

## Handläggning av RSV-infektioner

---

### Respiratory syncytial virus infektioner hos vuxna och äldre patienter: Klinik, riskfaktorer och terapi

---

*Jan Andersson*

#### Respiratory Syncytial Virus (RSV) infektion hos vuxna samt äldre individer

Även om RSV-infektioner framför allt ger upphov till sjukdom under de två första levnadsåren är det inte ovanligt att äldre individer drabbas av symtomatisk RSV-infektion (1).

Sjukdomsdebuten liknar rhinovirusinfektioner med vanliga förkylningssymtom men är oftare förenad med subfebrilitet, konjunktivit, snuva, sekretorisk hosta, sinuit samt öronvärk (2). Sjukdomsdurationen är också längre, ofta sju till nio dygn. Jämfört med vuxna individer mellan 20 och 65 år, får äldre (>65 år) oftare bronkiolit/pneumoni och utvecklar obstruktiva symtom, tachypné samt tecken på hypoxi. I en studie på sjukhusvårdade patienter (>70 år) med diagnostiserad RSV-infektion ådrog sig två tredjedelar av de smittade pneumoni (3). I en annan studie på ineliggande geriatriska patienter med nosokomial RSV-smitta utvecklade 47% av patienterna pneumoni (4). Det är dock mycket ovanligt att RSV-infektion kompliceras med sekundär bakteriell pneumoni. Patienter med bakomliggande kronisk lung- eller hjärtsjukdom har ökad risk för allvarlig nedre luftvägsinfektion med RSV. Kliniskt kan RSV-infektion vara svår att skilja från influensa. Durationen av RSV-utsöndring hos gamla kan vara mycket varierande, från tre till sex dygn ända upp till 15 dygn (5). Laboratorieprover som CRP och vita blodkroppar kan vara förhöjda och radiologiskt kan RSV-pneumonier simulera bakteriell bronkopneumoni med fokala infiltrat (5). Diagnosen kan därför lätt förbises om inte de epidemiologiska förhållandena beaktas. Vanligtvis förekommer många fall samtidigt i nära omgivning och företrädesvis under januari till april månad. Dessutom är nosokomial smitta vanligt. Både farynx samt konjunktiva kan vara ingångsport. Inkubationstiden är kort oftast ej mer än tre till sex dygn. Såväl droppsmitta som kontaktsmitta förekommer. Virus i sekret droppar kan överleva upp till sex timmar på plasthandskar! Vid ett epidemiologiskt utbrott på en hematologavdelning togs prov på nasofarynxsekret från personalen. Hela 30% av all personal var odlingspositiv och en tredjedel av smittade hade kliniska symtom i form av mild övre luftvägsinfektion.

#### Kliniska varningssignaler på allvarlig RSV-infektion

De viktigaste varningstecken på nedre RSV-infektion är dyspné (100%), hosta (85%), obstruktivitet (50%), purulenta sputa (45%) medan feber endast kan påvisas hos 40% av patienterna. Näsvingespel samt förhöjd andningsfrekvens är två tidiga och kliniskt mycket viktiga tecken på djup luftvägsinfektion med RSV även hos vuxna och äldre, samt hos immunsupprimerade patienter (6).

## Epidemiologi

Infektioner hos vuxna och äldre personer är alltid reinfektioner. Individer med låga antikropps nivåer mot RSVs fusionsprotein samt låg halt av neutraliserande antikroppar i serum har högre risk att utveckla RSV-sjukdom (7). I en treårig studie utförd under vintermånaderna visades att 10% av alla samhällsförvärvade djupa luftvägsinfektioner som fordrade sjukhusvård hos äldre individer (>65 år) orsakades av RSV (8). I andra studier har visats att cirka 8% av alla luftvägsinfektioner hos geriatriska patienter var orsakade av RSV (9). I USA är cirka 2-9% av alla pneumonier med fatal utgång hos äldre individer (>65 år) associerade med RSV-infektion (10). I en studie på samhällsförvärvad pneumoni hos vuxna var RSV orsaken till djup luftvägsinfektion i 4,5% av alla fall diagnostiserade under vinterhalvåret (11). RSV är därmed en viktig differentialdiagnos vid djup luftvägsinfektion under vinterhalvåret.

## RSV-diagnostik hos vuxna och äldre individer

Virus isolering på nasofarynxsekret samt antigenpåvisning är hörnpelare i diagnostiken. Till skillnad från barn är antigen-detektion på nasofarynxsekret ej en tillförlitlig metod. Detta beror antagligen på att vuxna har lägre virusreplikation samt mindre sekretion från luftvägarna vilket försvårar diagnostiken. Virusisolering samt antigen-detektion kan också utföras på trakealsekret eller lavagevätska erhållen via bronkoskopi. Positivt svar på antigen-test kan erhållas inom ett par timmar. PCR-diagnostik för RSV på nasofarynxsekret finns utvecklat, men används ännu så länge i liten utsträckning. Serologisk diagnostik har mycket ringa värde hos vuxna och äldre patienter eftersom IgG-seropositivitet kvarstår livslångt efter primär infektion i barneåren. Ingen test för IgM-påvisning finns utvecklad för rutindiagnostik.

## Ribavirin

Ribavirin är en guanosin analog som visat signifikant effekt mot experimentell RSV-infektion hos möss och i *in vitro* försök på humanceller.  $IC_{50}$  uppnås vid en koncentration av 3-8  $\mu\text{g}$  (12). Mycket ringa risk för resistens finns rapporterad vid *in vitro* försök. Det finns också data på mus som indikerar att ribavirin kan ha en immunmodulerande effekt. Läkemedlet har visats kunna svänga cytokinsyntesen från ett Th 2 (IL-4, IL-5) till ett Th 1 (IL-2 samt IFN-gamma)\_typ av svar. Detta kan ha betydelse vid RSV eftersom barn med svår infektion visats ha en extensiv IL-4 syntes. Läkemedlet har teratogena egenskaper och får ej ges till gravida. Det ger också hemolys, vilket är den viktigaste biverkningen. Den hemolytiska effekten är dosberoende och därmed vanligare hos njursjuka. Ribavirin har en ren renal elimination samt en extremt lång halveringstid, varför det ska användas med mycket stor försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Ribavirin är kontraindicerat vid kronisk njursvikt eller kreatininclearance <50 ml/min.

Ribavirin aerosol (Virazole®) är för närvarande det enda marknadsförda antivirala läkemedlet i vårt land mot RSV-infektioner. Aerosolen är godkänt för behandling av RSV-infektion hos spädbarn och små barn med komplicerande hjärt/lungsjukdom, neurologisk sjukdom eller immunbristsjukdom. Ribavirin aerosol ges kontinuerligt under minst tre och högst sju dagar. Ribavirin för peroralt bruk (Rebetol®) är endast godkänt för hepatit C (hos vuxna patienter), medan ribavirin för intravenöst bruk endast finns tillgängligt på licens.

## Antiviral terapi till äldre individer

Dokumentation finns för behandling av barn, om än i begränsad omfattning, medan data avseende behandling av vuxna enbart föreligger i form av fallrapporter eller enstaka retrospektiva analyser (13). Detta är anmärkningsvärt. Redan 1983 publicerades en placebokontrollerad dubbel-blind experimentell studie på vuxna individer (14). Ribavirin eller koksalt gavs som aerosol 2 g x 3/dygn

under fem dygn och insattes två dygn efter intranasal inokulation av RSV. Samtliga individer blev sjuka samt utsöndrade virus. De ribavirinbehandlade patienterna hade kortare feberperiod och total sjukdomstid samt förkortad duration av virusutsöndring. Denna studie får dock närmast betraktas som en profylaxanalys eftersom terapin gavs innan symtomdebut. Det går därför inte att bedöma den kliniska nyttan av ribavirin i aerosol hos vuxna icke-immunsupprimerade patienter. Dokumentationen är alldeles för bristfällig både avseende pneumoni och obstruktiv bronkiolit hos vuxna (15). Inga ribavirinstudier är heller genomförda med peroralt eller intravenöst tillfört läkemedel. En prospektiv placebokontrollerad studie är nödvändig.

Data från immunsupprimerade patienter belyser hur viktigt det är att ribavirinbehandling insättes under mycket tidig sjukdomsfas samt att läkemedlet då kan förhindra pneumoniutveckling. Svårigheten ligger i att tidigt diagnostisera RSV genom antigendetektion, PCR eller virusisolering vilket bör göras redan vid minsta tecken på lindrig ÖLI. Det finns ett antal fallbeskrivningar med intravenöst eller peroralt givet ribavirin, i bägge fallen med en dos på 15-20 mg/kg fördelat på tre dygnsdoser. Det totala antalet vuxna och äldre patienter som behandlats är dock alltför begränsat för att tillåta några säkra konklusioner om terapieffekten (16-17).

