras har här den egna populationen studerats separat från inremitterade barn, som har en högre frekvens av såväl riskfaktorer som komplikationer (6). Detta är viktigt att ha i åtanke vid jämförelse med internationella studier, som oftast inte är populationsbaserade.

## Förekomst

I ett flertal olika studier beräknas att 1–3 % av alla spädbarn sjukhusvårdas årligen på grund av RSV. Majoriteten är registerstudier där man använder sig av utskrivningsdiagnoser. Endast ett fåtal baseras på virusdetektion. I norra Stockholm används båda metoderna, där positiva virusprov identifieras och jämförs med utskrivningsdiagnoser. Det visar sig att huvuddelen (cirka 80 %) av patienterna får antingen diagnosen RSV-pneumoni (ICD-10-diagnoskod J12.1, 30 %) eller bronkiolit (J21.0, 50 %). Omkring 10–15 % får diagnosen obstruktiv bronkit (J20.5) eller astma (J45.9). Viros eller feberkramp blir utskrivningsdiagnoser för enstaka barn. I detta sammanhang är det viktigt att påpeka att diagnosen bronkiolit i USA används för barn upp till två år, medan den i Europa reserveras för yngre barn (7).

## ”RSV är den vanligaste orsaken till nedre luftvägsinfektioner hos barn”

De flesta studier har endast inkluderat sjukhusvårdade barn. I Tabell I visas frekvensen av RSV-infektioner under två perioder i norra Stockholm, en tolvårsperiod 1987–1998 och en treårsperiod 2011–2014. Som jämförelse inkluderas i Tabell I en studie från USA som bygger på provtagning under perioden 2004–2009 samt en systematisk översikt av studier publicerade 1995–2009, där siffrorna representerar medianen för Västeuropa (2,8). Inläggningsfrekvensen har inte minskat utan snarare visat en tendens att öka, inte bara här utan i hela västvärlden. I flera diskussioner har man relaterat detta till införandet av saturationsmätare, som även ansetts ha medfört längre vårdtid (ökning med 2,5 gånger) (9). En annan tänkbar orsak kan vara ökad provtagning samt att immunofluorescens som tidigare användes var mindre känslig än den PCR-metod vi använder idag.

Mortaliteten är låg i västvärlden, men globalt anses RSV vara en viktig dödsorsak (2,10). Enligt svenskt dödsorsaksregister 2009–2013 har tolv personer dött med diagnosen RSV-luftvägsinfektion, varav tre var barn. Huvuddelen av barnen som dör har en underliggande sjukdom.

## Säsongsvariation

RSV förekommer som årliga epidemier, på norra halvklotet under vinterhalvåret. Därutöver finns ett vartannatårs-mönster där tidiga (topp kring första februari), stora epidemier alternerar med senare (topp kring första april) och mindre. Under senare år tycks mönstret i Stockholmsområdet inte vara lika tydligt och epidemierna förefaller mer utsträckta i tid.

**Tabell I. Frekvens av RSV-infektioner i en population (per 1 000 individer) i olika åldersspann under olika tidsperioder.**

	Norra Stockholm		USA (8)	Översikt (2)
	1987–1998	2011–2014	2004–2009	1995–2009
<b>Ålder</b>				
< 3 månader	28,0	24,9	17,8	
< 6 månader	19,4	24,1	12,9	
< 12 månader	11,5	14,9	8,6	18
< 24 månader	6,2	9,2	5,2	
< 60 månader	2,5	3,7		4,7
Andel (%) av inlagda barn som fått intensivvård	12,1	7,4		
Andel (%) av inlagda barn med riskfaktorer	15	15	21	

Man har försökt utnyttja kunskapen om variationerna för att förutsäga när toppen ska infalla och planera vård och profylax därefter (11). I studier från norra Stockholm gick det att förutom den regelbundna säsongsvariationen visa att från den tidpunkt då man finner de första fallen är det cirka två månader till toppen. Vi noterade också från data rapporterade till Smittskyddsinstitutet (SMI, numera Folkhälsomyndigheten) att utbrotten inte inträffade samtidigt på alla platser i Sverige.

Vanligtvis sammanfaller RSV och influensa, samt vissa säsonger även humant metapneumovirus (hMPV). Upprepade studier har visat att saminfektioner med dessa virus inte ger en svårare bild än infektion med RSV ensamt (12). Det har framförts att provtagning för att påvisa etiologi inte alltid är nödvändig, då bronkiolit förorsakas av många virus och ofta av saminfektioner (7). Påvisning av RSV kan dock anses vara en väsentlig åtgärd för att förutsäga sjukdomsförloppet, underlätta kohortvård samt förebygga nosokomial spridning. Flera studier har visat att RSV ger såväl svårare infektioner som längre vårdtid än andra luftvägsvirus (13–15).

## ”Efter utskrivning fortsätter andningsbesvären ofta flera veckor”

### Klinik

Symtomen hos barn varierar från måttliga förkylningssymtom till svår andningsinsufficiens. Helt symptomfria barn är ovanligt. Hög feber ses ofta hos sjukhusvårdade barn (7).

Normalförloppet börjar med en initial period med 2–4 dagar av förkylningssymtom och lätt feber, som hos barn som behöver sjukhusvårdas följs av tilltagande försämring med snabb ansträngd andning, hypoxi och hyperkapni. Tilltagande trötthet medför matningssvårigheter. Vanligtvis blir sjukhusvård aktuell på dag 4–5 till följd av andningsbesvär och viss dehydrering. För de yngsta barnen (< 2 månader) söker man ofta vård redan på dag 2–3, och både personal och föräldrar måste vara beredda på den försämring som då kan förväntas. Symtomen varierar med sjukdomsstadium. Tidigt (efter förkylningsfasen) ser man snabb, ytlig andning men tämligen normalt fynd vid lungauskultation. Om barnet

kommer in senare i förloppet är den ansträngda andningen mer påfallande och barnet har en hackande, irriterande hosta. Vid auskultation hörs ronki och krepitationer, samt rassel som kan vara svåra att skilja från biljud från övre luftvägarna. De minsta barnen kan på grund av slemluggar ha sparsamma andningsljud, vilket kan misstas för ett normalt fynd. Medianvårdtiden är tre dygn, längre för yngre barn och för dem med samsjuklighet. Efter utskrivning fortsätter andningsbesvären ofta flera veckor vilket är viktigt att informera om vid hemgång (12).

Hypoxi är en term som inte är klart definierad. I USA används en saturationsgräns på 90 % medan man i Europa ofta anger 92–94 %. I flera översikter och jämförande studier framhålls att Hb-O<sub>2</sub>-dissociationskurvan är nästan horisontell över 90 %, varför den amerikanska gränsen ter sig mer fysiologiskt relevant (16). Införande av pulsoximetri har som nämnts ovan beskyllts för att ligga bakom ökningen av bronkioliter som sjukhusvårdas (9,17).

Apnéer är ytterligare ett symtom som tidigare ansågs orsakas huvudsakligen av RSV, men på senare tid har apnéer visats kunna orsakas av flera virus och även andra faktorer är troligtvis väsentliga. Historiskt anges förekomst av apnéer hos upp till 20 % av sjukhusvårdade, men numera anges 5 % vilket inkluderar såväl prematurer som barn med samsjuklighet (18). Troligtvis är frekvensen hos barn utan riskfaktorer betydligt lägre. Någon klar definition på begreppet apné finns inte heller och det är svårt att i efterhand skilja apnéer från sekretstagnation/-plugg.

Vid sidan av luftvägssymtomen förekommer symtom även från CNS och hjärta samt, speciellt hos intensivvårdade barn, hyponatremi. Det är inte helt klart i vilken utsträckning dessa symtom är relaterade till barnets tillstånd eller utlöses av RSV-infektionen (19).

Laboratoriemässigt noteras lågt CRP (C-reaktivt protein) och normala LPK (leukocytplasmakoncentrationer) med en viss lymfocytos. Ett dilemma utgör barn med feber och stegrat CRP (40–80 mg/l), ofta sent i förloppet. Vad detta beror på vet vi inte säkert. Oftast normaliseras dock värdena utan antibiotikabehandling. På röntgen ses allt från hyperinflation med perihilara förändringar till parenkymförtätningar beroende på interstitiell inflammation eller atelektas. Infiltraten föranleder i sig inte antibiotikabehandling, och röntgen är inte alltid nödvändig.

Intensivvård på grund av apnéer och andningsinsufficiens krävs för cirka 10 % av barnen, med viss variation beroende på bland annat lokala rutiner. Hos 20–30 % av denna grupp svårt sjuka barn förekommer bakteriell superinfektion där diagnosen också i flera studier bekräftats med strikta kriterier inklusive växt i trakealodling. Det vanligaste bakteriella fyndet är då *Haemophilus influenzae* (20).

### Riskfaktorer

Redan i samband med den första beskrivningen av RSV-infektion framhölls förekomst av de viktigaste riskfaktorerna: låg ålder och prematuritet (4). Utöver riskfaktorer som är kopplade till barnet, såsom låg ålder eller grundsjukdom, finns också faktorer i omgivningen, som till exempel syskon. Riskfaktorer som diskuterats i litteraturen sammanfattas i Tabell II.

En viktig faktor för infektionens svårighetsgrad är mängden virus liksom mängden maternella antikroppar (21,22). Genetisk predisposition har visat sig vara väsentlig hos såväl fullgångna som underburna barn (23). Som exempel kan nämnas att en viss typ av genetiskt reglerat vitamin D-bindande protein med lägre halt av fritt vitamin D, har visat på en ökad risk för att få RSV-bronkiolit. Risken att insjukna är störst för barn yngre än två månader i början av säsongen, det vill säga då moderns antikroppar troligtvis är som lägst (22). Vad gäller prematuritet är risken större vid lägre gestationsålder, men numerärt är måttligt underburna (vecka 32–35) vanligast.

Övriga allmänt accepterade riskfaktorer är olika typer av kronisk lungsjukdom, såväl BPD som tillstånd med missbildningar i luftvägarna. Ytterligare en känd riskfaktor är medfödda hjärtfel. Neuromuskulära sjukdomar har uppmärksamats som riskfaktor på senare år. Den exakta risken i dessa grupper är svår att beräkna då vi inte känner riskpopulationens storlek. Dessa barn är i genomsnitt äldre (24–28).

**Tabell II. Riskfaktorer vid RSV-infektion.**

<b>Barnrelaterade</b>	Låg ålder (< 2 månader), underburenhet, genetiska faktorer, låg halt maternella RSV-antikroppar, låg halt vitamin D i navelsträngsblod.
<b>Grundsjukdomar</b>	Kronisk lungsjukdom, BPD, hjärtfel, neuromuskulär sjukdom, Downs syndrom, immundefekt.
<b>Omgivningsfaktorer</b>	Syskon*, förskola, socioekonomi, trångboddhet, kort amning, kunskap – hygien, allergisk hereditet, rökning.

\*Signifikant effekt i alla studier.

Bland omgivningsfaktorer kan nämnas syskon i förskoleåldern. Oberoende av om barnen var friska eller hade riskfaktor ökade risken med 2–3 gånger om det fanns äldre syskon i förskoleåldern hemma (6). Socioekonomiska faktorer, etnicitet, allergisk hereditet och tobaksrökning har ofta diskuterats, men i stora studier har man vanligen inte kunnat påvisa signifikanta skillnader (29,30). Det kan också vara svårt att

jämföra studier som har utförts under olika tidsperioder och i olika delar av världen. Många gånger är det en kombination av flera faktorer som leder till svårare förlopp. Riskfaktorernas betydelse för svårighetsgrad visar sig dels i form av längre vårdtid, dels i form av ökat behov av intensivvård. Det kan många gånger vara svårt att avgöra om det är RSV eller grundsjukdomen som leder till det ökade vårdbehovet.

Som framgår av Tabell I har behovet av sjukhusvård förblivit oförändrat eller snarast ökat vilket också stöds av internationella studier (se kommentar om syremättnadsövervakning). Riskfaktorer och komplikationer är oförändrade som en följd av att huvuddelen (85 %) av barn som sjukhusvårdas är tidigare friska. Även om risken är större för barn med komorbiditet klarar majoriteten (90–95 %) av sin RSV-infektion utan sjukhusvård.

