

Behandlingsrekommendation

Handläggning av RSV-infektioner

Humant Respiratory syncytial virus (RSV) är en vanlig luftvägspatogen som kan orsaka allvarlig nedre luftvägssjukdom hos små barn och äldre individer. För behandling av sjukdomen finns endast ribavirin (Virazole) på marknaden men behandlingseffekten har ifrågasatts. 1999 godkändes palivizumab (*synagis*), en monoklonal humaniserad IgG1 antikropp som profylax mot RSV-infektion hos högriskbarn. Den vetenskapliga effektdokumentationen är begränsad och hälsoekonomiska överväganden samt säkerhetsaspekter talar för att en restriktiv hållning till profylax är befogad. Mot denna bakgrund anordnade RAV, Referensgruppen för antiviral terapi och Läkemedelsverket den 17 maj ett expertmöte, som syftade till att ta fram rekommendationer för profylax och behandling.

Epidemiologi, klinik och diagnostik

Virologi

Respiratory syncytial virus (RSV) är ett höljeförsett RNA-virus som infekterar luftvägsepitel.

Det finns två subgrupper, A och B, men det föreligger inga säkra kliniska skillnader mellan dessa. Två ytantigen, glykoproteinerna F och G, är viktiga immunogener. F-proteinet, som åstadkommer fusion mellan virus och cellmembranet är relativt stabilt mellan stammar och utgör därför ett lämpligt mål för terapeutisk intervention. G-proteinet, som är mera variabelt och utgör grunden för subgruppsindelningen, medierar virus bindning till specifika cell-receptorer.

Smittspridning

RSV är ett av våra vanligaste luftvägsvirus och majoriteten av barn infekteras under de första två levnadsåren. RSV-infektion sprids som dropp-luftvägssmitta, och dropp-kontaktssmitta via händer och förorenade föremål i patientens närhet. Närbkontakt med sjuk individ innebär mycket hög smittrisk. Virus kan förbli infektiöst upp till 6 timmar på hårda ytor. God handhygien är den viktigaste åtgärden för att förhindra smittspridning. Virus sprids inte luftburet. Inkubationstiden är 3-5 dygn.

Epidemiologi

RSV uppträder varje år som epidemier, i tempererade områden främst under vintersäsongen. I Stockholmsområdet har man under de senaste 20 åren ofta noterat ett karaktäristiskt två-årsmönster med en tidig topp (vanligen januari) ena året och en sen lägre topp (mars) under nästföljande år.

RSV-infektionens naturförlopp.

Sjukdomsbilden varierar från rinit, laryngit, trakeit, bronkit och bronkiolit till pneumoni. Äldre barn och vuxna får i regel lindrigare symtom, medan spädbarn ofta får en nedre luftvägsinfektion som

kan bli allvarlig och livshotande. Kronisk lungsjukdom och medfödd hjärtsjukdom är riskfaktorer för ett allvarligare sjukdomsförlopp.

Barn: Sjukdomen debuterar med subfebrilitet, snuva och sekretorisk hosta men hos spädbarn ibland med apnéer. Barn under 1 år drabbas i 12-40% av symtom från nedre luftvägarna. Cirka 5 % får svårare bronkiolitsymtom med uttalad andnöd med försvårad utandning och i en del fall cyanos. Någon procent kräver sjukhusvård pga andningsproblem som ibland kan blir respiratorkrävande.

Ökad risk för allvarliga symtom föreligger hos barn < 2 år med ett eller flera av följande tillstånd:

- Låg ålder (<2 månader)
- Underburenhet
- Kronisk lungsjukdom (brankopulmonell dysplasi)
- Hjärtsjukdom
- Neuromuskulär sjukdom
- Nedsatt immunförsvar

Kliniska fynd och symtom som indikerar ökad risk för allvarligt sjukdomsförlopp

- allmänpåverkan tidigt i sjukdomsförloppet
- näsvingespel, hög andningsfrekvens och hypoxi
- slöhet och apnéattacker
- ronki, rassel och förlängt expirium
- dåligt nutritionsstatus och dehydrering

Svår RSV-infektion följs i många fall under flera år av återkommande episoder av bronkobstruktivitet i samband med virusinfektioner.