## Konklusion

Sammanfattningsvis visar dessa data att RSV är en vanlig patogen hos äldre individer, och att den kan ge upphov till allvarlig sjukdom. RSV infektioner hos äldre är underdiagnostiserade i rutinsjukvård. Differentialdiagnoser inkluderar influensa (med överlappande säsongs-variation) och bakteriell pneumoni. Man bör i större utsträckning utnyttja den virologiska snabbdiagnostiken för att undvika onödig antibiotikabehandling och framför allt av smittspridnings/hygieniska skäl (risk för nosokomial smitta). Ribavirinterapi givet som aerosol 2 g x 3/dygn alternativt i form av intravenös eller peroral tillförsel 15-20 mg/kg fördelat på tre dygnsdoser förefaller att skydda immunsupprimerade patienter med övre RSV-luftvägsinfektion från att utveckla pneumoni. Behandling har troligen endast marginell (eller ingen) effekt vid etablerad pneumoni. Det finns inga behandlingsstudier av äldre patienter.

## Referenser

1. Fransén H, Sterner G, Forsgren M et al. Acute lower respiratory illness in elderly patients with respiratory syncytial virus infection. *Acta Med Scand* 1967;182: 323.
2. Center for Disease Control. Respiratory syncytial virus-Missouri. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1977;26: 351.
3. Ottolini MG, Hemming VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery. *Drugs* 1999;54: 867.
4. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283: 499.
5. Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 777.
6. Domachowske J.B, Rosenberg HF. Respiratory Syncytial Virus Infection: Immune response, immunopathogenesis and treatment. *Clin Microbiol Rew* 1999;12: 298.
7. Falsey AR, Walsh EF. Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *J Infect Dis* 1998; 177: 463.
8. Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, Kouides RW, Yuen JB et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995; 172: 389.

9. Morales F, Calder MA, Inglis JM, Murdoch PS, Williamson J. A study of respiratory infections in the elderly to assess the role of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1983;3:236.
10. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden. *J Infect Dis* 1999;179:25.
11. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Erdman DD, Plouffe FF et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996;174:456.
12. Sudo K, Wantanabe W, Mori S, Konno K, Shigeta S et al. Mouse model of respiratory syncytial virus infection to evaluate antiviral activity in vivo. *Antivir Chem Chemother* 1999;3:135.
13. Dominguez KD, Mercier RC. Treatment of RSV pneumonia in adults- evidence of ribavirin effectiveness? *Ann Pharmacother* 1999;6:739.
14. Aylward RB, Burdge DR. Ribavirin therapy of adult respiratory syncytial virus pneumonitis. *Arch Intern Med* 1991;151:2303.
15. Hall CB, Walsh EE, Hruska JF, Betts RF, Hall WJ. Ribavirin treatment of experimental respiratory syncytial viral infection. A controlled double-blind study in young adults. *JAMA* 1983;249:2666.
16. Liss, HP, Bernstein J. Ribavirin aerosol in the elderly. *Chest* 1988;93:1239.
17. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.

---

## RSV-infektioner hos immunosupprimerade patienter

---

*Per Ljungman*

RSV-infektioner har under det senaste decenniet uppmärksammats allt mer som viktiga orsaker till svåra och ofta dödliga infektioner hos gravt immunosupprimerade patienter såsom patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation.

Syftet med denna genomgång är att sammanfatta den kunskap som finns beträffande RSV med avseende på epidemiologi, riskfaktorer för allvarliga komplikationer och behandling. Det måste påpekas att de flesta studier som publicerats är av deskriptiv natur och väl upplagda, prospektiva och kontrollerade studier saknas helt.

### **Epidemiologi**

Ett flertal studier har publicerats där olika frekvenser av RSV-infektion och sjukdom anges. De diagnostiska metoderna varierar mellan studierna såväl beträffande vilka provmaterial som använts som beträffande vilka virologiska metoder som har använts i laboratoriet. Detta påverkar resultaten av studierna eftersom studier som jämfört virusisolering med antigenest hos vuxna immunosupprimerade patienter visat att virusisolering är känsligare och därmed med stor säkerhet upptäcker fler patienter med RSV (1).

Den första publikationen som visade på RSVs betydelse som patogen hos stamcellstransplanterade patienter skrevs av Englund et al. (2). I en studie från Seattle, Washington beskrev Harrington et al. ett utbrott av RSV under en 13-veckorsperiod då 16% av stamcellstransplanterade patienter diagnostiserades med RSV-infektion (3). Whimbey et al. vid MD Anderson Cancer Center i Houston, Texas studerade frekvensen infektioner med luftvägsvirus under två på varandra följande år. Alla patienter med symtom från luftvägarna provtogs och virusisolering för luftvägsvirus utfördes. Under dessa två säsonger upptäcktes ett luftvägsvirus hos 36% av patienterna och RSV hos 15% av patienterna (4). I en hittills opublicerad prospektiv multicenterstudie från European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) undersöktes alla patienter med luftvägssymtom för närvaron av ett luftvägsvirus. I denna studie som pågick under ett år användes antigenest av de flesta centra. Totalt hade 4,6% av patienterna som genomgick allogen stamcellstransplantation RSV-infektion medan ingen patient som genomgått autolog transplantation hade dokumenterad RSV (Ljungman et al., opublicerade data). Anledningen till dessa variationer kan vara antingen diagnostisk teknik eller den variation i frekvens RSV som finns år från år. Den senare hypotesen stöds av erfarenheter från Seattle där Ljungman et al. fann 1,3% RSV-infektion under en säsong (5) medan Harrington et al. under en annan säsong dokumenterade en frekvens av 16% under ett utbrott av RSV-infektion. Diagnostiken för RSV-infektion var densamma i bägge studierna.

Whimbey et al. studerade också frekvensen av RSV hos patienter med akut leukemi som inte genomgick stamcellstransplantation och fann en frekvens av 10% och en mycket hög mortalitet (83%) hos patienter som utvecklade pneumoni (6). Denna studie är dock unik och inget annat center som behandlar patienter med akut leukemi har rapporterat signifikanta problem med RSV. Wendt et al. visade att RSV-infektion är vanlig hos patienter som genomgått lungtransplantation (cirka 10%) och associerat med pneumoni och kronisk rejektion (7). Även patienter som är njur-

eller levertransplanterade har rapporterats kunna få svåra infektioner med RSV även om detta verkar relativt sällsynt.

Det finns en stor risk för spridning av RSV inom enheter som behandlar immunsupprimerade patienter. Detta har inneburit att vissa stamcellstransplantationsavdelningar har tvingats stänga under vissa perioder för att avbryta smittspridningen inom enheterna. Harrington et al. visade att sjukvårdspersonal och anhöriga också var infekterade i hög utsträckning i en epidemisituation på en stamcellstransplantationsenhet (3). Garcia et al. visade i en studie på denna risk och visade också att det går att via goda rutiner framför allt via handhygien och genom att undvika kontakt med infekterade personer minska denna risk för spridning (8).

### **Riskfaktorer för RSV-orsakad pneumoni**

Pneumoni med RSV har varit associerad med en hög dödlighet. Whimbey et al. rapporterade att 58% av patienterna med diagnostiserad RSV-infektion hade pneumoni och att dödligheten var 51% (4) Harrington et al. rapporterade att 58% av patienterna med RSV-infektion utvecklade pneumoni och att mortaliteten var 78% (3). Ljungman et al. rapporterade via en enkät till europeiska transplantationscentra en pneumonifrekvens av 68% och en mortalitet av 40% (9). Boeckh et al. rapporterade i en opublicerad retrospektiv analys från Seattlegruppen en pneumonifrekvens av 52% och en mortalitet i pneumoni av 66% (Boeckh et al., ICAAC 1999). Slutligen i den europeiska prospektiva studien (se ovan) rapporterade Ljungman et al. en frekvens pneumoni av 55% och en mortalitet av 22% (Ljungman et al., opublicerade data).

De riskfaktoranalysen som utförts har talat för en ökad risk för pneumoni hos patienter som genomgår allogeni i motsats till autolog stamcellstransplantation, patienter som har obesläktade respektive HLA-mismatchade donatorer och äldre patienter. Studierna har givit olika resultat beträffande om risken är ökad om patienterna är neutropena tidigt efter transplantationen. Whimbey et al. visade en ökad risk för pneumoni under aplastisk fas (6) medan Ljungman et al. kunde inte dokumentera någon korrelation med neutropeni, däremot fann man i denna studie en korrelation till lymfocytopeni (Ljungman et al., opublicerade data).

### **Behandling av RSV-pneumoni**

Ribavirin är det enda antivirala medlet med aktivitet gentemot RSV. Inhalationsformen av ribavirin (Virazole®) är i Sverige endast registrerad för användning hos barn och tablettformen är registrerad för användning gentemot hepatit C virus infektion hos vuxna. Den intravenösa beredningen av ribavirin är ej registrerad i Sverige.

Inga kontrollerade studier är publicerade vare sig för profylax mot eller behandling av RSV-infektioner hos immunsupprimerade patienter. Det läkemedel som använts mest är ribavirin antingen som aerosol eller intravenöst. De första resultaten med aerosolformen var mycket nedslående. Harrington et al. rapporterade en mortalitet av 78% om patienterna utvecklade pneumoni (3). Whimbey et al. visade att behandlingsresultaten blev bättre om behandling insattes tidigare och framför allt innan patienten utvecklat andningssvikt och krävt respiratorbehandling (4).