## ”Bland riskfaktorer i omgivningen kan nämnas syskon i förskoleåldern”

Helt naturligt finns en önskan att kunna förutsäga vilka barn som kommer att få en allvarlig sjukdomsbild och kan komma att behöva till exempel intensivvård. Detta har varit föremål för många studier (där dock antalet studier är betydligt färre än antalet publikationer). Majoriteten handlar enbart om bronkiolit och inte specifikt RSV-infektion; samtidigt är jämförelser och slutsatser svåra på grund av varierande design. Det är dessutom ingen tvekan om att huvudsyftet många gånger har varit att finna en grupp eller diagnos som bör erhålla profylax i form av palivizumab, och många studier är finansierade av läkemedelsindustrin. Flera försök har gjorts att genom *scoring* kunna förutsäga vilka barn som kräver mer vård eller profylax. I en sammanfattning av ett antal studier från olika länder i Europa har man använt ett sådant scoringsystem i gruppen prematurer med graviditetstid 33–35 veckor (30). Man fann då positiva prediktiva värden på 13–75 % och negativa på 73–99 % vad gäller risken för att få en klinisk RSV-infektion. Slutsatsen är ofta att man kan identifiera en grupp riskbarn men att risken att insjukna fortfarande är låg.

### Referenser

1. Diez-Domingo J, Perez-Yarza EG, Melero JA, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis.* 2014;14:544.
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1545–55.
3. Hall CB, Simoes EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:39–57.
4. Adams JM. Primary pneumonitis in infancy. *J Am Med Assoc.* 1948;138:1142–4.
5. Sterner G, Wolontis S, Bloth B, et al. Respiratory syncytial virus. An outbreak of acute respiratory illnesses in a home for infants. *Acta Paediatr Scand.* 1966;55:273–9.
6. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, et al. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr.* 2002;91:593–8.

7. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474–502.
8. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132:e341–8.
9. Bergman AB. Pulse oximetry: good technology misapplied. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:594–5.
10. Ladhani S, Pebody RG, Ramsay ME, et al. Continuing impact of infectious diseases on childhood deaths in England and Wales, 2003–2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:310–3.
11. Panozzo CA, Stockman LJ, Curns AT, et al. Use of respiratory syncytial virus surveillance data to optimize the timing of immunoprophylaxis. *Pediatrics*. 2010;126:e116–23.
12. Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:193–7.
13. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009;94:99–103.
14. Hervas D, Reina J, Yanez A, et al. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:1975–81.
15. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2012;130:e492–500.
16. Ross PA, Newth CJ, Khemani RG. Accuracy of pulse oximetry in children. *Pediatrics*. 2014;133:22–9.
17. Cunningham S, McMurray A. Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012;97:361–3.
18. Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, et al. Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:988–90.
19. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. *Crit Care*. 2006;10:R107.
20. Thorburn K, Riordan A. Pulmonary bacterial coinfection in infants and children with viral respiratory infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:909–16.
21. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Genomic Load and Disease Severity Among Children Hospitalized With Bronchiolitis: Multicenter Cohort Studies in the United States and Finland. *J Infect Dis*. 2015;211(10):1550–9.
22. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, et al. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 2009;154:296–8.
23. Drysdale SB, Prendergast M, Alcazar M, et al. Genetic predisposition of RSV infection-related respiratory morbidity in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2014;173:905–12.
24. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:810–7.
25. Manzoni P, Paes B, Resch B, et al. High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention. *Early Hum Dev*. 2012;88 Suppl 2:S34–41.
26. Moreno-Perez D, Calvo C; Five Study Group. Epidemiological and clinical data of hospitalizations associated with respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in Spain: FIVE multicenter study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8:209–16.
27. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e89186.
28. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:485–91.
29. Colosia AD, Masaquel A, Hall CB, et al. Residential crowding and severe respiratory syncytial virus disease among infants and young children: a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:95.
30. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143:S118–26.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Virologi, diagnostik och smittspridning

Maria Rotzén Östlund

## Sammanfattning

Respiratoriskt syncytialvirus (RSV) är ett höljebärande RNA-virus. Genomet kodar för minst elva virus-specifika proteiner där särskilt de två ytproteinerna F och G är viktiga immunogener. F-proteinet är genetiskt konserverat och har en viktig funktion vid viruspartikelns penetration in i den infekterade cellen. De monoklonala antikroppar som används som profylax mot RSV är riktade mot en del av F-proteinet. RSV smittar framför allt genom direkt och indirekt kontaktsmitta och genom droppsmitta. Diagnostik av RSV sker idag vanligen genom molekylärbiologisk diagnostik, PCR (*polymerase chain reaction*), på luftvägsprov.

## Virologi

RSV är ett höljebärande RNA-virus. Viruset tillhör familjen *Paramyxoviridae* och bildar tillsammans med humant metapneumovirus (hMPV) och flera animala virus subfamiljen *Pneumovirinae*. Viruspartikeln är oregelbunden både i storlek och form, och storleken varierar mellan 100 och 350 nm. Virusets arvs massa består av cirka 15 000 nukleotider i form av icke-segmenterat, negativt enkelsträngat RNA. Genomet kodar för minst elva virus-specifika proteiner. Tre av dessa är ytproteiner (F, G och SH), ett är matrixprotein (M), fem proteiner är associerade med nukleokapsiden (N, P, M2-1, M2-2 och L) och två är icke-strukturella (NS1 och NS2). Av dessa har N, P, L och M2-1 och M2-2 funktioner vid transkription och replikation, och F, G och M har betydelse för hur virus penetrerar cellen. Både F- och G-proteinet är viktiga immunogener (1). RSV räknas som en serotyp men har två subgrupper, A och B.

Av de två viktigaste ytproteinerna F och G är F-proteinet mer genetiskt konserverat än G-proteinet. F-proteinet har sin funktion vid viruspartikelns penetration in i den infekterade cellen samt senare under infektionen vid fusionen mellan flera celler. Det senare ger upphov till den karakteristiska syncytiebildningen. Nyare forskning har pekat på att F-proteinet även kan ha en betydelse för viruspartikelns förankring vid den cell som ska infekteras (2). De monoklonala antikroppar som framställts med genteknik för prevention av RSV-infektion är riktade mot en epitop på F-proteinet.

De största antigena och genetiska skillnaderna, både mellan och inom de två subgrupperna A och B, förekommer i det andra viktiga ytproteinet, G. Detta proteins funktion är förankring av virus vid den cell som ska infekteras. Baserat framför allt på en hypervariabel del av den del av genomet som kodar för G-proteinet, har till dags dato 11 genotyper tillhörande subgrupp A respektive 23 tillhörande subgrupp B identifierats (3). Nya genotyper identifieras kontinuerligt.

Både subgrupp A och B och flera av dess genotyper kan cirkulera samtidigt under en säsong. Genotyperna förekommer under en eller flera säsonger för att sedan ersättas av andra. Denna variabilitet hos RSV tros vara en av flera för-

klaringar till att immunitet mot RSV-infektion inte är livslång och att reinfektioner är vanliga.

Det finns studier som pekar på att RSV A ger svårare sjukdom än RSV B, men det finns även studier som inte kan påvisa någon skillnad i sjukdomsgrad mellan de två subgrupperna (4,5).

Mutationer (*escape*-mutationer) som medför att viruset inte kan neutraliseras av palivizumab kan förekomma. Denna typ av mutationer har endast påvisats i 5 % av studerade fall av genombrottsinfektioner under pågående profylax med palivizumab. Diagnostik avseende dessa *escape*-mutationer finns inte i Sverige (6).

## ”RSV smittar framför allt genom direkt och indirekt kontaktsmitta och genom droppsmitta”

### Smittspridning

RSV smittar framför allt genom direkt och indirekt kontaktsmitta och genom droppsmitta, medan luftburen smitta (aerosol) inte anses vara av betydelse. Indirekt kontaktsmitta (indirekt droppsmitta) sker framför allt genom att infektiösa viruspartiklar från luftvägssekret överförs till slemhinnor i ögon och näsa. Direkt kontaktsmitta sker direkt mellan infekterad person och mottaglig person. Direkt droppsmitta sker då stora, tunga droppar från luftvägssekret sprids, men eftersom dessa endast når cirka en armlängds avstånd från den infekterade anses inte detta vara en betydande smittväg (7,8).

Infektiöst virus har påvisats på hårda ytor i omgivningen kring RSV-infekterade i upp till sex timmar och i upp till 30 minuter på andra ytor, som kläder och hud. RSV utsöndras mellan 1 och 21 dagar hos friska barn, i medeltal 7 dagar (9). Immunsupprimerade personer kan dock utsöndra virus under betydligt längre tid (10).

Nosokomial smitta måste förebyggas. Då RSV inte ger långvarig immunitet kan till exempel vårdpersonal reinfekteras och föra smitta vidare. Basala hygienrutiner och kohortvård förebygger smittoöverföring till såväl medpatienter som vårdpersonal (8).

### Diagnostik

Laborierediagnostik av RSV-infektion är av betydelse för att förhindra smittspridning och kunna ge adekvat behandling. Ett snabbt svar från laboratoriet är därför av stort värde.

Under de senaste åren har det pågått ett metodskifte avseende diagnostik av RSV såväl som av andra luftvägsvirusinfektioner. Tidigare använda metoder som antigendetektion och virusodling har till stor del ersatts av molekylärbiologiska metoder, vanligen PCR.

För diagnos av RSV-infektion rekommenderas luftvägsprov. Serologi är av mycket begränsat värde och används idag inte rutinemässigt. Viremi (påvisande av RSV-RNA i blod) finns beskrivet hos stamcellstransplanterade patienter, men påvisande av virus-RNA i serum är inte en rutinanalys.

### Provtagning

Prov från nasofarynx används i första hand för RSV-diagnostik. Såväl nasofarynxaspirat som nasofarynxsekret taget som pinnprov rekommenderas av de svenska mikrobiologiska laboratorerna.

## ”Då RSV inte ger långvarig immunitet kan till exempel vårdpersonal reinfekteras”

### Metoder

#### Virusodling

Tidigare baserades diagnostik av RSV på antigen-detektion, ofta immunofluorescens, och virusodling. Virusodling tog lång tid, ofta upp till en vecka. Längre betraktades virusodling som ”golden standard” för diagnostik av RSV, men då denna metod har lägre känslighet än de molekylärbiologiska metoderna har virusodlingens betydelse nästan helt försvunnit.

#### Antigen-detektion, immunofluorescens

Antigen-detektion med immunofluorescensmärkta monoklonala antikroppar används idag i begränsad omfattning på de svenska laboratorerna.

#### Antigen-detektion, patientnära analyser

Flera kommersiella kit finns för snabb detektion av RSV, tänkta att användas framför allt som patientnära analyser (PNA). Metodiken bygger oftast på antigen-detektion med immunokromatografi. Specificitet och sensitivitet varierar mellan de olika kommersiellt tillgängliga testerna, men gemensamt är att de inte har samma höga känslighet som exempelvis PCR, varför användbarheten starkt begränsas.

#### Molekylärbiologiska metoder

Genom att använda olika molekylärbiologiska tekniker kan, under optimala förhållanden, ned till en enskild viruspartikel påvisas i ett prov. Diagnostikmetoder som bygger på

molekylärbiologiska tekniker är därför de mest känsliga metoder vi har till vårt förfogande idag, och har kommit att användas på de flesta mikrobiologiska laboratorier. Den mest använda metoden är PCR (*polymerase chain reaction*).

PCR innebär att eventuellt förekommande virus-RNA extraheras ur provmaterialet, följt av detektion av virus-RNA med hjälp av specifika DNA-sekvenser (primers och prober). Detta kan ske som enskild analys eller tillsammans med analyser för andra luftvägsvirus och/eller -bakterier i olika analyspaket. Ny teknik har också gjort det möjligt att utföra extraktion och PCR-analys i ett och samma steg i ett instrument, vilket förenklar handhavandet och förkortar analys-tiden. Med dessa nya metoder har analys-tiden förkortats till dryga timmen.

Då RSV är ett genetiskt variabelt virus är det av stor vikt att välja ett konserverat område av genomet för sin molekylärbiologiska metod. Ofta används N-genen. Det är dessutom av stor vikt att upprätthålla en god övervakning av cirkulerande RSV-stammar för att i tid upptäcka förändringar som skulle kunna ge upphov till falskt negativa resultat i laboratoriernas PCR-analyser. För de kommersiella testerna är oftast inte de specifika DNA-sekvenserna i primers och prober tillgängliga för de enskilda laboratorerna, varför användarna bör kontrollera att deras kommersiella system fungerar för aktuella cirkulerande stammar.