Äldre personer (>75 års ålder): Den initiala sjukdomsbilden liknar den hos barn, men de äldre patienterna drabbas i högre grad av pneumoni. Bilden vid RSV-infektion kan likna en bakteriell pneumoni med purulenta sputa, leukocytos, förhöjd CRP och röntgenologiskt konsoliderande lunginfiltrat. Sekundär bakteriell pneumoni är dock ovanligt. Ökad risk för RSV-pneumoni har äldre personer med

- kronisk hjärtsjukdom
- kronisk lungsjukdom

Immunsupprimerade patienter

Hög risk för komplikationer med pneumoni och livshotande förlopp har:

- allogent benmärgstransplanterade patienter
- organtransplanterade patienter med > 1 rejektionsepisod

Immunitet

Genomgången infektion ger inte bestående skydd. Såväl barn som vuxna kan reinfekteras. Reinfektion ger ofta lindrigare symtom. Maternella antikroppar skyddar ej mot infektion men kan

möjligan modifiera sjukdomsförloppet hos spädbarn. Dessa antikroppar försvinner under de första 6 levnadsmånaderna.

Diagnostik

Ett flertal diagnostiska metoder, med olika för- och nackdelar finns tillgängliga. Nedan presenteras och värderas dessa.

Tabell 1 Diagnostiska metoder

Metod	Fördelar	Nackdelar
Virusodling (referensmetod)	Specifik Påvisar även andra virus Epidemiologisk övervakning	Långsam Kräver infektiöst virus. (RSV är labilt) Kan endast utföras på viruslaboratorium
Antigendetektion med immunofluorescens (IF)	Snabb Känslig Specifik Virus behöver ej vara infektiöst	Kräver van avläsare Kan endast utföras på mikrobiologiskt laboratorium
Antigendetektion med enzymimmunologiskt test (EIA)	Snabb Virus behöver ej vara infektiöst Kit för patientnära diagnostik finns	Känslighet och specificitet kan variera mellan kommersiellt tillgängliga metoder
Genom-amplifikation med t ex PCR	Sannolikt mycket känslig Kan användas för subgruppstypning och kvantifiering	Kan detektera även icke kliniskt relevant virus Kontaminationsrisk PCR tar längre tid än IF/EIA Otillräckligt utvärderad

Virusodling betraktas som referensmetod för diagnostik av RSV-infektion, men kan komma att ersättas av molekylärbiologisk metodik.

För handläggning av patienter behövs snabbdiagnostik med hög sensitivitet som kan ge svar samma dag. Antigendetektion är för närvarande mest användbar, i första hand IF på nasofarynxsekret. Aspirat från nasofarynx med kateter och sug är att föredra. Prov för antigendetektion tål transport i upp till 3 dygn.

Ingen klinisk resistensutveckling mot tillgängliga preparat har ännu påvisats hos några RSV-isolat. Värdet av resistensbestämning bör kartläggas i vetenskapliga studier. Resistensbestämning utförs för närvarande ej i Sverige.

Epidemiologisk övervakning

Effektiv epidemiologisk övervakning bygger på ständig vaksamhet över infektionsläget och gott informationsflöde. Hög vaksamhet hos barnläkare och allmänläkare är den viktigaste förutsättningen. I början av säsongen bör RSV-utbrott verifieras med antigendetektion och virusodling på viruslaboratorium. Patientnära diagnostiskt kit är ibland enda tillgängliga metod och kan möjligen vara användbart för att påvisa att RSV förekommer i samhället.

Sjukdomen är inte anmälningspliktig. Frivillig laboratorierapportering av RSV bör ske till Smittskyddsinstitutet och till lokal smittskyddsläkare. Information om de första fallen måste spridas från laboratorium till sjukvården. System för epidemiologisk övervakning och identifiering av de första RSV-fallen bör etableras om optimal profylax mot RSV-infektion skall kunna ges.

Profylax mot RSV- infektion

Allmän profylax

Det är väl dokumenterat att de allmänna principerna som gäller för droppburen smitta har god effekt för att förhindra smittspridning av RSV.