Intravenöst ribavirin har också använts för behandling av RSV-infektion. Två studier har publicerats. Lewinsohn et al. rapporterade endast 20% överlevnad hos tio behandlade patienter (10). Sparrelid et al. rapporterade bättre resultat i en studie där dock flertalet av patienterna behandlades med en kombination av både intravenöst och inhalerat ribavirin (11).

Under de senaste åren har flera studier publicerats där ribavirin kombinerats med hög dos intravenöst immunglobulin. Mekanismen för immunglobulins effekt är okänd men såväl immunmodulerande som antivirala mekanismer kan tänkas. Resultaten av dessa studier verkar visa en bättre effekt än med ribavirin enbart. Whimbey et al. rapporterade en mortalitet på 22% om behandlingen sattes in tidigt i förloppet mot 100% om patienterna hade utvecklat (6). De Vincenzo et al. rapporterade en överlevnad på 89% i en grupp av elva barn som behandlades med ribavirin och RSV-hyperimmunglobulin (12). Det är dock viktigt att påpeka att dessa kombinationsstudier har utförts i en tid när medvetenheten om att RSV är en viktig patogen hos allogent stamcellstransplanterade patienter är stor och att det är sannolikt att infektionerna diagnostiseras tidigare och därmed behandling kan startas tidigare.

Detta innebär att det finns flera kombinationsmöjligheter med intravenöst och inhalerat ribavirin med eller utan immunglobulin hos patienter med RSV-pneumoni. Dessa har analyserats med hjälp av de rapporter som inkommit till EBMT av patienter med RSV under de senaste fem åren. Denna patientserie innehåller för närvarande rapporter på 36 patienter med pneumoni. I denna analys hade patienter som erhölet kombinationen av intravenöst och inhalerat ribavirin den bästa överlevnaden (4 av 5 = 80%) medan patienter som erhölet endera formen ensamt eller immunglobulin utan ribavirin hade överlevnad mellan 45 och 50%. Beträffande kombinationen av ribavirin med iv immunglobulin så kunde denna studien inte bekräfta att tillägg av immunglobulin förbättrade överlevnaden. Patienter som behandlades med endast ribavirin i någon form hade en överlevnad av 60% medan patienter behandlade med kombinationen av ribavirin och iv. Immunglobulin hade en överlevnad på 55%. Tyvärr är det osannolikt att en prospektiv jämförande studie av ribavirin +/- immunglobulin kommer att genomföras.

Slutligen har Boeckh et al. rapporterat en fas II studie med en monoklonal antikropp mot RSV. Denna studie är ännu opublicerad. tolv patienter behandlades och tio överlevde. (Boeckh et al, ICAAC 1998). Det kommenterades dock av författaren att patienterna kunde karakteriseras som låg risk för pneumoni.

### **Profylax – "preemptive therapy" - för att förhindra utveckling av pneumoni**

Eftersom dödligheten hos patienter som utvecklat pneumoni är stor vore en effektiv förebyggande behandling av stort värde. Den strategi som har använts mest är så kallad "preemptive therapy" vilket innebär att patienter med övre luftvägssymtom orsakade av RSV behandlas med syfte att förhindra utvecklingen av pneumoni. Ingen kontrollerad studie har genomförts med denna strategi. Ghosh et al. behandlade i en pilotstudie 14 patienter med RSV-infektion med en kombination av ribavirininhalationer 6g /dag och iv immunglobulin (13). Fyra av 14 patienter utvecklade pneumoni varav två dog vilket innebär en mortalitet av 14%. Boeckh et al. har rapporterat 71 patienter behandlade med lågdos ribavirin (2g/dag) givet som inhalation (Boeckh et al. ICAAC 1999). 15% av patienterna utvecklade pneumoni innan behandling kunde sättas in och 36% av patienterna som fick ribavirininhalationer utvecklade pneumoni. Den totala mortaliteten i denna studie var 37%. I EBMT materialet ingår för närvarande 30 patienter med övre luftvägssymtom (Ljungman et al., opublicerade data). 14 av 15 patienter som fick behandling med ribavirin med eller utan immunglobulin överlevde. Å andra sidan överlevde alla 15 patienter som inte fick någon behandling alls. Det skall dock påpekas att de flesta patienter i den senare gruppen diagnostiserades lång tid efter transplantationen.

Det pågår sedan ett par år en randomiserad studie med ribavirin som "preemptive therapy" för övre luftvägsinfektion. Enligt de senaste rapporterna har denna studie haft mycket svårt att rekrytera patienter och det är oklart om den kommer att slutföras.

## Administration av ribavirin

Det har inte funnits något standardiserat sätt att ge ribavirin i de publicerade studierna. Beträffande inhalationsbehandlingarna har såväl kontinuerlig behandling 18 tim/dygn och uppdelad behandling med tre stycken tvåtimmarsinhalationer använts. Den vanligaste använda dosen i de rapporterade studierna är 6 g/dygn. Intravenöst ribavirin har givits i doser 15-25 mg/kg/dag uppdelat på tre doser (10-11).

## Slutsatser

RSV-infektioner kan ge svåra komplikationer och är associerade med signifikant dödlighet hos i första hand de immunsupprimerade patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation. Inga kontrollerade studier har rapporterats. Den rapporterade överlevnaden i RSV-pneumoni har förbättrats under de senaste åren och de behandlingar som rapporterats ge bättre resultat är kombinationen av intravenöst och inhalerat ribavirin eller av ribavirin och iv. immunoglobulin. Värdet av ribavirinbehandling hos patienter med endast övre luftvägssymtom är oklart.

## Referenser

1. Englund J, Whimbey E, Atmar R. Laboratory methods for the diagnosis of respiratory viral diseases. In: Bowden R, Ljungman P, Paya C, editors. *Transplant Infections*. 1:st edition ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1998. p.63-78.
2. Englund J, Sullivan C, Jordan M, Dehner L, Verceletti G et al. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988; 109:203-8.
3. Harrington R, Hooton T, Hackman R et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992; 165:987-93.
4. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22(5): 778-82.
5. Ljungman P, Gleaves CA, Meyers JD. Respiratory virus infection in immunocompromised patients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(1): 35-40.
6. Whimbey E, Champlin R, Englund J et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 393-9.
7. Wendt CH, Hertz MI. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1995; 10(4): 224-31.
8. Garcia R, Raad I, Abi-Said D et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection: prevention and control in bone marrow transplant patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 1997; 18: 412-6.
9. Ljungman P. Respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: The European perspective. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 3A).
10. Lewinsohn D, Bowden R, Matsson D, Crawford S. Phase I study of intravenous ribavirin treatment of respiratory syncytial virus pneumonia after marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2555-7.
11. Sparrelid E, Ljungman P, Ekelof-Andstrom E, Aschan J, Ringden O et al. Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 19(9): 905-8.

12. DeVincenzo JP, Hirsch RL, Fuentes RJ, Top Jr FH. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of lower respiratory tract infection in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation - a compassionate use experience. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(2): 161-5.
13. Ghosh S, Champlin RE, Englund J, Giralt SA, Rolston K et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(7): 751-5.

---

## RS-virus - epidemiologi, klinik, riskfaktorer och terapi

---

*Margareta Eriksson*

### **Inledning**

Under de 40 år som förflutit sedan RSV (Respiratory Syncytial Virus) första gången beskrevs har ett stort antal artiklar publicerats, många av dessa avseende riskfaktorer, klinik och komplikationer (1-4). I stort råder enighet om att det går att identifiera vissa grupper med en ökad risk för komplikationer, såsom behov av sjukhusvård och intensivövervakning samt någon gång respirator. Beräkningarna av riskens storlek varierar dock mycket mellan olika studier. Tidiga studier rapporterade stor riskökning från centra där man ansvarar för en stor grupp patienter med kroniska sjukdomar samtidigt som man ofta har ett litet eget primärupptagningsområde. Under senare år har dock ett fåtal kohortstudier visat på betydligt lägre risker (5).

Vid Astrid Lindgren/S:t Görans Barnsjukhus har vi sedan 1980 årligen sammanställt våra erfarenheter vad gäller det gångna årets epidemi. Prov för påvisande av RS-virus har tagits på samtliga barn som beräknats behöva sjukhusvård överstigande ett dygn (för att underlätta kohortvård). Vid slutet av epidemin har information avseende riskfaktorer och komplikationer registrerats för varje individ. I den fortsatta sammanfattningen kommer jag därför huvudsakligen att ge risksiffror från denna svenska grupp patienter och då endast den grupp som bott inom sjukhusets upptagningsområde (6) ( Se Tabell). I tabellen har graviditetsålder  $\leq 35$  veckor valts då detta rekommenderas för användning av Synagis samt  $\leq 32$  veckor då denna gräns diskuterats i internationell litteratur.