### Referenser

1. Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 6th ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2013.
2. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, et al. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med*. 2011;17:1132–5.
3. Tabatabai J, Prifert C, Pfeil J, et al. Novel respiratory syncytial virus (RSV) genotype ON1 predominates in Germany during winter season 2012–13. *PLoS one*. 2014;9:e109191.
4. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, et al. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997;175:814–20.
5. Martinello RA, Chen MD, Weibel C, et al. Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis*. 2002;186:839–42.
6. Zhu Q, McAuliffe JM, Patel NK, et al. Analysis of respiratory syncytial virus preclinical and clinical variants resistant to neutralization by monoclonal antibodies palivizumab and/or motavizumab. *J Infect Dis*. 2011;203:674–82.
7. Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. 1981;99:100–3.
8. Att förebygga vårdrelaterade infektioner. Ett kunskapsunderlag: Socialstyrelsen.
9. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr*. 1976;89:11–5.
10. Avetisyan G, Mattsson J, Sparrelid E, et al. Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation*. 2009;88:1222–6.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidsnedsredaktionen@mpa.se](mailto:tidsnedsredaktionen@mpa.se)

# Profylax mot RSV-infektion till barn som är födda extremt prematurt, barn med lungsjukdom eller vissa andra tillstånd

Ingemar Tessin

## Sammanfattning

RSV-infektion (respiratoriskt syncytialvirus) kan hos spädbarn få ett allvarligt förlopp – i synnerhet om barnet har en lungsjukdom eller var extremt underburet vid födelsen. Vid bronkopulmonell dysplasi (BPD) har sjukhusvård kunnat reduceras med 39 % och i hela gruppen underburna barn med 55 % efter profylax med en monoklonal antikropp (palivizumab). Här redovisas de få grundläggande studierna, några av de många uppföljande, samt de aktuella amerikanska rekommendationerna inom området.

## Bakgrund

I allmänhet gäller för alla späda barn och i synnerhet för dem som har en eller flera riskfaktorer, att omgivningen måste förhindra smitta av RSV och andra virala luftvägspatogener. Bröstmjölsuppfödning, skärpt hygien, frånvaro av direkt eller indirekt tobaksrök samt att undvika större barngrupper är viktiga åtgärder (1).

## Aktiv immunisering (vaccination)

Efter att man under 1960-talet prövat ett inaktiverat vaccin mot RSV (FI-RSV, formalininaktiverat) och funnit att de vaccinerade barnen som insjuknat i RSV-bronkiolit fick en svårare sjukdom än de barn som inte vaccinerats (2), avstod man under många år från nya försök. Trots en ökad kunskap om det späda barnets immunologi och dess reaktioner vid en RSV-infektion finns snart 50 år senare fortfarande inget vaccin tillgängligt på marknaden, men flera vaccinstudier pågår (3).

## Passiv immunisering

Passivt överförda antikroppar från mor till barn under slutet av graviditeten skyddar i viss mån barnet från en svår nedre luftvägsinfektion (*lower respiratory tract infection*, LRTI) och man har tidigare prövat att ge polyklonala, humana RSV-neutraliserande antikroppar (4).

Under 1996 påbörjades kliniska försök med palivizumab, som är en monoklonal antikropp mot RSV. Läkemedlet ges intramuskulärt i en dos av 15 mg/kg kroppsvikt en gång per månad under RSV-säsong i maximalt fem månader i följd. Palivizumab godkändes av FDA 1998 som prevention mot LRTI orsakad av RSV hos pediatrika patienter med ökad risk för svår sjukdom. Ytterligare en monoklonal antikropp, motavizumab, har testats i kliniska försök (5), men visade sig ha alltför stora biverkningar och godkändes därmed inte. Palivizumab är den enda produkt på marknaden som kan förebygga RSV-infektion.

Palivizumab är ett immunoglobulin G1, som framställts genom rekombinant DNA-teknologi. Det binds till F-glykoprotein på RSV och kan därmed hindra viral invasion i andningsvägarnas epitelceller (6). Palivizumab interfererar inte med immunsvaret av de vacciner som ges inom vaccinationsprogrammen, som alltså inte ska påverkas av om palivizumab ges (1).

## ”RSV-infektion kan hos spädbarn få ett allvarligt förlopp”

### Kliniska studier av palivizumab och diagnosgrupper

Alla kliniska studier av palivizumab har utgått från barn med någon form av bakomliggande kronisk sjukdom, inklusive prematuritet vid födelsen, som en potentiell risk vid eventuell RSV-infektion. Förutom studier av effekt, biverkningar och mortalitet under RSV-säsong, som motsvarar behandlingstiden med palivizumab, har undersökningar avseende sena effekter av RSV-infektion samt av kostnadseffektivitet gjorts.

De studier, inklusive inklusionskriterier, som redovisas här är vid riskgrupperna:

- prematuritet med eller utan bronkopulmonell dysplasi (BPD)
  - ≤ 35 gestationsveckor (GV) vid födelsen
  - < 6 månaders ålder om barnet inte har BPD vid RSV-säsongens start
  - < 24 månaders ålder om barnet har BPD och har haft någon form av behandling (syrgas, kortison eller beta-2-agonister) under de sista 6 månaderna före RSV-säsongens start
  - BPD definieras som extra syrgaskrav vid motsvarande 36 GV
- neuromuskulär sjukdom
- allvarliga missbildningar av lungor och matstrupe
- Downs syndrom utan hjärtmissbildning (*congenital heart disease*, CHD) eller med CHD utan hemodynamisk påverkan.

Effektåtgång (*primary outcome*) vid kliniska studier har varit:

- hospitalisering (sluten sjukhusvård) orsakad av RSV-infektion
- biverkningar av palivizumab
- mortalitet.



**Tabell I. Impact-RSV: Hospitalisering till följd av RSV-infektion.**

Grupp	Placebo	Palivizumab	Reduktion	Signifikans
Alla	10,6 %	4,8 %	55 %	p < 0,001
BPD	12,8 %	7,9 %	39 %	p = 0,038
Ej BPD	8,1 %	1,8 %	78 %	p < 0,001

**Tabell II. IRIS-study: Hospitalisering till följd av RSV-infektion.**

Grupp	Obehandlade	Palivizumab	Reduktion	Signifikans
Alla	13,25 %	3,95 %	70 %	Ej angiven
BPD	19,70 %	5,50 %	72 %	p < 0,007
Ej BPD, ≤ 28*	13,00 %	5,40 %	58 %	p < 0,0001
Ej BPD, 29–32*	9,90 %	2,50 %	75 %	p < 0,0001

\*GV vid födelsen.

Man har ansett att hospitalisering vid RSV-infektion är det bästa gemensamma måttet på effekten av palivizumab. Barnet förmodas då ha haft en svår infektion med engagemang av de nedre luftvägarna (LRTI). Eftersom multicenterstudierna varit internationella finns svagheter med detta mått, såsom olika sociala omständigheter och familjekulturer, antal syskon med sekundära kontakter med andra barngrupper och risk för överföring av smitta, trångboddhet, tobaksrökning etc. Vidare kan rutiner för primär information till föräldrar till nyfödda barn avseende risk för RSV-infektion variera från sjukhus till sjukhus. Troligen skyddar föräldrarna till de barn som haft lång neonatal sjukhusvård, spontant barnet mer för smitta än vad föräldrar till ett lätt underburet barn gör, trots att även lätt underburna barn har en ökad risk för LRTI.

**Prematuritet med eller utan BPD**

I en internationell dubbelblind studie, Impact-RSV (7), av 1 502 patienter, randomiserades 1 002 till palivizumab och 500 till placebo. Studien genomfördes i USA, Storbritannien och Kanada. Grupperna var lika vad gäller basala data, förekomst av RSV-neutraliserande antikroppar vid behandlingsstart, familjestorlek, äldre syskon inom barnomsorg, hushåll utan tobaksrökare samt hereditet för allergisk sjukdom.

Resultat för hela studiekohorten visade en 55-procentig minskning av hospitalisering till följd av LRTI för indexgruppen jämfört med placebogruppen, se Tabell I.

Effekten av palivizumab avseende hospitalisering förblev tydligt signifikant även efter justering för kön, gestationsålder, ingångsålder, ingångsvikt samt BPD i en logistisk regressionsmodell. På patienter i båda grupperna behövde intensivvård och det fanns inte heller någon skillnad mellan grupperna när det gällde behov av mekanisk ventilation eller avseende det totala behovet av sjukhusvård, om man inte relaterade till RSV-infektion. Hos barn med gestationsålder < 32 veckor eller 32–35 veckor vid födelsen förelåg en reduktion av hospitalisering med 47 % (p = 0,003) respektive 80 % (p = 0,002), där den lägre siffran för gruppen med lägre ge-

stationsålder förklaras av högre andel av BPD. Det föreligger ingen redovisning av resultatet vid extrem prematuritet (< 28 GV vid födelsen), men gestationsålder var ingen signifikant prediktor vid logistisk regressionsanalys.

Ingen skillnad påvisades avseende biverkningar, 2,7 % och 1,8 % i respektive palivizumab- och placebogrupperna. Fyra respektive fem barn dog i de båda grupperna, men inget fall bedömdes vara relaterat till palivizumab-behandlingen.

En annan, något tidigare studie med syfte att bestämma dos av palivizumab, visade hospitalisering till följd av RSV-infektion hos 0 av 22 patienter vid dosen 15 mg/kg kroppsvikt, 0 av 10 patienter vid dosen 10 mg/kg kroppsvikt och 2 av 10 patienter vid dosen 3 mg/kg kroppsvikt, samt hos 2 av 20 patienter som fick placebo. Förekomst av BPD redovisas inte (8).

I en retrospektiv, spansk multicenterstudie (IRIS-study) jämfördes 1 583 obehandlade barn från RSV-säsongerna under 1998–2000 med 1 919 barn som fått palivizumab under säsongerna 2000–2003. Inklusionskriterier var enligt ovan med övre indikationsgränsen 32 GV vid födelsen för prematurer utan BPD (9). Palivizumabgruppen skilde sig signifikant från den obehandlade gruppen avseende lägre gestationsålder och vikt vid födelsen, mer neonatal intensivvård samt fler BPD-patienter. Det enda barnet i studien som avled var obehandlat och ansågs ha avlidit på grund av RSV-infektion.

Sammanfattning av IRIS-studiens resultat, se Tabell II.

Risken för svår RSV-infektion var nästan fyra gånger större för gruppen av patienter utan profylax, trots signifikant färre riskfaktorer. Slutsatsen blev att palivizumab hade en signifikant profylaktisk effekt. Studiens svaghet var retrospektivitet, historiska kontroller samt icke identiska RSV-säsonger.

Nästan motsatt resultat avseende effekten av palivizumab visades i en retrospektiv studie från Stockholm, vilken beskrev situationen under tre RSV-säsonger åren 1999–2002 (10). Under första RSV-säsongen var övre gränsen för palivizumab-profylax till barn utan BPD mer liberal jämfört med de senare (< 26 GV vid födelsen). Incidensen av hospitalisering på grund av RSV-infektion var 1,4 %, 1 % och 1,5 % de

tre respektive åren, varvid de flesta barnen varit fullgångna vid födelsen. Sammanlagt rörde det sig om 818 barn som fick sjukhusvård på grund av RSV-LRTI. Se Tabell III för jämförande siffror.

Slutsatsen blev att i de länder som har en låg andel hospitalisering vid RSV-infektion är nyttan av palivizumab låg och motiverar inte den relativt höga kostnaden. Palivizumab bör främst ges till barn med svår BPD. Incidensen av sjukhusvård var jämförelsevis låg ur ett internationellt perspektiv. Orsaken kan ha varit att tobaksrökning i det studerade geografiska området var relativt ovanligt både under graviditet (15 %) och efter.

Ytterligare en svensk studie har genomförts, där hospitalisering vid RSV-infektion av prematurfödda följts prospektivt (11). Syfte var att utvärdera de riktlinjer för palivizumab-profylax som använts sedan år 2000. Indikationen för palivizumab var BPD hos barn yngre än ett år och för prematurfödda barn utan BPD sattes gränsen till < 26 GV vid födelsen och högst sex månaders ålder vid RSV-säsongens start. Säsongerna under 2000–2002 studerades med deltagande av många barnkliniker i Sverige. Oavsett prematurfödelse eller inte var incidensen av hospitalisering vid RSV-infektion 1,3 % och 1,6 % för respektive säsong omräknat till nationell nivå.