Dessa principer innebär att man under RSV-epidemitider särskilt bör beakta:

- Noggrann handhygien
- Vid symtom på luftvägsinfektion undvika närkontakt med spädbarn
- Minimera de minsta spädbarnens (<3 mån) kontakter med andra småbarn
- Frekvent snabbdiagnostik på misstänkta fall för att möjliggöra kohortvård på sjukhus.

Specifik profylax

Preparat: Något vaccin mot RSV finns ännu inte. Passiv immunisering kan åstadkommas med polyklonalt immunoglobulin eller monoklonala antikroppar. Halten av antikroppar mot RSV i vanligt gammaglobulin är för låg för att preparaten skall vara effektiva. Intravenöst immunoglobulin från givare med hög titer av antikroppar mot RSV (RSV IVIG, RespiGam) har visats ha en viss skyddande effekt och godkändes i USA 1996. Det har hittills funnits tillgängligt på licens i Sverige men tillhandahålls inte längre.

Det enda preparat som är godkänt i Sverige idag är palivizumab (Synagis). Palivizumab är en monoklonal humaniserad IgG1 antikropp, riktad mot en epitop på A-antigenet på RS-virusets fusionsprotein (F-proteinet). Antikroppen innehåller en liten mängd (5%) murina

aminosyrasekvenser. Den binder till F-proteinet och blockerar virus inträde i epitelcellen. Antikroppen har neutraliserande aktivitet mot subgrupp A och B av RSV.

Effektivitet: I den enda publicerade fas III studien av palivizumab (Impact RSV-studien) visades att incidensen av RSV-relaterad sjukhusinläggning reducerades med 55% i de undersökta riskgrupperna; nämligen barn födda före 36 gestationsveckor och yngre än 6 månader vid behandlingsstart och barn yngre än 24 månader med behandlingskrävande kronisk lungsjukdom vid behandlingsstart. I absoluta tal reducerades risken för inläggning på sjukhus från 10,6% i placebogruppen till 4,8% i palivizumabgruppen. Patientantalet i studien var för litet för att möjliggöra analyser av palivizumabs eventuella effekter på sjukdomsförloppet.

Dosering: Palivizumab ges intramuskulärt i dosen 15 mg/kg en gång per månad under den period då risk för RSV-infektion föreligger. Studier av längre tids administration än fem månader saknas.

Tidpunkt: Den specifika profylaxen startas när verifierad RSV cirkulerar i området.

Biverkningar: Biverkningsprofilen förefaller gynnsam för preparatet, även om observationstiden hittills är kort och antalet behandlade barn är begränsat. De vanligaste biverkningarna som rapporterades under Impactstudien var feber, oro och lokala reaktioner på injektionsstället. Palivizumab inducerar en låg frekvens av immunreaktioner. Incidensen av anti-humana antikroppar var mindre än 2% i de kliniska studierna. Titrarna var låga och övergående. Selektion av virala varianter med mutationer i det antigena bindningsstället, "escape mutants", har ej påvisats, men erfarenheten av preparatet är ännu begränsad. Eventuell resistensutveckling bör följas noggrant i framtiden.

Rekommendationer för profylax

Den godkända indikationen för palivizumab är profylax mot allvarlig sjukhuskrävande RSV-infektion hos barn födda före graviditetsvecka 36 som är yngre än 6 månader vid RSV-säsongens början samt hos barn under 2 år som inom de senaste 6 månaderna behövt behandling för bronkopulmonell dysplasi. Eftersom kostnaden för profylaxbehandling är mycket hög (30 000 - 40 000 kr /barn /5 mån) måste denna noggrant vägas mot effektiviteten/nyttan. En mer restriktiv hållning till profylax föreslås, mot bakgrund av att det vetenskapliga underlaget består av en enda kontrollerad studie utförd i en population som ej är helt representativ för svenska förhållanden och att långtidsuppföljning saknas. Hälsoekonomiska överväganden och säkerhetsaspekter gör att profylax för närvarande bör reserveras för allvarligt sjuka högrisk patienter, där man i risken också väger in expositions- och hygienfaktorer. Två sådana patientgrupper bör kunna bli föremål för profylax (Evidensgrad 2b, se faktaruta):

1. Kronisk lungsjukdom: Barn < 2 år med kronisk lungsjukdom (underburen och O₂-behov vid 36 gestationsveckors ålder) som krävt kontinuerlig behandling (syrgas och/eller inhalationer och/eller steroider) under någon period de senaste sex månaderna.
2. Extrem underburenhet (född före gestationsvecka 26) och yngre än sex månader.