RSV ger över hela världen årliga epidemier med flest fall under den kalla årstiden (regnperioder i tropikerna). I Stockholms-området har vi haft regelbundet återkommande alternerande utbrott med en tidig hög topp udda år och en mindre sen topp jämna år (6-7). Vi har vidare kunnat visa att det i genomsnitt tar åtta till tio veckor till toppen som sedan varar två till fyra veckor. Regelbundenheten har varit så konstant att vissa antaganden om kommande års epidemi vad gäller dess omfattning och tidpunkt kan göras. Samma alternerade variation har rapporterats från Skandinavien, England och Kanada (4). Ett mera konstant mönster har dock rapporterats från USA och Centraleuropa.

*Behov av sjukhusvård i samband med RSV-infektion, S:t Görans upptagningsområde 1987 – 1996 (fem tidiga respektive fem sena utbrott) antal (%)*

Riskfaktor (Beräknat antal under 5 år)	Tidig epidemi		Sen epidemi	
	Sjukhusvård	IVA-vård	Sjukhusvård	IVA-vård
0-1 år ingen risk	555 (1,4)	66 (0,2)	290 (0,7)	30 (0,08)
Hjärtfel (328)	20 (6,1)	7 (2,1)	6 (1,8)	2 (0,61)
Underburen $\leq$ 35 v frisk (2049)	48 (2,3)	17 (0,8)	15 (0,7)	3 (0,15)
$\leq$ 32 v frisk (533)	15 (2,8)	6 (1,1)	7 (1,3)	2 (0,38)
Kronisk lungsjukdom 0 – 24 mån (205)	21 (10,2)	14 (6,8)	7 (3,4)	3 (1,46)

Smittsamheten är så hög att samtliga barn insjuknar någon gång under de första två åren. Symtom från luftvägarna dominerar den kliniska bilden. Vanligtvis startar infektionen som en övre luftvägsinfektion för att sedan övergå i mer intensiv hosta med varierande grad av andningsbesvär. Symtommaximum ligger fem till sex dagar efter de första symtomen. Hos 1–2% av spädbarnen blir symtomen så svåra att sjukhusvård krävs. Allvarliga symtom kan bestå av andningsuppehåll (apnéer) eller andningsbesvär vilka kan leda till syresättningssvårigheter. Matningsvårigheter är vanligt förekommande. Hos lite äldre spädbarn kan man se både lunginflammation med hög feber och obstruktiva besvär som vid svår astma (bronkiolit).

Vårdtiden är längre (median fyra dagar) än den är hos barn som drabbas av andningsbesvär i samband med andra luftvägsinfektioner. Cirka 10% av alla sjukhusvårdade barn kräver mer intensiv övervakning än vad man vanligen kan ge på en vårdavdelning och 2–3% kräver dessutom respirator. Dödsfall förekommer hos barn med underliggande sjukdom, i genomsnitt ett barn per år i Stockholms-området.

Behandling på sjukhus går ut på att lindra symtomen med sondmatning eller parenteral vätsketillförsel för de barn som inte orkar äta samt extra syrgas vid syresättningsproblem (9). Vid obstruktiva andningsbesvär provas ofta inhalationer med koksalt eller adrenalin. Två metaanalyser utförda under senare år har dock endast visat obetydlig eller ingen klinisk effekt av inhalationsbehandlingen (15-16). Perorala eller parenterala steroider har i flera studier inte heller visat på signifikanta effekter vare sig på kort eller lång sikt (11). Samma sak gäller för steroider givet i form av inhalation (12). Alla ovan nämnda studier rör i första hand primärt insjuknande i RS-virusinfektion (bronkiolit) under spädbarnsåret. Vid behandling av små barn med upprepade skov av obstruktiv bronkit (astma), som även kan utlösas av RSV, kan såväl bronkdilatorer som steroider vara till nytta. Undervisning med information om bästa omhändertagande har visat sig förbättra vården i tidigt skede av infektionen vilket resulterat i att medicinering minskat (13,17).

Ribavirin är det enda tillgängliga antivirala medlet för behandling av RS-virusinfektioner. Preparatets effekt mot RS-virus är måttlig, vilket i sin tur betyder att den kliniska effekten är måttlig. All tillgänglig litteratur om ribavirins kliniska effekt har varit föremål för en Cochrane-bedömning som avslutades så sent som i januari 2000. Sammanfattande bedömning blev att "studierna saknar tillräcklig styrka för att tillåta slutsatser om dess effektivitet" (10). I tre studier

där man använt ribavirin då respiratorbehandling påbörjades fann man 1,9 dagar kortare total vårdtid jämfört med placebobehandling. I den tidigaste av de tre studier som också visade bäst effekt användes dock vatten som placebo vilket kan utlösa bronkkonstriktion och försämra situationen för den placebobehandlade gruppen. Av de 104 barn som ingick i dessa tre studier hade hälften riskfaktorer och hälften var för övrigt friska spädbarn.

Flera andra översiktsartiklar har på senare tid också diskuterat ribavirinets kliniska effekter och kommit fram till att den är mycket måttlig. Mot de små vinster man kan uppnå kliniskt har ställts oro för arbetsmiljörisk, preparatets höga kostnad och svårigheter med administration. Preparatet bör ges som aerosol under 20 av dygnets 24 timmar. Det har diskuterats om kortare administrationstid är möjlig, då det i en studie av barn med spontanandning visade sig att en kortare intermitterande behandling var lika effektiv som kontinuerlig behandling (vilket dock i ovan nämnda metaanalys ej signifikant skiljde sig från placebo). Ingen studie har visat att tidigt inledd behandling förändrar ett förväntat sjukdomsförlopp och till exempel kan leda till att respiratorvård undviks.

Som nämnts i inledningen fann man redan tidigt att vissa barn hade en större risk för att få svårare sjukdom, såsom för tidigt födda barn, barn med kronisk lungsjukdom samt barn med hjärtsmissbildning. Allvarliga symtom kan också ses hos för övrigt friska barn under de två första levnadsmånaderna. Vi har dessutom kunnat visa att risken för att insjukna i svår sjukdom är betydligt större under den tidiga stora toppen än den sena toppen under följande år (1,4 respektive 0,7 %). Även för barn med riskfaktorer varierar risken mellan tidiga och sena epidemier (exempelvis för för tidigt födda barn 2,3 respektive 0,7%) (SeTabell). Risken för allvarlig sjukdom hos för tidigt födda barn eller barn med hjärtsjukdom är ökad två till tre gånger, speciellt avseende behov av intensivvård medan risken för barn med kronisk lungsjukdom är tio till 15 gånger högre. Detta betyder att cirka 10% av barn med kronisk lungsjukdom kräver sjukhusvård medan faktiskt 90% klarar sig utan detta.

Det är ett välkänt faktum att flera barn som vårdas för RSV-infektion uppvisar perioder med obstruktiv bronkit under de efterföljande två till tre åren (14). Flera studier har försökt identifiera riskfaktorer för denna komplikation. Troligtvis är den viktigaste faktorn en tidig virusinfektion (där ju RSV dominerar). I en studie från 1993 kunde vi visa att hälften av alla spädbarn, som vårdats för antingen influensa A eller RSV, rapporterade perioder med pipande andning under det efterföljande året (8). Av dessa fick 10% av barnen så pass svåra andningsbesvär att de krävde sjukhusvård. Samma risk för senare sjukhusvård hos tidigare RSV-infekterade barn har vi också funnit under de senaste 20 årens kontinuerliga sammanställning. Närvaron av en neonatal riskfaktor i form av för tidig födsel, hjärtfel eller kronisk lungsjukdom ökade risken för senare andningsbesvär. Det är dock viktigt att notera att för övrigt friska barn som vårdats för en tidig RSV endast utgör en liten del av de barn som senare kommer att vårdas för obstruktiva andningsbesvär (max 10%).

Barn som behandlas med ribavirin har varit föremål för uppföljningar avseende lungfunktion och senare obstruktiva andningsbesvär. I tre studier fann man ingen skillnad jämfört med obehandlade barn medan i en fjärde studie signifikant skillnad efter ett år påvisades. Placebogruppen (omfattande 19 barn) uppgav dock en högre frekvens av obstruktiva andningsbesvär (89%) än vad som normalt brukar rapporteras efter RSV (50-60%). I den ribavirinbehandlade gruppen på 22 barn rapporterade man också just 59%. Inte heller tidig steroidbehandling parenteralt eller som inhalation påverkade denna framtida risk för obstruktiva andningsbesvär (11-12).