Sammanlagt 390 barn fick palivizumab under dessa år, varav 204 på grund av BPD samt 77 på grund av < 26 GV. Med förutsättning av en 55-procentig reduktion av sjukhusvård enligt IMPact-studien (7) gjordes en beräkning, enligt en etablerad modell, av nödvändigt antal behandlade barn (*Number Needed to Treat*, NNT) för att undvika en sjukhusinläggning (12). NNT vid < 26 GV var 32, vilket var fem patienter fler jämfört med hela gruppen < 29 GV men lägre än för de övriga ackumulerade grupperna. Författarnas slutsats blev att palivizumab endast ska användas till barn med BPD som är yngre än ett år vid RSV-säsongens start och som haft behov av behandling för BPD de senaste sex föregående månaderna.

En populationsstudie från Finland 1991–2000 (13) visade i stort samma siffror som i Stockholmsstudien, förutom att 12 % av barnen med BPD utan profylax sjukhusvårdades för RSV-infektion. Detta var nära dubbelt så många som i Stockholm, men lika många som i IMPact-studien och betydligt färre än i IRIS-studien. Beräknat utifrån en NNT-modell med utgångspunkt från IMPact-studien krävdes 15 behandlingar i BPD-gruppen, respektive 38 i gruppen ≤ 28 GV för att hindra ett sjukhusvårdtillfälle på grund av RSV-infektion.

Ytterligare en analys avseende NNT för palivizumab gjordes i Bourgogne, Frankrike 2002–2004, med fokus på ≤ 30 GV utan BPD (14). NNT beräknades här till sex profylaxbehandlade för att förhindra en inläggning.

En dubbelblind och placebokontrollerad studie av barn födda efter 33–35 GV utan BPD, CHD eller annan svår komplikation genomfördes i Holland (15). Palivizumab gavs till 214 barn, som jämfördes med 214 placebobehandlade. Studieprotokollet innefattade dagliga noteringar av barnens föräldrar avseende *wheezing*, läkemedelsanvändning, läkarbesök och sjukvårdstillfällen. Nasofarynxprov togs vid andningsvägssymtom. Signifikant lägre incidens av *wheezing*, hospitalisering och annan samtidig läkemedelsanvändning vid RSV-förekomst visades för palivizumabgruppen. Risken för RSV-infektion var dubbelt så hög i placebo-gruppen såväl under som efter RSV-säsongen. Ju längre observationstiden var, desto större blev skillnaden mellan grupperna av ackumulerade dagar med *wheezing* ( $p < 0,001$ ).

## ”I länder med låg andel hospitalisering anses nyttan av palivizumab vara låg”

### Neuromuskulära sjukdomar

I en genomgång av 406 RSV-positiva patienter som under åren 1999–2007 vårdades inom PICU (pediatrisk intensivvårdsavdelning) i Liverpool, visades att alla barn som dog i samband med RSV-infektion hade en kronisk bakomliggande sjukdom och att sambandet var statistiskt signifikant. Dessa barn var även äldre än de utan bakomliggande sjukdom. Fem av de 35 barn som dog hade en neuromuskulär sjukdom (16).

### Downs syndrom utan hemodynamiskt betydande hjärtfel

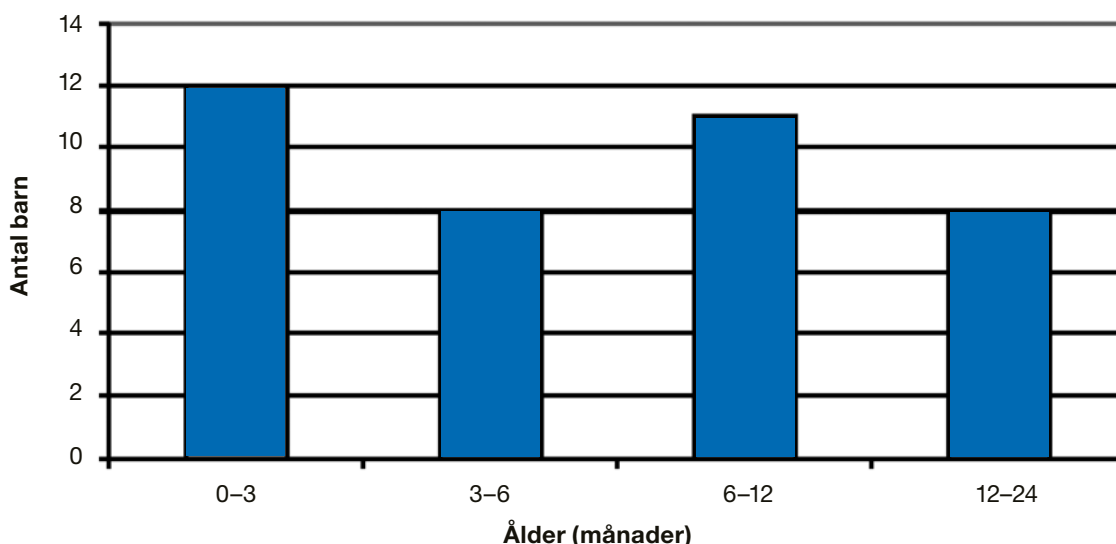
En holländsk studie av barn med Downs syndrom (DS) utan hemodynamiskt signifikant hjärtfel (CHD) (17) hade dels en retrospektiv del (176 barn födda 1976–2005), dels en prospektiv del (219 barn med 276 syskonkontroller). *Odds ratio* (OR) för RSV-LRTI-associerad hospitalisering var 10,5 hos DS utan CHD och 12,6 hos DS med CHD utan hemodynamisk betydelse, jämfört med kontrollgruppen. Barnen med DS var också signifikant äldre vid hospitalisering (Figur 1). Två barn ur kontrollgruppen (0,7 %) sjukhusvårdades för RSV-LRTI. Nationella siffror för Holland under denna period angavs till 0,5–2 %. I författarnas sammanfattning diskuterades den ökade risken vid DS samt eventuell användning av palivizumab-profylax för att minska incidensen av svår RSV vid DS utan betydande CHD.

Tabell III. Stockholm: Hospitalisering till följd av RSV-infektion.

Grupp	Obehandlade	Palivizumab	Reduktion	Signifikans
BPD	6,8 %	7,3 %	– 7,4 %	$p = 0,91$
Ej BPD, ≤ 32*	3,9 %	2,7 %	31 %	$p = 0,61$

\*GV vid födelsen.

Figur 1. Downs syndrom (Holland). Ålder vid hospitalisering på grund av RSV-infektion.



Studier vid Downs syndrom är svåra att genomföra då den kliniska bilden kan variera starkt främst vad gäller förekomst av CHD men även av inslaget av muskulär hypotoni. Studier av palivizumab-profylax till barn med Downs syndrom saknas förutom vid CHD med hemodynamisk betydelse.

## ”Kostnadseffektiviteten av palivizumab är svårbedömd enligt en Cochranerapport”

### Kongenitalt diafragmabråck och andra lung- och esofagusmissbildningar

Idag överlever 30–40 % av barn med kongenitalt diafragma-bråck, trots lunghypoplasi och pulmonell hypertension, genom operation och ECMO (extrakorporel membranoxygenering) (18). Många andra livshotande missbildningar förutom CHD kan opereras med framgång, såsom esofagusatresi. Med modifierad Delphi-teknik bland spanska barnlungläkare föreslås användning av palivizumab till barn som har opererats för esofagus- och svåra diafragmamissbildningar upp till 12 månaders ålder, men utsträckt till 2 års ålder efter lungtransplantation (19).

### Cystisk fibros

Epidemiologiska studier antyder att barn med cystisk fibros (CF) kan ha en något ökad frekvens av sjukhusvård vid RSV, men det saknas evidens för att profylax med palivizumab skulle vara av värde. Baserat på befintliga studier saknas alltså stöd för att rekommendera profylax med palivizumab vid CF (1).

### Tid för profylax

Behandlingstid med palivizumab har diskuterats. Internationellt har behandlingsrekommendationer dock varierat mellan tre och fem månaders behandling. RSV-skyddande

tröskelvärde för människa är inte fastställt. I djurförsök bedömdes 25–30 µg/ml i serum vara en skyddande nivå för LRTI (8). Det finns inget skäl att behandla i mer än fem månader, då den då ackumulerade nivån varar ytterligare någon månad (1).

### Sen effekter efter RSV-bronkiolit under första levnadsåret

En svensk prospektiv studie visade signifikant överrepresentation av astma, klinisk allergi och känslighet mot perenna allergener hos unga vuxna efter RSV-bronkiolit under första levnadsåret (20), vilket kan tala för vulnerabelt Th2-immunsystem i tidig ålder (21). I en svensk registerstudie (1981–1995) fann man en separat ökning av astma från 10 års ålder, dels på grund av prematuritet < 29 GV vid födelsen, dels på grund av luftvägsinfektion under spädbarnsåret. Faktorerna förstärkte varandra (22).

### Sen effekter av palivizumab på RSV-bronkiolit efter första levnadsåret

I prospektiva studier har man följt underburna barn som fått palivizumab och jämfört dem med obehandlade, matchade kontroller från 2–5 års ålder. Man påvisade då 50 % reduktion av *wheezing* i indexgruppen, även efter justering för hereditet för astma, tobaksrökare och öppen spis i hushållet. Likaså förelåg en signifikant reduktion (68 %) av astma hos de barn i indexgruppen som inte hade hereditet för astma eller atopisk sjukdom jämfört med de matchade kontrollerna (23,24).

### Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av palivizumab är svårbedömd enligt en Cochranerapport (2013) där 34 studier sammanvägts (25). Beräkningsmodellerna varierar, om man räknat på ett års eller på livslång horisont, samt om förutsättningen har varit om palivizumab indirekt sänker mortalitet eller inte. Alla 21 studier som visade kostnadseffektivitet hade sponsrats av läkemedelsindustrin. Av dem som visade tveksam kost-

nadseffektivitet saknade 9 av 10 författare intressekonflikt.

*American Academy of Pediatrics* (AAP) påpekar att som regel rör det sig om 2–3 dygns vård vid en RSV-infektion, och i detta avseende är palivizumab knappast kostnadseffektivt. Statistiskt signifikant minskning av mortalitet relaterad till RSV-infektion har inte visats vare sig för palivizumab eller för motavizumab, vilket gör att faktorer som reducerad mortalitet eller ökade levnadsår inte kan användas i en kostnadsanalys (1).

### Tidigare svenska rekommendationer

Läkemedelsverket publicerade svenska rekommendationer år 2000 för barn med prematuritet och BPD. Då förslogs att palivizumab skulle användas mycket restriktivt och i huvudsak till barn med BPD som har eller nyligen har haft aktuell behandling för sin kroniska lungsjukdom och till barn födda före utgång av GV 26 och som är yngre än 6 månader (26).

### Aktuella amerikanska rekommendationer

Amerikanska rekommendationer publicerades senast av AAP 2014 (1) och beskriver följande:

Palivizumabprofylax kan övervägas vid:

- prematuritet och BPD
- prematuritet < 29 GV utan BPD
- barn < 1 år med hemodynamiskt signifikant CHD.

Ingen specifik rekommendation utan bedömning från fall till fall vid tillstånd som:

- missbildningar av matstrupe och allvarliga missbildningar i andningsvägar samt lungor
- progressiv neuromuskulär sjukdom
- Downs syndrom utan CHD eller med CHD utan pulmonell hypertension
- andra kromosomala avvikelser.

Övriga kommentarer:

- Poängterar värdet av prevention mot RSV-smitta; genom god handhygien, genom att undvika förskolegrupper och folksamlingar, vikten av bröstmjölkutfödning och att undvika tobaksrök, såväl primär som sekundär.
- Strikt restriktion av besökare på neonatalavdelningar bör genomföras under infektionssäsong.
- Ingen evidens finns för att rutinmässigt ge palivizumab profylaktiskt på neonatal intensivvårdsavdelning (NICU) i syfte att hindra vårdrelaterad RSV-infektion (1,27).
- Ingen skillnad i senare hospitalisering på grund av RSV-infektion om palivizumab getts under vårdtiden eller endast vid utskrivningen (28).