Övriga riskgrupper såsom barn med medfödda hjärtfel, cystisk fibros, malignitet, immundefekt eller neuromuskulär sjukdom har inte studerats. Underlag för rekommendation saknas, varför profylax ej bör användas i dessa patientgrupper.

Det finns för närvarande inget stöd för att ge palivizumab som post-expositionsprofylax vid fall av RSV på neonatalavdelning. Smittspridning förebyggs med vanliga sjukhushygieniska åtgärder som handhygien, barriärvård av sjukt barn, och besöksrestriktioner.

Det är angeläget att det vetenskapliga underlaget för profylax mot RSV utökas, och att långtidsuppföljningar genomförs. De rekommendationer för profylax som ges här kan komma att revideras när ökad erfarenhet av palivizumab erhållits. Det vore också av värde med en epidemiologisk övervakning av svår RSV i Sverige exempelvis med registrering av de barn som kräver intensivvård på grund av RSV-infektion. (Evidensgrad 2 b, se faktaruta)

Behandling av RSV-infektion

Ribavirin är en guanosinanalogue med aktivitet mot RSV. Den antivirala verkningsmekanismen är inte helt klarlagd. Ribavirin kan ges oralt, intravenöst eller via inhalation men för behandling av RSV är endast inhalationsberedningen (Virazole¹) godkänd. Medlet har hög bio-tillgänglighet och utsöndras renalt. Vid inhalation av ribavirin absorberas endast små mängder intakt systemiskt. Cirka 50 % av given dos utöndras i urinen inom 3 dygn, huvudsakligen i form av metaboliter (gäller efter inhalation). Halveringstiden i lungvävnad är ca 2 timmar, att jämföra med halveringstiden i plasma som är ca 300 timmar. Absolut biotillgänglighet efter oral dos är ca 50 %. Adekvata "dose-finding"-studier saknas.

Ribavirin har i djurstudier uppvisat teratogena effekter. Vid användning av ribavirin i aerosolform bör gravida kvinnor därför upplysas om risker vid exponering. Vid inhalationsbehandling bör man tillse god lufthygien, eftersom biverkningar i form av huvudvärk, hudutslag, laryngit och konjunktivit i sällsynta fall rapporterats hos vårdpersonal.

Hos patienterna är anemi den dosbegränsande biverkningen som kan ge problem, främst hos hjärt- och lungsjuka. Vid inhalationsbehandling kan i sällsynta fall övergående bronkospasm uppkomma.

Eftersom mängden RS-virus i infekterad vävnad når sitt maximum kort efter det kliniska insjuknandet är det viktigt att behandling insättes så tidigt som möjligt. RSV-diagnosen bör dock verifieras med snabbdiagnostik t ex IF.

Sammantaget visar genomförda studier av inhalationsbehandling med ribavirin till barn med allvarliga RSV-infektioner inga signifikanta effekter vare sig på mortalitet eller på den totala vårdtiden på sjukhus. Däremot förefaller ribavirin minska tiden i respirator med 1,2 dygn (95% CI; -0,2 –3,4) (Evidensgrad 1 b). Mot denna bakgrund rekommenderas ribavirin ej för rutinbruk, men kan i undantagsfall övervägas i tidig sjukdomsfas till högriskpatienter eller till patienter med kliniska symtom talande för ett allvarligt förlopp.

Effektiviteten av oralt eller intravenöst tillfört ribavirin mot RSV-infektion har ej utvärderats i kontrollerade behandlingsstudier och medlet kan därför ej rekommenderas.