## Referenser

1. Ottolini Martin G, Hemming Val G. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery. *Drugs* 1997;54(6):867-84.
2. Simoes Eric A F. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
3. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *APS* 1991;80:500-7.
4. Wang E, Law B, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network of Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *Pediatr* 1996;129:390-5.
5. Joffe S, Lieu Tracy, Escobar G. The critical role of population-based epidemiology in cost-effectiveness research. *Pediatr* 2000;105:862-3.
6. Bennet R, Eriksson M. RS-virusinfektion vanligaste enskilda orsaken till sjukhusvård hos barn. Profylax vid hög risk önskvärd men lokal epidemiologi bör avgöra. *Läkartidningen* 2000;97:1123-6.
7. Reyes M, Eriksson M, Bennet R, Hedlund K-O, Ehrnst A. Regular pattern of respiratory syncytial virus and rotavirus infections and relation to weather in Stockholm, 1984-1994. *Clin Microbiol Infect* 1997;6:640-6.
8. Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections in infancy. A comparison between respiratory syncytial virus and influenza A. *Pediatr Allergy Immunol*. In press.
9. Rodriguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *Journal Pediatr* 1999;135:45-50.
10. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *The Cochrane Library* 2000,2.
11. Bülow Susanne M, Nir Marta, Levin E et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus. Infection: A randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatr* 1999;6:77.
12. Cade A, Brownlee K G, Conway S P et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-130.
13. Perlstein P H, Kotagal U R, Bolling C et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104:1334-41.
14. Simoes E. Respiratory syncytial virus and subsequent lower respiratory tract infections in developing countries: A new twist to an old virus. *J Pediatr* 1999;135:657-61.
15. Flores Glenn, Horwitz Ralph I. Efficacy of  $\beta_2$ -agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-9.
16. Kellner James D, Ohlsson Arne, Gadomski Anne M, Wang Elaine E L. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1166-72.
17. Adcock Penny M, Sanders Carla L, Marshall Gary S. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:739-44.

---

## Profylax mot RSV – kostnadseffektivitet och andra länders rekommendationer

---

Lars Navér

Passiv immunisering med både polyklonalt immunglobulin (1-3) och monoklonala antikroppar (4) har visat sig ha viss skyddseffekt mot RSV (respiratory syncytial virus). Monoklonala antikroppar (palivizumab, Synagis™) godkändes 1999 i Europa som profylax till barn med hög risk för allvarlig form av RSV-infektion, det vill säga underburna barn och barn med BPD (bronkopulmonell dysplasi)/CLD (chronic lung disease). Polyklonalt immunglobulin (RSV IvIg, RespiGam™) och monoklonala antikroppar är godkända av FDA i USA sedan 1996 respektive 1998.

RSV IvIg tillverkas av plasma från givare med hög titer av antikroppar mot RSV. Preparatet ges i hög dos (750 mg/kg) som en månatlig infusion vid fem tillfällen under RSV-säsongen. Preparatet kräver intravenös infart, tar lång tid att ge (4-6 h), tillförs i stor volym och interfererar med vaccinationer. Det är inte registrerat i Sverige men har tidigare gått att få på licens. Detta går dock inte längre sedan palivizumab registrerats. RSV IvIg ger visst skydd även mot andra luftvägsinfektioner än RSV-infektion.

Palivizumab är monoklonala antikroppar mot RSV framställda med genteknik. Preparatet ges som en månatlig intramuskulär injektion (15mg/kg) vid fem tillfällen under RSV-säsongen. Det finns i förpackning på 1 x 50 mg à 5 397:50 kr och 1 x 100 mg à 8 964 kr. Biverkningsprofilen förefaller vara gynnsam för preparatet även om observationstiden hittills är kort. Indikationerna är enligt Fass: *För prevention av allvarliga sjukhuskrävande nedre luftvägsinfektioner orsakade av respiratory syncytial virus (RSV) hos barn som är födda vecka 35 eller tidigare och som var yngre än sex månader då RSV-säsongen började, eller hos barn under två år som inom de senaste sex månaderna behövt behandling för bronkopulmonell dysplasi.*

### Risk för inläggning på sjukhus på grund av RSV-infektion

Bra jämförelsemått på svårighetsgrad av RSV-infektion är svårt att finna. De flesta studier undersöker incidens av RSV-associerad inläggning på sjukhus men ofta också total vårdtid, behov av intensivvård och behov av respiratorvård på grund av RSV-infektion.

Incidenssiffrorna för inläggning på grund av RSV bland underburna barn med eller utan BPD varierar i olika studier mellan 3-45% (1,3-12). Flera faktorer försvårar jämförelser. Man använder olika gruppindelning, olika lång uppföljningstid, definierar BPD/CLD olika och redovisar inte alltid endast RSV-relaterade inläggningar. Nyare studier tenderar att rapportera lägre incidenssiffror för RSV-relaterad sjukhusinläggning än äldre. Amerikansk praxis vad gäller kriterier för inläggning skiljer sig från svensk. Tabell I sammanfattar olika studier av risk för inläggning på sjukhus på grund av RSV (Tabell I).



28-29	7,5
26-27	9,9
<26	13,9

CLD, chronic lung disease

\*Inläggning för luftvägssjukdom, inte specifikt RSV-infektion

#Inkluderade patienter prematura barn med (n=37) och utan (n=21) bronkopulmonell dysplasi och kongenitalt hjärtfel (n=31)

##Inläggning för RSV-infektion

Från Astrid Lindgrens barnsjukhus rapporteras risken för underburna barn (<35 veckors gestationsålder) vara 1-4% för inläggning på grund av RSV. Risken för barn med kronisk lungsjukdom anges till 3,5 - 12% (11) över en tvåårsperiod.

Nyligen har Joffe et al. i en studie från norra Kalifornien visat att tre faktorer oberoende av varandra ökar risken för inläggning på sjukhus på grund av RSV för underburna barn, nämligen 1) gestationsålder  $\leq 32$  veckor 2) perinatalt  $O_2$ -behov  $\geq 28$  dagar och 3) utskrivning från neonatalavdelningen under de tre månaderna närmast före RSV-säsongens start. När man introducerat förlängt  $O_2$ -behov  $\geq 28$  dagar i analysen såg man ingen ytterligare risk med ökande prematuritet i gruppen  $\leq 32$  veckor (12). Risken för inläggning varierade mellan olika subgrupper från 1,2-24% med ett genomsnitt på 3,2%. I gruppen barn med gestationsålder  $\leq 32$  veckor var incidensen för inläggning 7,3%. Denna studie har kritiserats för att incidenssiffrorna vad gäller inläggning är lägre än vad som brukar rapporteras i amerikanska studier men till exempel Nachman et al. (7) rapporterar från staten New York en inläggningsfrekvens inom ett år efter utskrivning från NICU (neonatal intensive care unit) på totalt 2,7%. Uppdelat på subgrupper lades 6,4% av barn med VLBW (very low birth weight = <1500g), 2,8% av LBW (low birth weight = 1500-2499 g) och 1,7% av NBW (normal birth weight =  $\geq 2500$  g) in på sjukhus på grund av RSV.

Stevens et al. har i en annan studie från staten New York funnit att sannolikheten för prematura barn med gestationsålder  $\leq 32$  veckor att behöva inläggning på grund av RSV var 11,2%. Incidensen ökade med minskande gestationsålder. Barn som hade ett kvarstående behov av  $O_2$ -understöd vid 36 veckors gestationsålder hade högre inläggningsfrekvens och längre sjukhusvistelse än de som behövde kortare tids  $O_2$ -behandling under neonatalperioden. I denna studie förelåg även i gruppen med  $O_2$ -tillskott i kortare tid än till 36 veckors gestationsålder en ökande incidens inläggningar med minskande gestationsålder.

## **Profylax**

Grunden för profylax mot RSV är de allmänna åtgärder som motverkar droppburen smitta. Dessa kan sammanfattas med god handhygien samt att spädbarnsföräldrar i mån av möjlighet undviker att deras barn kommer i kontakt med andra småbarn och förkylda personer under RSV-säsongen.

Försöken att skapa ett levande attenuerat vaccin för administrering vid tiden runt födelsen har hittills varit utan framgång. Flera kliniska prövningar med olika vacciner pågår dock. Ett vaccin bör för att vara effektivt vara mer immunogent än infektionen i sig eftersom upprepade infektioner med RSV förekommer hos barn. En intressant möjlighet är att skapa ett antikroppssvar mot RSV hos gravida kvinnor vilket skulle kunna medföra ett ökat skydd för åtminstone fullgångna barn under den första tiden i livet.

I PREVENT-studien (3) som genomfördes i USA 1994-95 randomiserades 510 barn, varav 250 fick RSV IVIg och 260 placebo. I studien inkluderades barn med BPD och som var  $\leq 24$  månader gamla och som krävt  $O_2$ -tillskott under de senaste sex månaderna samt barn med  $\leq 35$  veckors gestationsålder och som var  $\leq 6$  månader gamla vid RSV-säsongens start. Incidensen inläggningar på grund av RSV minskades med 41% ( $p=0,047$ ) från 13,5% i placebogrupper till 8,0% i gruppen som fick immunglobulin och man såg i behandlingsgruppen även en minskning av totala antalet inläggningar på grund av luftvägssymtom oberoende av orsak. Studien hade inte tillräcklig "power" för att beräkna risken i olika subgrupper.

I en studie av barn med kongenitalt hjärtfel och <4 år gamla påvisades minskad incidens inläggningar på grund av RSV hos barn <6 månader gamla ( $p=0,01$ ) i den grupp som fick RSV IvIg jämfört med en placebogrupp. I gruppen som helhet förelåg dock ingen säker skillnad. Man fann också en ökad incidens oväntade cyanosepisoder och sämre utfall av kirurgi bland barn med cyanotiskt vitium och som fick RSV IvIg varför slutsatsen blev att denna grupp tillsvidare inte bör erhålla RSV IvIg (2).