### Referenser

1. Committee on infectious disease and Bronchiolitis guidelines committee, American Academy of Pediatrics. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620–38.
2. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89:422–34.
3. Murray J, Saxena S, Sharland M. Preventing severe respiratory syncytial virus disease: passive, active immunisation and new antivirals. *Arch Dis Child*. 2014;99:469–73.
4. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93–9.
5. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al. Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a non-inferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125:35–51.
6. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1997;176:1215–24.
7. The IMPact study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531–7.
8. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 study group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:110–5.
9. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, et al. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:823–7.
10. Henckel E, Luffthander J, Berggren E, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:27–31.
11. Navé L, Eriksson M, Ewald U, et al. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr*. 2004;93:1470–3.
12. de Crae AJ, Vickers AJ, Tijssen JG, et al. Number-needed-to-treat and placebo-controlled infants. *Lancet*. 1998;351:310.
13. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, et al. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Ed*. 2005;990:F64–8.
14. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, et al. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age  $\leq$  30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:189–92.
15. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791–9.
16. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009;95:99–103.
17. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis – A prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076–81.
18. Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:364–9.
19. Gaboli M, de la Cruz OA, de Agüero MI, et al. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: a delphi study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:490–502.
20. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65:1045–52.



21. Walton JP, Johnstone SL, Sebastian L. Role of respiratory viral infections in the development of atopic conditions. *Cur Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:150–3.
22. Montgomery S, Bahmanyar S, Brus O, et al. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3:e004034.
23. Simões EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatrics.* 2007;151:34–42.
24. Simões EAF, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, et al. The effect of respiratory syncytial virus of subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J allergy Clin Immunol.* 2010;126:256–62.
25. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review). *Cochrane Library.* 2013;4:CD006602.
26. Navér L. Profylax med palivizumab (Synagis®) mot RSV hos för tidigt födda barn. Tvåårsuppföljning av den nu gällande svenska behandlingsrekommendationen. Information från Läkemedelsverket. 2004;4:59–60.
27. Katz BZ, Sullivan G. Respiratory syncytial virus prophylaxis in a tertiary care neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:842–4.
28. Ohler KH, Pham JT. Comparison of the timing of prophylactic palivizumab dosing on hospitalization of neonates for respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:1342–6.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

# Profylax mot RSV-infektion till hjärtsjuka barn

Jan Sunnegårdh

## Sammanfattning

Allvarliga medfödda hjärtfel utgör klara riskfaktorer för komplikationer vid RSV-infektion (respiratoriskt syncytialvirus) under de första levnadsåren. Ett flertal studier har visat att profylaktisk behandling med den monoklonala antikroppen palivizumab minskar risken för behov av sjukhusvård vid RSV-infektion hos barn med allvarligt medfött hjärtfel. På grund av den stora variationen av olika typer av medfödda hjärtfel har det varit svårt att definiera vilka grupper av dessa barn som ska få profylaxbehandling. Internationellt och även i Sverige utarbetades tidigt riktlinjer för användningen av palivizumab och nyligen uppdaterade Svensk Barnkardiologisk Förening sina riktlinjer för användningen. Flera hälsoekonomiska studier har genomförts avseende användningen av palivizumab hos hjärtsjuka barn, dock med varierande resultat.

## Bakgrund

Allvarligt medfött hjärtfel är en välkänd riskfaktor för komplikationer vid RSV-infektion (respiratoriskt syncytialvirus) under de första levnadsåren. Detta beskrevs redan 1982 av MacDonald och medarbetare (1) och har sedan bekräftats i flera studier (2,3). Eftersom effektiv behandling av RSV-infektion saknas har i stället förebyggande behandling använts sedan utvecklingen av en monoklonal antikropp (palivizumab) mot RSV (4). Behandlingen har i flera studier visats vara effektiv (5,6), men riktlinjer för denna behandling har varierat mellan länder och har också uppdaterats genom åren (7–9). Inte minst har kostnaderna debatterats (10,11).

## ”Incidensen medfödda hjärtfel hos levande födda anges till cirka 0,8 %”

### Hjärtsjukdomar hos barn – en översikt av sjukdomspanorama och behandlingsprinciper

Hjärtsjukdomar hos barn innefattar framför allt de medfödda hjärtfelen, även om rytmrubbningar, hjärtmuskelsjukdomar liksom virus- och bakterieinfektioner i hjärta och kärl också kan ge allvarliga sjukdomstillstånd hos barn och ungdomar (12). Incidensen medfödda hjärtfel hos levande födda anges till cirka 0,8 %, vilket innebär att 600 till 700 barn med medfött hjärtfel föds per år i Sverige. Medfödda hjärtfel brukar delas in i cyanotiska eller icke-cyanotiska, vilket endast antyder om cirkulationsförhållandena leder till en normal eller till en för låg syremättnadsgrad i det arteriella blodet.

Vid många av de cyanotiska hjärtfelen, exempelvis Fallots anomali eller de med uttalad stenosis eller atresi av lungartärklaffen, är lungblodflödet minskat. Fallots anomali utgör cirka 5 % av alla medfödda hjärtfel, liksom transposition av de stora artärerna, där lungblodflödet emellertid inte är minskat.

De vanliga icke-cyanotiska medfödda hjärtfelen är hål i förmaks- eller kammarskiljeväggen, öppetstående ductus arteriosus, eller det mer komplicerade komplett atrioventrikulär septumdefekt där en defekt centralt i förmaks- och kammarskiljeväggen föreligger. Dessa hjärtfel har alla ett ökat lungblodflöde. Förträngningar i exempelvis aortaklaffen eller i kroppspulsådern, coarctatio aortae, räknas också till gruppen icke-cyanotiska medfödda hjärtfel.

Felbildningar av hjärtats strukturer förekommer ofta i kombination, vilket gör att en indelning i olika undergrupper är svår. Drygt 10 % av medfödda hjärtfel är direkt livshotande i anslutning till födseln. Vid dessa hjärtfel är antingen blodflödet till lungorna eller till systemkretsloppet beroende av att fosterförbindelsen, ductus arteriosus, är öppetstående (ductusberoende medfödda hjärtfel). Exempel på de förra är de med atresi eller uttalad stenosis av lungartärklaffen, och exempel på de senare är coarctatio aortae, underutveckling av den vänstra kammaren eller extrem förträngning av aortaklaffen. Sedan mer än 30 år ges barn med dessa hjärtfel omgående prostaglandin i infusion så att de kommer i gott skick till kirurgisk behandling eller behandling med kateterteknik.

Huvudsymtomen vid medfödda hjärtfel är antingen hjärtsvikt eller cyanos, med en kombination av dessa i ett mindre antal fall. Om man bortser från de fall som föds med livshotande hjärtfel, utvecklas hjärtsvikt vanligen först vid någon månads ålder eller senare, exempelvis hos barn med stort hål i kammarskiljeväggen eller hos barn med Downs syndrom och komplett atrioventrikulär septumdefekt. Hjärtsvikten beror i dessa fall på att den vänstra kammaren måste upprätthålla inte bara systemcirkulationen utan även ökningen av lungblodflödet, så kallad vänster-höger shunt. Symtomet cyanos förekommer vanligen hos barn med minskat lungblodflöde, och i mer komplicerade fall där lungcirkulationen kontrolleras med en inopererad förbindelse vanligen mellan kroppspuls- och lungpulsådern (så kallad Blalock-Taussig-shunt), i syfte att öka lungblodflödet.

Framstegen inom diagnostik och behandling av de medfödda hjärtfelen har varit enorma under de senaste årtiondena, med en tidig dödlighet (inom 30 dagar) efter kirurgisk behandling på endast 1–2 % i Sverige och en överlevnad till vuxen ålder i nästan 95 % av fallen.

Varje år genomgår cirka 500 barn hjärtkirurgi i Sverige, och de flesta opereras redan under första levnadsåret. Medianålder vid ingreppen är fyra till fem månader. I drygt 10 % av fallen är hjärtfelet så komplicerat att man inte kan korrigera detta till ett så kallat tvåkammerssystem (normal cirkulation), utan ytterligare ingrepp kommer att behövas för dessa svårt sjuka patienter som alltså bara har en fungerande hjärtkammare. I de få fall där kirurgisk behandling inte går att genomföra eller inte gett ett acceptabelt resultat

finns sedan länge hjärttransplantation som en sista utväg. Detta utförs på ungefär tio barn per år i landet.

Sedan ett par decennier har diagnostik av medfödda hjärtfel varit möjlig redan under fostertiden och denna utveckling har ökat tydligt under det senaste decenniet. Detta har medfört att fler foster med komplicerade medfödda hjärtfel aborteras.

## ”Variationen av medfödda hjärtfel innebär svårigheter att studera effekten av RSV-profylax”

### Erfarenheter i Sverige av RSV-infektioner hos hjärtsjuka barn

I två studier baserade på förhållandena i Stockholmsregionen före och efter introduktionen av förebyggande behandling med palivizumab (13,14) fann man att 32 av 500 (6,4 %) barn med medfött hjärtfel som inte hade fått förebyggande behandling hade sjukhusvårdats för RSV-infektion under perioden 1998–2002. Tyvärr studerades inte effekten av behandling med palivizumab hos barn med medfött hjärtfel. I en annan svensk studie avseende sjukhusvård och sjukdomsförlopp vid RSV-infektion hos 420 barn som under åren 1999–2002 opererats för medfött hjärtfel före två års ålder, fann man att 6,2 % av dessa vårdats på sjukhus för RSV-infektion (15). I denna studie fann man att inte mindre än 29,3 % av barnen också hade andra sjukdomstillstånd förutom hjärtfelet, exempelvis Downs syndrom eller lungsjukdomar, och att andelen fall som vårdats på sjukhus för RSV-infektion var klart högre i denna grupp; 13,8 %. De flesta barn som krävde sjukhusvård för RSV-infektion var under sex månader. Inget barn avled som en direkt följd av RSV-infektionen.

I en studie av hjärtsjuka barn under två års ålder under säsongerna 2010–2011 och 2011–2012 fann man att 66 av 1 728 barn (3,8 %) vårdats på sjukhus för RSV-infektion (16). Den relativa risken för sjukhusvård av hjärtsjuka barn på grund av RSV-infektion i jämförelse med barn utan hjärtsjukdom var 2,06 (95 % KI 1,6–2,6;  $p < 0,0001$ ). I en utvärdering av följsamheten till de svenska rekommendationerna för profylaktisk behandling med palivizumab, fann man att endast 49 % av barnen som föddes före RSV-säsongen och 25 % av dem som föddes under säsongen hade fått behandling. Tre av de tio barn som hade fått profylax men som ändå sjukhusvårdats för RSV-infektion hade kromosomrubbningar. Endast ett av dessa barn krävde respiratorvård i samband med infektionen och i tre fall fick tidpunkten för operation skjutas fram. Inget av dessa barn avled på grund av RSV-infektion.

### Rekommendationer för profylax mot RSV-infektioner – internationellt och nationellt

En klar svårighet vid studier av effekten av RSV-profylax för barn med hjärtsjukdom är den stora variationen av medfödda hjärtfel. Risken för komplikationer vid RSV-infektion hos

ett hjärtsjukt barn kan mycket väl variera mellan de olika hjärtfelen, men med en totalt sett liten risk för behov av sjukhusvård vid RSV-infektion och med endast få patienter i de olika undergrupperna är skillnader svåra att påvisa. Trots att man i de två enda randomiserade, kontrollerade studierna som genomförts för att studera effekten av profylax med palivizumab hos barn med allvarliga medfödda hjärtfel (5,6) involverat inte färre än 1 287 respektive 1 236 patienter, var antalet patienter för få för att tillåta en jämförelse mellan barn med olika typer av medfödda hjärtfel.

I en aktuell och omfattande analys (17) avseende profylax med palivizumab sammanfattas att behandlingen effektivt minskar incidensen för allvarlig RSV-infektion i de nedre luftvägarna hos såväl barn med kronisk lungsjukdom eller prematurt födda barn som hos barn med ett allvarligt medfött hjärtfel. Två randomiserade, kontrollerade multicenterstudier avseende barn med medfödda hjärtfel har genomförts, en för jämförelse mellan profylax med palivizumab och placebo (5) och en för jämförelse mellan profylax med palivizumab och motavizumab (6). I den senare påvisades ingen skillnad mellan preparaten avseende effekten på behov av sjukhusvård vid RSV-infektion hos barn med allvarligt medfött hjärtfel. Däremot sågs en högre incidens av allergiska reaktioner efter profylax med motavizumab. Resultaten av effekten hos palivizumab var jämförbara mellan de två studierna. En Cochraneanalys (17) omfattade även analys av de hälsoekonomiska effekterna av profylax med palivizumab i de olika riskgrupperna, men trots en mycket ingående genomgång av litteraturen kvarstår osäkerhet vid uppskattningen av kostnadseffektiviteten. Skäl till de varierande resultaten i dessa hälsoekonomiska studier är till viss del olikheter i de studerade patientmaterialen, men skillnader i utfall sågs även mellan studier beroende på om läkemedelsföretaget varit delaktigt i finansieringen av studierna eller inte. I en systematisk översikt och metaanalys av mortalitet och morbiditet i de olika riskgrupperna påvisades också en minskning av dödlighet och behov av sjukhusvård hos högriskbarn som fått palivizumab som profylax (18).

Initialt, efter den omfattande randomiserade, placebo-kontrollerade multicenterstudien (5), utarbetades i USA och Europa riktlinjer för användning av profylax mot RSV-infektioner hos barn med allvarliga medfödda hjärtfel (7,8). Riktlinjerna i Sverige var mer restriktiva avseende användningen av palivizumab, med begränsning till barn under ett års ålder med allvarliga medfödda hjärtfel (9).

Nyligen reviderades dessa riktlinjer i USA, med en klart mer restriktiv hållning med en sänkt övre åldersgräns till ett år och begränsning till barn som medicineras för hjärtsvikt (7). Man har preciserat att barn med förmaksseptumdefekt, mindre hål i kammarskiljeväggen, förträngning i lungartärklaffen, lindrig eller måttlig förträngning i aortaklaffen, lindrig coarctatio aortae samt öppetstående ductus arteriosus inte ska få profylax. Detta gäller även barn som genomgått korrektiv kirurgi med så gott resultat att de inte behöver fortsatt medicinering för hjärtsvikt. Barn med hjärtmuskelsjukdom som är så lindrig att farmakologisk behandling inte krävs ska inte heller ges profylax. Avsteg från riktlinjen att barn över ett års ålder inte bör få RSV-profylax kan dock ske för barn som genomgått hjärt-lungmaskinkirurgi och om barnet kräver fortsatt medicinering för hjärtsvikt eller för de barn som står på väntelista för hjärttransplantation.

I stort överensstämmer dessa riktlinjer med de svenska (9). En ytterligare precisering i de svenska riktlinjerna av handläggning vid olika grader av specifika medfödda hjärtfel och hjärtsjukdomar är dock önskvärd, liksom hur profylaktisk behandling ska ske under olika skeden av behandlingen av hjärtsjukdomar hos barn.

## Referenser

- MacDonald NE, Breese Hall C, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397–400.
- Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: A review. *Pediatr Cardiol*. 1996;137:163–8.
- Khongphatthanayothin A, Wong P, Samara Y, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: Postoperative course and outcome. *Crit Care Med*. 1999;27:1974–81.
- Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1997;176:1215–24.
- Feltes TF, Allison AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytialvirus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–40.
- Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2001;70:186–91.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:415–20.
- Tulloh RMR, Feltes TF. The European forum for clinical management against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2005;15:274–8.
- Handläggning av RSV-infektion hos hjärtsjuka barn – kompletterande information. Information från Läkemedelsverket. 2004;4:29–31.
- Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2004;114:1606–11.
- Bentley A, Filipovic I, Gooch K, et al. A cost-effectiveness analysis of respiratory virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*. 2013;3:1–12.
- Sunnegårdh J. Barnkardiologi – en översikt. 2:a upplagan. Studentlitteratur; 2014.
- Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Östlund, et al. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in tertiary care setting. *Acta Paediatr*. 2002;91:593–8.
- Henckel E, Luthander J, Berggren, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1–5.
- Sunnegårdh J, Jansson J, Nygren A. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with significant congenital heart disease (abstract). Association for European Paediatric Cardiology, XXXIX Annual meeting, Munich, 19–22 May, 2004. *Cardiol Young*. 2004;14 (Suppl. 2):87–8.
- Granbom E, Fernlund E, Sunnegårdh J, et al. Evaluating national guidelines for the prophylactic treatment of respiratory syncytial virus in children with congenital heart disease. *Acta Paediatr*. 2014;103:840–5.
- Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review). *The Cochrane Library*. 2013;4:1–105.
- Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;2:580–8.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Behandling vid RSV-infektion

Rutger Bennet, Margareta Eriksson

## Sammanfattning

Det är sedan länge känt att det inte finns någon effektiv farmakologisk behandling av infektion med respiratoriskt syncytialvirus (RSV). Ett stort antal Cochrane-översikter har bekräftat detta.

Bedömningen av effekten försåras av att man sätter olika diagnoser vid fynd av RSV, från obstruktiv bronkit till bronkiolit och pneumonit. Åtgärder som ofta används (utan evidens) är behandling med bronkdilatantia och/eller kortison samt sjukgymnastik. Adrenalin har visat sig ha kortvarig effekt men påverkar inte svårighetsgrad eller vårdtid.

Hyperton koksaltlösning (3–7 %) har under senare år varit föremål för flera studier utan att man övertygande har kunnat visa någon skillnad mot standardbehandling, som oftast består av koksaltinhalationer (0,9 %), slemsugning och understödande behandling.

Inte heller antivirala läkemedel eller antibiotika har visats ha någon effekt.

Avsaknaden av farmakologisk behandling gör understödande behandling desto mer väsentlig. Denna omfattar syrgas, mobilisering och borttagande av slem samt förebyggande av dehydrering och näringsbrist med hjälp av sondmatning. En syrgassaturation på 90 % anses tillräcklig hos ett stabilt barn (Hb-O<sub>2</sub>-dissociationskurvan är nästan horisontell över 90 %).

## Inledning

Erfarenheter sedan 75 år tillbaka visar att det inte finns någon farmakologisk behandling av bronkiolit som gör skillnad på gruppnivå.

Tidigt stod det klart att diagnosen bronkiolit inte var klart avgränsad. Reynolds skrev 1963 om detta problem: *”a spectrum of pulmonary diseases which merges with bronchitis on the one hand and with bronchopneumonia on the other”* (1). Wright (1965) såg också dilemmat: *”the most frequent differential problem is the distinction between viral bronchitis,*

*asthmatic bronchitis and bacterial infection of the lower respiratory tract”* (2). Angående behandling skrev Reynolds: *”oxygen is vitally important, there is little convincing evidence that any other therapy is consistently or even occasionally useful”*, och Wright: *”a self-limited disease, the principle of primum non nocere should temper frustrated anxiety to do something”*. Under de följande åren kom upprepade gånger översiktsartiklar som konstaterade att det saknades underlag för farmakologisk behandling, samtidigt som man underströk betydelsen av understödande behandling.

## ”Avsaknaden av farmakologisk behandling gör understödande behandling mer väsentlig”

Under 2014 har ytterligare tre artiklar publicerats, som bekräftar bristen på farmakologisk behandling (3–5). Vid bedömning av rekommendationer måste man vara medveten om att det som på den amerikanska kontinenten kallas för bronkiolit i Europa benämns obstruktiv bronkit. Bronkiolit används i Europa för yngre barn som inte tidigare haft andningsbesvär.

Vid ett möte med *Excellence in Pediatrics* 2010 diskuterades bronkiolitbehandling mot bakgrund av tänkbara teoretiska verkningsmekanismer (Tabell I). Slutsatsen var att ingen av dessa behandlingar i flera kontrollerade studier åstadkommit någon statistiskt signifikant skillnad hos patienterna.

Nedan följer korta kommentarer i relation till Tabell I och ett stort antal översiktsartiklar. Som framgår av Tabell II har tretton typer av behandlingar bedömts flera gånger i Cochrane-översikter. Dessa referenser finns ej i referenslistan men nås lättast via [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) alternativt [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com); många uppdateras regelbundet och har flera äldre versioner.

Tabell I. Olika behandlingar vid RSV-infektion.

Eftersträvad effekt	Modaliteter
Förbättrat luftflöde	CPAP, andningsgymnastik, bronkdilatation
Minskad slemhinneinflammation	Steroider, leukotrienantagonister
Minskat slemhinneödem	Näsdroppar, adrenalin
Slemmobilisering	Hyperton koksaltlösning

Tabell II. Cochrane-översikter\*.

Behandling	År	Förstaförfattare
CPAP	2015	Jat KR
Antibiotika	2014	Spurling GK
Bronkdilatantia (beta-2-agonister)	2014	Gadomski AM
Högflödesgrimmor	2014	Begg S
Hyperton koksaltlösning	2013	Zhang L
Glukokortikoider	2013	Fernandes RM
Deoxyribonukleas	2012	Enriquez A
Sjukgymnastik	2012	Roqué i Figuls M
Adrenalin	2011	Hartling L
Syrgas	2009	Rojas MX
Ribavirin	2007	Ventre K
Immunoglobulin	2006	Fuller H
Antikolinergika	2005	Everard ML

\*Översikterna återfinns på [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).

Tabell III. Studier av hyperton koksaltlösning, publicerade efter Cochrane-översikten 2013.

Förstaförfattare	År	Effekt
Zhang (ledare) (10)	2015	Ingen slutsats
Cunningham (ledare) (11)	2014	Ingen slutsats
Sharma B (13)	2013	Ingen skillnad
Nenna R (14)	2013	Ingen skillnad
Florin T (15)	2014	Ingen förbättring efter behandling på akut-mottagning
Wu S (16)	2014	Färre inläggningar i slutenvård från akut-mottagning
Teunissen J (17)	2014	Ingen skillnad
Jacobs J (18)	2014	Ingen skillnad
Everard M (19)	2014	Ingen skillnad
NCTQ	Pågår	

## Inhalationsbehandling

### Bronkdilatantia

I 30 studier inkluderande 1 992 barn från tolv länder fann man ingen bestående effekt av bronkdilatantia, såsom olika typer av beta-2-stimulerare. Man har i stället i 19 studier omfattande 2 256 barn diskuterat om alfa-2-stimulering med adrenalin skulle kunna minska ödemet. Behandling med adrenalin ledde till en kortvarig förbättring men påverkade inte vårdtidens längd. Bristen på effekt stöds av en norsk studie där man inte fann någon skillnad mellan adrenalin- respektive koksaltinhalationer (6). Man fann dessutom att behandling vid behov i stället för vid regelbundna tider var att föredra (dock inses lätt att man ändå kan behöva ha regelbundna tider på en avdelning där arbetet behöver fördelas).

### Kortison

Kortison har studerats i 17 studier inkluderande 2 596 barn utan att man funnit någon effekt. Tänkvärd är den studie med avsikt att undersöka cytokiner i trakealsekret hos svårt sjuka barn som behandlades med dexametason (7). Man fann ingen skillnad på nivåerna av tolv olika cytokiner jämfört med placebobehandling. Ett intressant fynd var i stället att den grupp som fått steroider hade mer RS-virus kvar, det vill säga steroider försenade elimineringen av RS-virus. I en multicenterstudie från Kanada har man studerat en *kombination* av adrenalin och dexametason, men inte heller där fann man någon skillnad mellan olika behandlingsgrupper (8).

### Hyperton koksaltlösning

Hyperton koksaltinhalation är i dag ett mycket aktuellt ämne och föremål för flera olika studier. Som verkningsmekanism föreslås en slemlösande effekt och minskning av

slemhinneödemet, vilket i sin tur skulle minska luftvägsmotståndet. I en Cochrane-översikt från 2013 av elva studier omfattande 1 090 barn kommer man fram till att det finns ett visst stöd för att en treprocentig koksaltlösning minskar såväl behovet av inläggning som vårdtiden (9). En av författarna till denna Cochrane-översikt har i en ledare i januari 2015 utökat analysen med ytterligare två studier och fann då inte längre någon minskning av vårdtiden (10). Vid separat analys av de fyra studier där flera doser gavs på akutmottagningen blev det en signifikant minskning av antalet barn som krävde sjukhusvård. I en färsk ledare diskuterar Cunningham problemet och sammanfattar resultatet från fyra nya stora studier där man inte funnit någon skillnad (11,12). I Tabell III sammanfattas det som publicerats efter Cochrane-översikten 2013. I samtliga nämnda översiktsartiklar tar författarna upp frågan om hyperton koksaltlösning utan att ta ställning för eller emot. Man framhåller dock att åtgärden som sådan inte är förenad med några komplikationer (4,5).