I IMpact-studien (4) med 1502 randomiserade barn, varav 1002 fick palivizumab och 500 placebo, i USA, Kanada och Storbritannien utvärderades palivizumab. Totalt deltog 139 centra, med i genomsnitt elva randomiserade barn, i studien. Barn  $\leq 24$  månader gamla med CLD som krävt medicinsk behandling ( $O_2$ , bronkdilaterare, diuretika eller steroider) under de senaste sex månaderna eller barn med  $\leq 35$  veckors gestationsålder och som var  $\leq 6$  månader gamla vid RSV-säsongens start inkluderades. Som primär endpoint användes RSV-associerad inläggning på sjukhus. Totalt sågs 55% (95% CI, 38%-72%) reduktion av antalet inläggningar på grund av RSV. Skillnaden var mer markant hos barn utan BPD där 78% ( $p<0,001$ ) reduktion sågs jämfört med 39% ( $p=0,038$ ) reduktion hos barn med BPD. Hos barn med 32-35 veckors gestationsålder utan BPD var reduktionen 80% ( $p=0,002$ ) jämfört med 47% ( $p=0,003$ ) i gruppen med <32 veckors gestationsålder utan BPD. Studien visade inte på några skillnader mellan profylaxgrupp och placebogrupp vad gäller mortalitet och behov av respiratorbehandling.

### **Kostnadseffektivitet**

Enligt data från IMpact-studien måste 17 patienter behandlas för att förhindra en RSV-relaterad inläggning. Utöver denna beräkning är två separata kostnadseffektivitetsanalyser av palivizumab gjorda. Bägge dessa jämför dessutom palivizumab med RSV IvIg. Studierna är helt avhängiga PREVENT-studien respektive IMpact-studien då resultaten från dessa studier appliceras på egna historiska kohorter.

Eftersom kostnaden för profylax och sjukvård är beräknad efter amerikanska förhållanden så anges här inga belopp. Beräkningar av risken för att avlida i RSV-infektion eller för att få bestående men bedöms som alltför osäkra och redovisas inte heller. Hittills finns inga bevis för att profylax med immunglobulin/monoklonala antikroppar skulle minska risken att avlida i RSV-infektion.

Joffe et al. (13) analyserade retrospektivt en kohort på 1721 barn med en gestationsålder <37 veckor från sex neonatalcentra i Norra Kalifornien där RSV säsongen normalt varar mellan december och mars. Som mått på BPD/CLD användes  $O_2$ -understöd  $\geq 28$  dagar. Gruppen barn med gestationsålder  $\leq 32$  veckor och  $\geq 28$  dagars  $O_2$ -behov samt som var utskrivna september-november samma år, det vill säga inom tre månader före start av RSV-säsong, hade teoretiskt bäst skyddseffekt av profylax. Palivizumab var effektivare än RSV IvIg i samtliga undergrupper. I den mest kostnadseffektiva gruppen skulle enligt beräkningen 7,4 barn behöva behandlas med palivizumab för att förhindra en RSV-relaterad sjukhusinläggning. I alla andra grupper beräknades 17-152 barn kräva profylaktisk behandling med palivizumab för att förhindra en inläggning på sjukhus på grund av RSV (Tabell II). Vid beräkning av skyddseffekt av palivizumab har man räknat med 55% reduktion av inläggningsfrekvens i samtliga grupper och inte beaktat att olika subgrupper i IMpact-studien angetts ha olika skyddseffekt av preparatet. I följande studie av Stevens et al. räknar man dock med IMpact-studiens differentierade skyddseffekt för olika subgrupper.

Tabell II. Beräknat antal barn som behöver få profylaktisk behandling för att förhindra en inläggning på sjukhus på grund av RSV-infektion enligt Joffe et al.

Gestations- ålder (veckor)	O <sub>2</sub> under nyföddhets- perioden (dagar)	Utskrivnings- månad från neonatalavdelning	Antal som behöver behandlas med palivizumab	Antal som behöver behandlas med RSV IvIg
23-32	≥28	sept-nov	7,4	8,5
		dec-aug	17	20
	<28	sept-nov	23	26
		dec-aug	59	67
33-36	≥28	sept-nov	17	19
		dec-aug	41	47
	<28	sept-nov	57	65
		dec-aug	152	170

Stevens et al. (9) analyserade en historisk kohort på 1029 barn från staten New York, 32 gestationsveckor eller yngre, och följda i upp till ett års korrigerad ålder. I gruppen som helhet löpte barn med en gestationsålder ≤26+0 veckor och 26+1 - 28+0 veckor större risk för inläggning än barn födda i v 30+1 - 32+0 (9,9%, p=0,007 respektive 13,9%, p<0,001 mot 4,4%) (Tabell III).

Tabell III. Beräknat antal barn som behöver få profylaktisk behandling för att förhindra en inläggning på sjukhus på grund av RSV-infektion enligt Stevens et al.

Gestationsålder (veckor + dagar)	Antal att behandla med palivizumab	Antal behandla med RSV IvIg
<b>Hela kohorten efter gestationsålder</b>		
≤26	9	12
26+1 - 28+0	12	17
28+1 - 30+0	16	22
30+1 - 32+0	28	38
Totalt	16	22
<b>Hela kohorten uppdelad efter duration av O<sub>2</sub>-understöd</b>		
≥36	10	8
<36	14	54
<b>Undergrupp som inte krävde O<sub>2</sub>-understöd t o m gestationsvecka 36</b>		
≤26	9	34
26+1 - 28+0	10	40
28+1 - 30+0	13	50
30+1 - 32+0	20	79
Totalt	14	54

Det var ingen skillnad mellan olika gestationsåldrar och längden på sjukhusvistelsen eller behovet av pediatrik intensivvård. Som mått på CLD/BPD användes kvarstående behov av O<sub>2</sub>-understöd efter gestationsvecka 36 och barn som behövde O<sub>2</sub> efter denna gestationsålder löpte större risk för inläggning än de med kortare tids behov (16,8% mot 6,2%, p<0,001). Palivizumab var mer kostnadseffektivt än RSV IvIg bland barn som behövde O<sub>2</sub>-tillskott i kortare tid än till gestationsvecka 36, särskilt de födda ≤gestationsvecka 26+0, och RSV IvIg mer effektivt i gruppen som behövde längre tids O<sub>2</sub>-understöd.

Magnus Lindroth redovisar, i en genomgång av barn som intensivvårdats på grund av RSV-infektion i Lund under en tolvårsperiod, en svensk kostnadseffektivitetsberäkning. Om utgångspunkten är gruppen barn med <32 veckors gestationsålder måste 346 barn behandlas med profylax till en kostnad av 6,3 miljoner kronor för att förhindra en RSV-relaterad intensivvårdsinläggning (14).

### Sammanfattning

Varken i de studier som redovisas ovan eller i tidigare kostnadseffektivitetsstudier utförda på enbart RSV IvIg (8,15) har det påvisats att det skulle vara kostnadseffektivt i ordagrann betydelse med tillgänglig profylaktisk behandling mot RSV (16). Studierna av palivizumab och RSV IvIg har

inte visat på skillnader i mortalitet eller i behov av respiratorvård mellan behandlingsgrupp och placebogrupp.

*Kostnaden/vinsten per behandlat barn kan uppskattas med formeln*

Kostnad/vinst per barn = Profylaxkostnad per barn - (genomsnittskostnad för ett RSV-relaterat vårdtillfälle x effekt av profylax x risk för inläggning på grund av RSV). (17).

Den enda kostnadseffektivitetsberäkningen utifrån prospektivt insamlad information erhålls genom beräkning av data från IMpact-studien. Enligt denna måste 17 patienter behandlas för att förhindra en RSV-relaterad inläggning. Det går möjligen att identifiera undergrupper av barn där profylaktisk behandling kostar relativt mindre i förhållande till förväntad nytta jämfört med om hela gruppen underburna barn skulle behandlas. Barn med CLD och extrem underburenhet förefaller vara de grupper där kostnaden är lägst i förhållande till förväntad nytta av profylaktisk behandling mot RSV. Samtliga av de ovan nämnda kostnadseffektivitetsberäkningarna utgår från resultaten av en enda studie (IMpact-studien). Flera invändningar finns mot IMpact-studien. Den är utförd vid ett stort antal centra i flera länder, ofta med få enrullerade patienter per center. Primär "endpoint" i studien är inläggning på sjukhus men kriterierna för inläggning redovisas inte och torde variera. Antalet inlagda patienter är inte särskilt stort (totalt 101 stycken) vilket gör analys framför allt på subgruppsnivå osäker.