### Annan behandling

Sugning i näsan eller djupare i farynx, utförd i anslutning till inhalationer, har studerats i ett arbete (20). Man fann att djupa sugningar var förenat med längre vårdtid, vilket eventuellt kan förklaras av att det var svårare sjuka barn som behövde detta. Sugning i näsan mer sällan än var fjärde timme förlängde också vårdtiden. Det finns ingen studie som har tittat på kombination av inhalation av fysiologisk koksaltlösning (som vanligen används i Sverige) och sugningar i förhållande till ingen behandling alls. Intrycket är dock att dessa åtgärder är värdefulla som stödjande behandling.

Sjukgymnastik är ytterligare ett sätt att hjälpa till med sekretmobilisering. I en Cochrane-översikt har man sammanfattat resultatet från nio kliniska prövningar inkluderande 891 barn utan att ha funnit någon skillnad mellan behandlade och obehandlade.

Andra preparat som används för astma och obstruktiv bronkit är antikolinergika och leukotrienhämmare. Antikolinergika (ipratropiumbromid) har studerats i sex studier omfattande 321 barn utan någon klar skillnad i relation till placebo eller beta-2-stimulerare. Leukotrienhämmare (montelukast) för behandling av långdragna symtom efter det akuta skeendet har bedömts i ett översiktsarbete. Vid en analys av fyra studier med 1 430 spädbarn fann man ingen eller endast marginell effekt (21).

Deoxyribonukleas är ett rekombinant enzym som bryter ner och underlättar borttagandet av slem (används inom CF-vård). Det har studerats i tre studier med 333 barn utan att man fann någon nytta jämfört med placebo.

### Antiviral behandling

Ribavirin är ett antiviralt läkemedel med bred aktivitet. För att vara effektivt mot RSV krävs att preparatet inhaleras under 20 timmar per dygn. Tidiga studier visade på viss effekt med kortare längd på till exempel respiratorvård. Preparatet användes i viss utsträckning under en tioårsperiod. Efter att en Cochrane-översikt konstaterat tveksamt terapeutiskt värde har användandet helt upphört utom till vissa immunosupprimerade patienter.

Det finns nu antligen två antivirala medel i tidig utveck-

ling (22). Oralt GS-5806 hindrar virusinträde i cellen, har testats på vuxna och visat sig minska virusmängden efter intranasal inokulation hos tidigare friska individer (23).

Betydelsen av RSV-immunoglobulin i injektion för behandling av svår RSV-infektion hos högriskbarn har analyserats i en Cochrane-översikt där man inkluderat fyra studier med 311 huvudsakligen riskbarn. Man fann inte någon skillnad i förhållande till placebo.

### Antibiotika

Bakteriella superinfektioner är sällsynta och det finns sju studier med sammanlagt 824 barn som inte ger stöd för att antibiotika generellt förbättrar vården vid bronkiolit. Det kan inte uteslutas att det finns vissa subgrupper som har nytta av behandlingen. Som tidigare nämnts är en sådan subgrupp svårt sjuka barn i behov av intensivvård (24). Tecken på bakteriell superinfektion har med strikta kriterier, inklusive påvisande av växt i bronksköljvätska eller trakealsekret, påvisats hos 20–30 % av barn som kräver intensivvård. Vid val av antibiotika bör man välja ett preparat som täcker *Haemophilus influenzae*, då detta var det vanligaste fyndet.

## ”Inte enbart saturationsgränsen bör styra behandlingen med extra syrgas”

### Syrgasbehandling

Alltsedan RSV först beskrevs har tillförsel av extra syrgas framhållits som en viktig del av behandlingen. Problemet är att det är svårt att definiera när detta är nödvändigt. Inte enbart saturationsgränsen bör styra behandlingen. Symtom som takypné, takykardi och utmattning kan visa behov av syrgasbehandling, trots saturation inom accepterade gränser. Som nämns i bakgrundsdocumentet ”Respiratoriskt syncytialvirus – bakgrund” används olika rekommendationer för vilket SpO<sub>2</sub> som ska vara gräns för inläggning respektive utskrivning: i USA 90 %, i Europa 94 %. Skillnaden i syrgasinnehåll i blod är marginell då Hb-O<sub>2</sub>-dissociationskurvan är nästan horisontell över 90 %. I en nyligen publicerad studie från Kanada fick man etikkommitténs tillstånd att använda sig av en manipulerad oximeter som visade 3 % för höga värden (vid värden över 88 %) (25). Studien utfördes på i övrigt friska barn äldre än fyra veckor. Manipulationen ledde till 15 % färre sjukhusinläggningar utan att man kunde se några komplikationer. Det är möjligt att man behöver använda ett något högre värde hos ett barn som vid inläggning inte är stabilt och riskerar att försämras, medan man vid utskrivning av ett stabilt barn kan använda den lägre gränsen.

När syrgas behövs kan den administreras på olika sätt. Fyra studier på 479 barn har inte kunnat svara på frågan vilket administreringsätt som är bäst. Under senare år har det blivit vanligare att ge syrgas via höglödessystem där barnet får befuktad, varm syrgas med högt flöde. Det höga flödet ger ett visst CPAP och minskar andningsarbetet

(26,27). En fördel med högflödessystem är dess säkerhet och att det kan användas på en vanlig vårdavdelning i motsats till nasal eller intuberad CPAP. En Cochrane-översikt fann elva studier som dock inte gick att utvärdera då man inte haft matchade kontroller. Det finns ett antal pilotstudier där man i efterhand identifierat en historisk kontrollgrupp. Högflödessystem medförde minskat behov av intensivvård, men ingen skillnad vad gäller vårdtidens längd (28). I dessa studier har man funnit att cirka 10–20 % av patienterna är *non-responders* som kan identifieras tidigt.

## ”Det är viktigt att förebygga dehydrering och undernutrition”

### Understödjande behandling

Det är helt naturligt att man inför ett litet barn med RSV-infektion känner en uppgivenhet eftersom det inte finns någon behandling. Denna uppgivenhet får dock inte leda till att man försummar omvårdnaden.

I ett arbete från en samarbetsgrupp med önskan att minska onödiga åtgärder inom pediatrik (*practices of unproven benefit*) fick man i uppgift att lista de fem viktigaste åtgärderna. Fyra berörde just bronkiolitbehandling, nämligen röntgen, kortisonbehandling, bronkdilatantia och kontinuerlig syrgasmätning (29). Ett stort antal projekt har försökt att få bort dessa ”onödiga” åtgärder, med varierande framgång (30).

God allmän omvårdnad inkluderar som diskuterats ovan extra syrgas samt mobilisering av slem med sugning före och efter näsdroppar och eventuell inhalation med koksalt.

Många barn har matningssvårigheter och det är viktigt att förebygga dehydrering och undernutrition. Detta åstadkoms bäst med täta mål eller sondmatning. Från vissa håll har det funnits en oro att sondmatning kan belasta tarmen för mycket och leda till aspiration. Studier har dock visat att sondmatning i normalfallet är säkert och lika bra som intravenös vätska (31).

Till sist får man inte glömma att för barn med annan grundsjukdom är optimal behandling av denna väl så viktig.

### Referenser

1. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr*. 1963;63:1205–7.
2. Wright FH, Beem MO. Diagnosis and Treatment: Management of Acute Viral Bronchiolitis in Infancy. *Pediatrics*. 1965;35:334–7.
3. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*. 2009;155:728–33.
4. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:328–33.
5. Öymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014;22:23.
6. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368:2286–93.
7. Somers CC, Ahmad N, Mejias A, et al. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:477–85.
8. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2079–89.
9. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006458.
10. Zhang L. Multiple-dose hypertonic saline decreases bronchiolitis admissions. *J Pediatr*. 2015;166:206–8.
11. Cunningham S, Unger SA. Nebulised hypertonic saline in bronchiolitis: take it with a pinch of salt. *Thorax*. 2014;69:1065–6.
12. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474–502.
13. Sharma BS, Gupta MK, Rafik SP. Hypertonic (3 %) saline vs 0.93 % saline nebulization for acute viral bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013;50:743–7.
14. Nenna R, Papoff P, Moretti C, et al. Seven percent hypertonic saline–0.1 % hyaluronic acid in infants with mild-to-moderate bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:919–25.
15. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168:664–70.
16. Wu S, Baker C, Lang ME, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168:657–63.
17. Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, et al. The effect of 3 % and 6 % hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2014;44:913–21.
18. Jacobs JD, Foster M, Wan J, et al. 7 % Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014;133:e8–13.
19. Everard ML, Hind D, Ugonna K, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*. 2014;69:1105–12.
20. Mussman GM, Parker MW, Statile A, et al. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr*. 2013;167:414–21.
21. Peng WS, Chen X, Yang XY, et al. Systematic review of montelukast’s efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:143–50.
22. Murray J, Saxena S, Sharland M. Preventing severe respiratory syncytial virus disease: passive, active immunisation and new antivirals. *Arch Dis Child*. 2014;99:469–73.
23. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2014;371:711–22.
24. Levin D, Tribuzio M, Green-Wrzesinski T, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: a prospective study and evidence review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:390–5.
25. Schuh S, Freedman S, Coates A, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:712–8.
26. Milesi C, Baleine J, Matecki S, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med*. 2013;39:1088–94.
27. Pham TM, O’Malley L, Mayfield S, et al. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 [Epub ahead of print].
28. Mayfield S, Bogossian F, O’Malley L, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:373–8.
29. Quinonez RA, Garber MD, Schroeder AR, et al. Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved health-care value. *J Hosp Med*. 2013;8:479–85.
30. Ralston S, Garber M, Narang S, et al. Decreasing unnecessary utilization in acute bronchiolitis care: results from the value in inpatient pediatrics network. *J Hosp Med*. 2013;8:25–30.
31. Oakley E, Borland M, Neutze J, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1:113–20.

# RSV-infektion vid immunosuppression samt hos vuxna och äldre

Per Ljungman

## Sammanfattning

RSV (respiratoriskt syncytialvirus) är en allvarlig patogen hos gravt immunosupprimerade patienter, framför allt efter allogen stamcellstransplantation. Utveckling av nedre luftvägsinfektion/pneumoni har rapporterats hos cirka 40 % av dessa patienter och risken för död i RSV-pneumoni har rapporterats vara cirka 30 %. Patienter med mindre grad av immunhämning har lägre risk för utveckling av svåra komplikationer orsakade av RSV. Riskfaktorer för svår RSV-infektion är framför allt lymfocytopeni. Ribavirin är den mest studerade antivirala substansen vid RSV-infektion men det finns inga kontrollerade studier. Ribavirin gavs tidigare huvudsakligen som inhalation men har under senare år framför allt givits peroralt. Sammanställningar av publicerade rapporter talar för att behandling med ribavirin minskar risken för utveckling av nedre luftvägsinfektion/pneumoni och minskar dödligheten vid RSV-pneumoni hos stamcellstransplanterade patienter. Ribavirin är teratogent och får därför inte ges till gravida. Den vanligaste biverkningen av peroralt givet ribavirin är hemolytisk anemi. Tillägg av intravenöst immunglobulin (IVIG) kan eventuellt förbättra behandlingseffekten vid svår RSV-infektion hos immunosupprimerade.

RSV är också en betydelsefull patogen hos framför allt äldre individer och patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Det finns inga publicerade studier av specifik antiviral behandling för RSV-infektion i dessa patientgrupper.

## RSV hos immunosupprimerade

### Epidemiologi

RSV är sedan 25 år tillbaka en identifierad orsak till svåra och även dödliga infektioner hos patienter som är högradigt immunosupprimerade, såsom benmärgs-/stamcellstransplanterade och patienter som genomgått lungtransplantation. I de tidigast rapporterade studierna var dödligheten i RSV-pneumoni mycket hög, vilket åtminstone till en del kunde förklaras av att infektionerna diagnostiserades sent i förloppet, inte sällan i samband med obduktion. Under den tid som gått sedan dessa tidiga rapporter har prognosen till synes förbättrats, men RSV-pneumoni efter allogen stamcellstransplantation har fortfarande en hög dödlighet (1–3).

Risken för RSV-infektioner hos immunosupprimerade patienter beror i första hand på RSV-epidemiologin i det omgivande samhället (4) men också på en hög risk för spridning inom sjukvårdsenheter. Detta har tydligt visats i flera studier som använt molekylärbiologiska tekniker för att typa stammar vid utbrottsituationer på transplantationsavdelningar (4,5).

### Riskfaktorer för svår RSV-sjukdom

Patienter med uttalad immunhämning, exempelvis de som genomgått allogen stamcellstransplantation, löper störst risk att utveckla nedre luftvägsinfektioner/pneumoni och progression till respirationsinsufficiens och död. Risken för nedre luftvägsinfektioner/pneumoni har i olika publicerade studier legat mellan 0–68 % (medeltal 38 %) och risken för död vid RSV-pneumoni har varierat mellan 0–70 % (medeltal 32 %) (6). Andra ”måttligt” immunosupprimerade patientgrupper verkar ha mindre risk för svåra infektioner, till exempel patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation, patienter med hematologisk eller annan malignitet, eller organtransplanterade patienter (7). Barn med kongenitala immundefekter såsom SCID (*severe combined immune deficiency*) löper stor risk för att utveckla långdragna RSV-infektioner som kan utvecklas till svår pneumoni och andningsinsufficiens.

Ett flertal studier har analyserat riskfaktorer för nedre luftvägsinfektion/pneumoni hos stamcellstransplanterade patienter. Den viktigaste riskfaktorn är lågt lymfocytantal vilket identifierats i ett flertal studier. I en nyligen publicerad studie har det också visats att risken ökar gradvis med sjunkande lymfocytantal från i princip ingen risk hos patienter med lymfocytantal  $> 1,0 \times 10^9/l$  till närmare 50 % hos patienter med lymfocytopeni  $< 0,1 \times 10^9/l$  (1). Andra riskfaktorer som identifierats är högre ålder, neutropeni  $< 0,5 \times 10^9/l$ , rökning, totalkroppsbestrålning och transplantation med obeläktad eller *mismatched* stamcellsgivare (1,6). RSV-infektion har också associerats med en sen utveckling av andningspåverkan hos stamcells- och lungtransplanterade patienter. Detta har föreslagits bero på en immunologisk effekt av T-celler mot bronkioli, men detta är så här långt en obevisad hypotes (8,9).

## ”RSV-pneumoni efter allogen stamcellstransplantation har fortfarande hög dödlighet”

### Behandling

Det enda i Sverige godkända läkemedlet för behandling av RSV-infektion är ribavirin (Virazole) i inhalationsform. Indikationen är behandling av RSV-infektion hos bland annat immunosupprimerade barn. Det finns endast begränsade data för behandling av vuxna. Det har inte genomförts några kontrollerade studier på immunosupprimerade patienter som är tillräckligt stora för att tillåta slutsatser om effektivitet. Den enda hittills genomförda randomiserade, placebokontrollerade studien inkluderade endast 14 patienter (10). Det har därutöver publicerats ett större antal okontrollerade studier med användning av olika former av ribavirin, givet

som inhalation såväl som peroralt eller intravenöst (7,11–14). I en systematisk sammanställning av resultaten av dittills publicerade studier visade Shah och Chemaly att ribavirin givet mot RSV vid övre luftvägsinfektion, oavsett administreringsform, minskade risken för progress till nedre luftvägsinfektion/pneumoni från 44 till 16 % (3). När ribavirin gavs vid redan utvecklad nedre luftvägsinfektion/pneumoni, med eller utan tillägg av immunglobulin, minskade dödligheten till cirka hälften (från 80 till 36 %) (3). Shah et al. rapporterade också en större patientserie som behandlats med ribavirin i inhalationsform, där man dels fann bättre resultat för patienter behandlade efter 2001, eventuellt representerande diagnos tidigare i förloppet, dels en kraftigt minskad risk för progress till nedre luftvägsinfektion/pneumoni (2). Det finns dock praktiska nackdelar med att använda ribavirin som inhalationsbehandling till äldre barn och vuxna då behandlingen vanligtvis ges under 12–18 timmar/dag och kräver speciell utrustning. Eftersom ribavirin är teratogent krävs dessutom speciella skyddsåtgärder för behandlande sjukvårdspersonal. Det har därför funnits ett stort intresse för att testa ribavirin antingen peroralt eller intravenöst, och användningen av dessa administreringsformer har också ökat under senare år i både Europa och USA. Den dos som då använts är 15–20 mg/kg kroppsvikt uppdelat på tre dagliga doser (6,7,11). Behandling verkar minska risken för progression till nedre luftvägsinfektion. Avetisyan et al. rapporterade att 0 av 16 patienter som behandlades för övre luftvägsinfektion utvecklade nedre luftvägsinfektion/pneumoni (6) – en erfarenhet som idag utökats till att 2 av 32 behandlade patienter progredierade (Ljungman, opublicerad observation). Marcelin et al. rapporterade 84 patienter med måttlig till svår immunsuppression, huvudsakligen patienter med hematologisk malignitet med eller utan stamcellstransplantation, som behandlades med peroralt ribavirin (15). 24 av 84 patienter utvecklade nedre luftvägsinfektion/pneumoni men samtliga överlevde.

Ribavirin har också studerats vid behandling av RSV-infektion efter lungtransplantation. McCurdy et al. (16) rapporterade tolv patienter som behandlats med ribavirin i inhalationsform varav två dog av RSV-pneumoni. Li et al. jämförde i en liten retrospektiv studie peroral behandling (n = 6) och inhalationsbehandling (n = 15) med ribavirin och fann ingen skillnad i behandlingsresultaten efter sex månader (17). Glanville et al. studerade behandling med intravenöst ribavirin hos 18 patienter och rapporterade en mortalitet på 0 % och låg risk för utveckling av obstruktiv bronkiolit (18). Uckay et al. rapporterade åtta patienter med nedre luftvägsinfektion/pneumoni som inte gavs någon behandling och två patienter som fick ribavirin och palivizumab (19). Samtliga överlevde, oavsett om de fått behandling eller inte.

En annan fråga som har diskuterats är om antikroppsbehandling i form av intravenöst immunglobulin (IVIG) alternativt RSV-specifika monoklonala antikroppar, framför allt vid behandling av nedre luftvägsinfektion/pneumoni skulle kunna ge en additiv effekt till ribavirin. Det finns inga kontrollerade studier utan endast okontrollerade fallserier. I den systematiska sammanställningen av Shah och Chemaly fanns en tendens till lägre risk för progression till nedre luftvägsinfektion/pneumoni om ribavirin kombinerades med intravenöst immunglobulin, men denna tendens var inte statistiskt säkerställd (3). Hos patienter som behandlades för RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion/pneumoni sågs en statistiskt säkerställd skillnad för död (24 % risk hos patienter behandlade med inhalerat ribavirin kombinerat med immunglobulin jämfört med 50 % hos patienter som fick inhalerat ribavirin;  $p = 0,001$ ). Man konstaterade dock att mortaliteten var lägre i mer moderna studier vilket gjorde tolkningen av resultaten svår. Seo et al. fann dock ingen positiv effekt av tillägg av immunglobulin till ribavirin vid behandling av RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion/pneumoni (20). Ytterligare en osäkerhet är att immunglobulinet som använts i studierna var av olika typer. I vissa studier användes ”standard” intravenöst immunglobulin medan man i andra studier gav ett i USA tidigare registrerat immunglobulin med höga titrar av RSV-specifika antikroppar.

Det finns också en publicerad fas I-studie samt ett antal fallrapporter där den monoklonala antikroppen palivizumab (Synagis), i Sverige godkänd som RSV-profylax hos spädbarn, har använts för behandling av RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion/pneumoni (21). Seo et al. fann ingen positiv effekt på överlevnad när palivizumab använts som tillägg till behandling med ribavirin-inhalationer vid nedre luftvägsinfektion/pneumoni (20).

## ”Det enda i Sverige godkända läkemedlet för behandling av RSV-infektion är ribavirin”

### RSV hos vuxna och äldre individer

RSV har i ökande utsträckning dokumenterats som en viktig patogen hos immunkompetenta vuxna och äldre. I USA har man uppskattat att RSV årligen orsakar cirka 100 000–150 000 vårdtillfällen hos vuxna och att cirka 11 000–17 000 vuxna årligen dör av RSV (22). Högst risk har äldre med andra kroniska sjukdomar såsom KOL eller immunsuppression.

Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via [tidningsredaktionen@mpa.se](mailto:tidningsredaktionen@mpa.se)

Lee et al. rapporterade 607 patienter från Hong Kong, med en medelålder på 75 år och med RSV-orsakat behov av slutenvård, och jämförde med 547 patienter som under samma tid vårdades för influensa (23). Drygt 72 % av patienterna hade lunginfiltrat, 12,5 % hade bakteriella superinfektioner, 11 % krävde respiratorvård och mortaliteten efter 30 dagar var 9 %. Det var ingen skillnad i överlevnad eller antal slutenvårdsdagar mellan patienter med RSV jämfört med de som hade influensa. I en studie från Kanada rapporterades 86 patienter som krävde sjukhusvård på grund av RSV. Medelåldern var 74 år och 97 % hade andra underliggande kroniska sjukdomar varav en tredjedel rapporterades vara immunsupprimerade. Av patienterna utvecklade 52 % nedre luftvägsinfektion/pneumoni, 15 % krävde intensivvård och 6 % dog (24). I en studie på patienter (både immunsupprimerade och inte immunsupprimerade) med sjukhusassocierad pneumoni som krävde intensivvård, hade 27 % av patienterna RSV. Falsey et al. använde en prospektiv randomiserad studie av två olika influensavacciner för att identifiera patienter > 65 år med måttlig till svår *influenza-like illness* (ILI) som hade RSV-infektion. Av 556 episoder med ILI var 7,4 % orsakade av RSV. Prevalensen av RSV var 7,1 % hos patienter som också hade pneumoni och 12,5 % hos patienter som krävde sjukhusvård (25).

Widmer et al. rapporterade en studie av individer som besökte en akutmottagning på grund av luftvägsinfektion. Tio per 10 000 individer över 50 år med RSV-infektion krävde sjukhusvård medan motsvarande siffra för individer under 50 år var två av 10 000 (26). I en annan studie jämfördes behovet av sjukhusvård hos individer med RSV-infektion respektive influensa och femton av 10 000 individer med RSV krävde sjukhusvård. Motsvarande siffra för influensa var tolv av 10 000. Patienterna med RSV var äldre och hade oftare någon form av underliggande immunsuppression (27).

Det finns inga publicerade rapporter om effekten av specifik antiviral behandling mot RSV hos dessa patientgrupper.

## Referenser

- Kim YJ, Kwon J, Lee HW et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis.* 2014;209:1195–204.
- Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1872–80.
- Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117:2755–63.
- Chu HY, Englund JA, Podczewinski S, et al. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in an outpatient cancer center. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:844–51.
- Machado AF, Sallum MA, Vilas Boas LS, et al. Molecular characterization of strains of respiratory syncytial virus identified in a hematopoietic stem cell transplant outpatient unit over 2 years: community or nosocomial infection? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1348–55.
- Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus and coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2013;56:258–66.

- Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2008;46:402–12.
- Erard V, Chien JW, Kim HW, et al. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses. *J Infect Dis.* 2006;193:1619–25.
- Versluys AB, Rossen JW, van Ewijk B, et al. Strong association between respiratory viral infection early after hematopoietic stem cell transplantation and the development of life-threatening acute and chronic alloimmune lung syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:782–91.
- Boeckh M, Englund J, Li Y et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2007;44:245–9.
- Avetisyan G, Mattsson J, Sparrelid E, et al. Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features and outcome. *Transplantation.* 2009;88:1222–6.
- Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis.* 1992;165:987–93.
- Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:479–84.
- Sparrelid E, Ljungman P, Ekelöf-Andström E, et al. Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone Marrow Transplantation.* 1997;19:905–8.
- Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:242–50.
- Mc Curdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infections in lung transplant patients treated with ribavirin. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:745–53.
- Li L, Avery R, Budev M et al. Oral versus inhaled ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:839–44.
- Glanville AR, Scott AI, Morton JM, et al. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2114–9.
- Uckay I, Gasche-Soccal PM, Kaiser L, et al. Low incidence of severe respiratory syncytial virus infections in lung transplant recipients despite the absence of specific therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:299–305.
- Seo S, Campbell AP, Xie H, et al. Outcome of respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease in hematopoietic cell transplant recipients receiving aerosolized ribavirin: significance of stem cell source and oxygen requirement. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:589–96.
- Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, et al. Phase 1 evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *J Infect Dis.* 2001;184:350–4.
- Walsh EE, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in adult populations. *Infect Disord Drug Targets.* 2012;12:98–102.
- Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1069–77.
- Volling C, Hassan K, Mazzulli T, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:665.
- Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis.* 2014;209:1873–81.
- Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, et al. Respiratory syncytial virus- and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014;8:347–52.
- Widmer K, Zhu Y, Williams JV, et al. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus in older adults. *J Infect Dis.* 2012;206:56–62.