**Tabell IV. Andra länders rekommendationer**

	<b>CLD</b>	<b>=28+0 utan CLD</b>	<b>28+1-32+0 utan CLD</b>	<b>32+1 - 35+0 utan CLD</b>	<b>CHD</b>	<b>Immunosupprimerade barn</b>
USA	<2 år, Im beh mot CLD <6 mån innan RSV-säsong.  Palivizumab	<12 månader.  Palivizumab	<6 månader.  Palivizumab	Överväg om ytterligare riskfaktorer förekommer, se lista*.  Palivizumab	Palivizumab och RSV Ivlg ej licensierade. RSV Ivlg kontraind vid cyanotisk CHD.  Profylax kan övervägas hos patient med icke cyanotisk CHD som uppfyller andra kriterier för beh.	Kliniska studier saknas. Barn som redan erhåller Ivlg kan byta till RSV Ivlg under säsongen.
Kanada (enbart Palivizumab)	<2 år, Im beh mot CLD <6 mån innan RSV-säsong		<6 månader.  Palivizumab	Vissa barn, bör bedömas noggrant	Ej rek.  Profylax kan övervägas hos pat med icke cyanotisk CHD som uppfyller två andra kriterier för beh.	Ej rek.
Spanien (enbart Palivizumab)	<2 år, Im beh mot CLD <6 mån innan RSV-säsong.	<12 månader	<6 månader	Överväg om ytterligare riskfaktorer förekommer, se lista*		

CLD, chronic lung disease; CHD, congenital heart disease

\*Neurologisk sjukdom hos VLBW-barn, antal syskon, vistelse på daghem, exponering för tobaksrök i hemmet, förväntad hjärtkirurgi, avstånd till sjukhus vid eventuell allvarlig luftvägssjukdom.

## Referenser

1. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(21): 1524-30.
2. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Jr., et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998; 133(4): 492-9.
3. 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(1): 93-9.
4. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102(3): 531-7.
5. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991; 88(3): 527-32.
6. Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995; 95(4): 463-7.
7. Nachman SA, Navaie-Waliser M, Oureshi MZ. Rehospitalization with respiratory syncytial virus after neonatal intensive care unit discharge: A 3-year follow-up. *Pediatrics* 1997; 100(6): E8.
8. O'Shea TM, Sevick MA, Givner LB. Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(7): 587-93.
9. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(1): 55-61.
10. Redding GJ, Braun S, Mayock D. Impact of respiratory syncytial virus immune globulin in 1996-1997: a local controlled comparison. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(5): 503-7.
11. Bennet R, Eriksson M. RS-virusinfektion vanligaste enskilda orsaken till sjukhusvård hos barn. Profylax vid hög risk önskvärd men lokal epidemiologi bör avgöra. *Läkartidningen* 2000; 97(10): 1123-6.
12. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999; 104(4 Pt 1): 894-9.
13. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 419-27.
14. Lindroth M. Skall vi aldrig säga nej? Till exempel till RSV-profylax. *Läkartidningen* 2000; 97(3): 208-9.
15. Robbins JM, Tilford JM, Jacobs RF, Wheeler JG, Gillaspay SR et al. A number-needed-to-treat analysis of the use of respiratory syncytial virus immune globulin to prevent hospitalization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(4): 358-66.
16. Moler FW. RSV immune globulin prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 559-60.
17. Hall CB, Stevens TP, Swantz RJ, Sinkin RA, McBride JT. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(10): 850-3.

---

## Ekonomisk aspekt på profylax med palivizumab i Sverige

---

*Magnus Lindroth*

Impact-studien av palivizumab publicerades 1998 och samma år blev Synagis® godkänt av FDA för profylaktisk behandling mot RSV-infektion (1). Alltsedan dess har det kommit många artiklar och insändare som ifrågasatt användningen av denna profylax (2-7). Huvudorsaken till detta är att preparatet är dyrt och att mortaliteten vid RSV-infektionen är mycket låg.

Profylax innefattar fem intramuskulära injektioner och kostar mellan 30 000 och 40 000 kronor per barn beroende på barnets vikt.

Kostnaden för en nationell svensk profylax av alla prematurfödda barn födda före 36 gestationsveckor, i enlighet med rekommendationer i FASS, skulle bli omkring 99 miljoner kronor årligen (inklusive 4,3 miljoner för barn under två års ålder med kronisk lungsjukdom). Om gränsen i stället sattes till barn födda före 32 fulla gestationsveckor skulle kostnaden bli 23 miljoner (8).

Vid kostnadsberäkningen har hänsyn tagits till att vissa barn föds vid en sådan tid på året att de aldrig blir aktuella för profylax (mer än sex månader gamla då RSV-säsongen startar), samt att de som skrivs hem från neonatalavdelning i slutet av en RSV-period kräver ett färre antal injektioner innan RSV-säsongen är slut. Hänsyn har också tagits till att barnen ökar i vikt under profylaxtiden samt att de äldre barnen väger betydligt mer vid start än de yngsta.

Man kan också beräkna hur många barn i en viss grupp man måste behandla för att undvika en inläggning på sjukhus för RSV-infektion. Man beräknar då NNT = Number-Needed-to-Treat, som är det inverterade värdet av skillnaden i absolut risk med och utan en given terapi (9). I det aktuella fallet kan man beräkna NNT om man känner andelen barn i en given grupp, som återinläggs på sjukhus på grund av RSV och korrigerar denna kvot med 1/0,55 eftersom profylax mot RSV minskar risken för att läggas in på sjukhus med 55% (1).

I amerikanska material har man för olika grupper av prematurfödda barn redovisat intagning på sjukhus för RSV på mellan 7 och 20%. I ett stockholmsmaterial som täcker 20 år fann man 1-4% inläggning för RSV (10), och i ett femårsmaterial från Lund var inläggningen för RSV 1,8% för prematurfödda barn <36 gestationsveckor (11).

*Med en fem gånger lägre inläggning femfaldigas kostnaden för profylax, beräknat på NNT!*

Varför sjukhusinläggningen i USA för RSV är så mycket högre än i Sverige är oklart, men detta illustrerar en fara med att okritiskt överföra forskningsfynd från ett land till ett annat. I ett par senare publikationer från USA har inläggning på sjukhus för RSV angetts till 3%, vilket enligt författarna av ekonomiska skäl kräver nytt ställningstagande till indikationer för profylax (12-13).

I materialet från Lund (1994-98) skulle kostnaden för att hindra inläggning av *ett* barn fött före 36 graviditetsveckor ha blivit 2,6 miljoner kronor. Kostnaden för att hindra inläggning av *ett* barn fött före 32 veckor skulle blivit 3,5 miljoner. Detta högre pris beror på att denna grupp hade ett högre NNT-värde.

Mot kostnad för profylax skall man ställa vårdkostnad. I Lund, liksom i Stockholm, har medelvårdtiden vid RSV varit fyra dagar. Dygnskostnaden för vård på barnkliniken i Lund är 7.000 kr. Till detta kommer att var tionde patient dessutom har behövt tre dagars intensivvård à 20 000 kr per dag. Genomsnittskostnaden för alla RSV-patienter i Lund blir då 34 000 kr.

Denna summa skall alltså jämföras med 2,6 miljoner.

Med denna beräkning ter sig generell profylax till lungfriska barn alltför dyr med tanke på att prognosen med nuvarande symtomatisk behandling är mycket god.

En annan faktor som manar till försiktighet är att de föreslagna rekommendationerna grundar sig på endast en undersökning (1).

## Referenser

1. The Impac-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531-7.
  2. Moler R, Brown R, Faix R, Gilsdorf, J. Comments on Palivizumab. *Pediatrics* 1998;103(2):495-7.
  3. Joffe S, Ray T, Escobar G, Black S, Lieu T. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;104(3):419-27.
  4. Hall C, Stevens T, Swantz R, Sinkin R, McBride J. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Ped Inf Dis J* 1999;18(10):850-3.
  5. Suresh G, Zempsky W, Fox J. Impact-RSV study group report. *Pediatrics* 1999;104(4):993-5
  6. Deshpande S, Nicholl R. RSV prevention. *Arc Dis Child* 2000;82:88.
  7. Stevens T, Sinkin R, Hall C, Maniscalco W, McConnichie K. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks gestation or earlier. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:55-61.
  8. Lindroth M. Skall vi aldrig säga nej? Till exempel till RSV-profylax. *Läkartidningen* 2000;97(3):208-9.
  9. Craen A, Vickers A, Tijssen J, Kleijnen J. Number-needed-to-treat and placebo-controlled trials. *The Lancet* 1998;351:310.
  10. Bennet R, Eriksson M. RS-virusinfektion vanligaste enskilda orsaken till sjukhusvård hos barn. Profylax vid hög risk önskvärd men lokal epidemiologi bör avgöra. *Läkartidningen* 2000;97:1123-6.
  11. Lindroth M. Replik: Nyttan marginell – pengarna kan användas bättre. *Läkartidningen* 2000;97(11):1302-3.
  12. Joffe S, Escobar G, Black S, Armstrong M, Lieu T. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999;104: 894-9.
  13. Redding G, Braun S, Mayock D. Impact of respiratory syncytial virus immune globulin in 1996-1997: a local controlled comparison. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(5):503-7.
-

## Virologi, diagnostik och smittspridning

---

*Maria Rotzen Östlund*

### Virologi

Respiratory syncytial virus (RSV) är ett höljebärande virus tillhörande familjen Paramyxoviridae och bildar inom denna familj, tillsammans med flera animala luftvägsvirus ett särskilt genus, Pneumovirus. Två antigena subgrupper finns beskrivna, A och B. Viruspartikeln är oregelbunden både i form och storlek, och varierar i storlek mellan 150 och 300 nm. RSV är ett labilt virus. Nukleokapsiden är symmetriskt helikalt formad. Genomet består av cirka 15 000 nukleotider i form av icke-segmenterat negativt enkelsträngat RNA och kodar för minst tio virusspecifika protein. Av dessa är tre ytproteiner, F, G och SH, två matrixproteiner, M och M2, tre proteiner associerade med nukleokapsiden, N, P och L och två icke-strukturella proteiner, NS1 och NS2. RSV har till skillnad från influensavirus ej neuraminidas- eller hemagglutininaktivitet, och då genomet ej är segmenterat saknar RSV influensavirus förmåga till antigena shift. De två ytproteinerna F och G är viktiga immunogener vid infektion med RSV.

De största antigena och genetiska skillnaderna, både mellan och inom de två subgrupperna A och B, förekommer i ytproteinet G. Detta protein har betydelse för viruspartikelns förankring vid den infekterade cellen. De antigena skillnaderna inom detta protein har också framförts som en av förklaringarna till den höga förekomsten av reinfektioner med RSV. F-proteinet, vilket är genetiskt konserverat, har betydelse för viruspartikelns penetration in i den infekterade cellen samt för fusion av cellmembraner, vilket ger den i mikroskopet karakteristiska syncytiebildningen. De monoklonala antikroppar som framställts med genteknik för prevention av RSV-infektion är riktade mot F-proteinet.

### Smittspridning

RSV smittar genom direkt och indirekt kontaktsmitta samt genom droppsmitta. Smittöverföring sker framför allt då infektiösa viruspartiklar överförs till ögats och näsans slemhinnor. Infektion genom munnens slemhinnor förefaller ej vara lika betydelsefull. Infektiöst virus har påvisats på hårda ytor i omgivningen kring patienter smittade med RSV i upp till sex timmar, på hud, rockar och andra ytor i upp till 30 minuter. Indirekt kontaktsmitta innebär spridning via av luftvägssekret kontaminerade händer, kläder och föremål, direkt kontaktsmitta spridning direkt mellan mottaglig och infekterad person. Droppsmitta sker då stora tunga droppar från luftvägssekret når ögat och näsans slemhinnor på en mottaglig person. Dessa stora droppar når cirka en armlängds avstånd från den infekterade. Luftburen smitta via aerosol är ej betydelsefull vid överföring av RSV (1). Den period då RSV utsöndras har uppmätts till mellan en och 21 dagar hos barn, men är i medeltal cirka sju dagar (2). Immunsupprimerade kan dock utsöndra infektiöst virus under en betydligt längre period.

Nosokomial smitta med RSV förekommer och måste förebyggas. Infektion med RSV ger ej långvarig immunitet. Sjukvårdspersonal är därför potentiellt mottagliga för ny infektion med RSV och kan därmed även föra infektion vidare. Kohortvård, gärna med enkelrum i det akuta skedet samt barriärvård där noggrann handhygien särskilt poängteras, förebygger smitta såväl till medpatienter som till sjukvårdspersonal (3).

## Diagnostik

Laboratediagnostik vid viral luftvägsinfektion är av betydelse för att förhindra smittspridning och ge adekvat behandling. Ett snabbt svar från laboratoriet är därför av stort värde.

För rutindiagnostik av RSV används på svenska mikrobiologiska laboratorier idag metoder som bygger på antigen-detektion samt virusisolering. Antigen-detektion ger möjlighet till ett snabbt svar, ofta samma dag om transportmöjligheter till laboratoriet finns, medan däremot virusisolering tar längre tid. Med antigen-detektion letar man med en riktad frågeställning efter till exempel RSV, medan man med virusisolering har möjlighet att påvisa även andra luftvägsvirus som till exempel influensa och parainfluenzavirus.

## Provtagning

Nasofarynxaspirat är det provmaterial som rekommenderas för RSV-diagnostik i första hand, men även bronkialsköljvätska och trakealsekret kan användas för såväl antigen-detektion samt virusodling. Prov från de nedre luftvägarna har dock inga fördelar gentemot nasofarynxaspirat.

Nasofarynxaspirat tages genom att en sugkateter (till exempel baby-feeding tube nr 8) kopplas till det lilla munstycket på en slemsamlare (trakealsugset) och en vakuumsug till det stora munstycket. Sugkatetern förs in längs nässkiljeväggen tills spetsen når nasofarynx bakvägg, varefter sug anbringas till dess att sekret syns i sugkatetern. Eventuellt kan proceduren upprepas i andra näsborren. Därefter genomspolas katetern med 2-3 ml fysiologiskt koksalt.

RSV är ett labilt, temperaturkänsligt virus och är beroende av ett snabbt omhändertagande för optimal laboratediagnostik. I väntan på transport förvaras provet i 4° C. Material som innehåller RS-virus bör ej utsättas för upprepad frys-tining, då detta starkt reducerar dess infektiösa förmåga.

## Antigen-detektion

Direktpåvisning av RSV-antigen kan ske med ELISA-teknik eller med immunofluorescensfärgning. Metoderna har olika för- och nackdelar. Båda metoderna är snabba. Immunofluorescensfärgning har en hög sensitivitet samt även hög specificitet eftersom den ger möjlighet till morfologisk identifikation av RSV-infekterade celler. Immunofluorescensfärgning kräver speciell utrustning och utförs framför allt på mikrobiologiska laboratorier. Specificitet och sensitivitet för ELISA-tekniken varierar mellan de olika kommersiellt tillgängliga metoderna. För en del av dessa metoder krävs ej specialiserad utrustning.

I Sverige är idag immunofluorescensfärgning den dominerande metoden (4).

Provtagningsmaterialet prepareras genom att epitelceller i nasofarynxsekretet tvättas fria från slem, för att därefter fixeras och färgas med kommersiellt tillgängliga, specifika och välkarakteriserade monoklonala antikroppar. Provsvar kan lämnas inom cirka två till tre timmar efter det att provet kommit till laboratoriet. Metoden har hög specificitet och sensitivitet (80-95%) och har i jämförelse med virusodling sannolikt en högre sensitivitet då RSV är ett labilt virus och dess infektiösa förmåga kan försämrats under transporten till laboratoriet.

## Virusodling

För virusodling användes etablerade cellinjer som HeLa (continous human cervical carcinoma) och Ma104 (Fetal Rhesus Monkey Kidney). Cytopatogen effekt (CPE) uppträder vanligen inom cirka sju dagar, och kan konfirmeras med immunofluorescensfärgning med monoklonala antikroppar.

## Molekylära metoder

Detektion av virus nukleinsyra med reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) är en ny viktig metod för diagnostik av RSV. Det finns även kommersiellt tillgängliga metoder där detektion av flera luftvägsvirus sker samtidigt, multiplex PCR. I Sverige är dessa metoder under utprovning och används för närvarande ej rutinmässigt. RT-PCR kan även användas för typning av de två subgrupperna RSV A och B.

## Serologi

Serologisk diagnostik av RSV-infektion bygger på en stegring av antikropps nivåer mot RSV och kräver akut- och konvalescentserum. Tidigare användes vanligen komplementbindningsteknik (CF), men ELISA-teknik betecknas som mer känslig, framför allt hos små barn och har därför kommit att alltmer ersätta CF. Metoder för bestämning av IgM-antikroppar har ej visat tillräcklig känslighet för att användas i rutinmässigt bruk.

## Diagnostiska problem

RSV-infektioner hos äldre är sannolikt underdiagnostiserade, både kliniskt och laboratoriemässigt. Orsaker till det senare kan vara att virus utsöndras under en kortare tid hos äldre samt att slemhinnor hos äldre är torrare och därmed ej ger optimalt utbyte vid rekommenderad provtagning. Molekylära metoder som RT-PCR kan vara ett sätt att optimera diagnostiken hos de äldre (5).

## Sammanfattning

RSV är ett RN-virus, vilket saknar influensavirus förmåga till antigena shift. Genomet kodar för tio proteiner, varav två ytproteiner, F och G har en viktig immunogen betydelse. Smittspridning sker genom indirekt och direkt kontaktsmitta samt genom droppsmitta, där infekterade ytor i närheten av den sjuke spelar en stor roll. Nasofarynxaspirat är rekommenderat provtagningsmaterial och för en snabb och säker diagnos användes i Sverige idag framför allt antigenetektion med immunofluorescensfärgning, kompletterat med virusodling.

## Referenser

1. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;99:100-3.
2. Hall CB, Douglas RG, Gemain JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: Quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976;89:11-15.
3. Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldman DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med.* 1987;317:329-34.
4. RS antigenetektion. EQUALIS utskick 9947/1-4.
5. Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:777-81.