Det finns ingen tillfredsställande behandlingsstudie med ribavirin mot komplicerad RSV-infektion hos äldre patienter. Behandling rekommenderas därför ej. (Evidensgrad 1 a)

Immunsupprimerade patienter:

Benmärghstransplanterade patienter:

Allmänt gäller att bäst effekt med antiviral terapi uppnås om denna ges tidigt i sjukdomsförloppet. Inhalationsbehandling med ribavirin i tidig fas (övre luftvägssymtom utan lunginfiltrat eller hypoxi) minskar sannolikt risken för utveckling av pneumoni enligt publicerade fallserier av patienter som

genomgått allogen stamcellstransplantation (evidensgrad 4). Ribavirin ges vanligen som 2 g inhalerat över två timmar 3 gånger/dygn (oavsett kroppsstorlek). Denna behandling kan kompletteras med högdos intravenöst immunglobulin (0.5 g/kg givet vart annat dygn i 4-5 doser). Behandlingstidens längd är individuell. Vid insättande av behandling bör hänsyn tas till när i transplantationsförloppet infektionen diagnosticeras (högre risk för allvarlig sjukdom inom 6 månader från transplantation) samt andra faktorer (t.ex. graft versus host disease).

Patienter med lindrig till måttligt svår pneumoni (infiltrat med eller utan lätt till måttlig hypoxi) kan behandlas med en kombination av ribavirininhalationer och högdos intravenöst immunglobulin (evidensgrad 4). Patienter med svår pneumoni där respiratorbehandling krävs har med tillgänglig terapi för närvarande 100%-ig mortalitet och behandling rekommenderas därför ej.

Organtransplanterade patienter och övriga immunsupprimerade:

Dokumentation av kliniska effekter av ribavirinbehandling hos dessa patienter saknas. Terapi kan övervägas hos organtransplanterade med tidig pneumoni (i synnerhet hos dem som fått en eller flera rejektionsbehandlingar).

Behandling med intravenöst eller oralt administrerat ribavirin i singelterapi eller i kombination med inhalerat ribavirin är experimentell och bör ske inom ramen för kliniska studier.

Sammanfattande rekommendation

- Allmän profylax: Smittspridning i RSV-epidemitid kan minskas genom noggrann handhygien. Undvik närkontakt med spädbarn vid övre luftvägsinfektion samt minimera spädbarns kontakter med andra småbarn. Frekvent diagnostik bör utföras för att möjliggöra kohortvård på sjukhus. (Rekommendationsgradering C)
- Specifik profylax: palivizumab rekommenderas till barn <2 år med kronisk lungsjukdom (underburen och O₂-behov vid 36 gestationsveckors ålder) som krävt kontinuerlig behandling (syrgas och/eller inhalationer eller perorala steroider någon period de senaste sex månaderna) samt späda barn med extrem underburenhet (födda före gestationsvecka 26) och yngre än 6 månader. (Rekommendationsgradering B)
- Behandling av spädbarn: Ribavirin-behandling kan övervägs i undantagsfall i tidig fas till högriskpatienter med kliniska symtom talande för allvarligt förlopp. (Rekommendationsgradering A)
- Behandling av äldre patienter: Effektdokumentation avseende specifik behandling av komplicerad RSV-infektion saknas. (Rekommendationsgradering A)
- Behandling av immunsupprimerade: Antiviral terapi av RSV kan ges till allogent stamcellstransplanterade samt övervägas till organtransplanterade patienter med uttalad immunsuppression (> 1 rejektionsbehandling). Inhalationsterapi med ribavirin bör övervägas i tidig sjukdomsfas. Patienter med lindrig till måttligt svår pneumoni kan behandlas med en kombination av ribavirininhalation och intravenöst immunglobulin. Vid svår respiratorkrävande pneumoni rekommenderas ej behandling mot RSV. Inte heller till övriga immunsupprimerade rekommenderas någon behandling. (Rekommendationsgradering C)

Faktaruta:

Kvalitetsgradering av evidens (efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine, 2001; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2c "Utfallstudier" ("Outcomes Research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier och fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi

Gradering av rekommendationer

A Baseras på evidensgrad 1a, b och c

B Baseras på evidensgrad 2a och b samt 3a och b

C Baseras på evidensgrad 4

D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Handläggning av RSV-infektioner

Dr Jane Ahlqvist Rastad

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Professor Jan Andersson

Huddinge Universitetssjukhus
Infektions kliniken
141 86 STOCKHOLM

Professor Björn Beermann

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Docent Ann-Britt Bohlin

Huddinge Universitetssjukhus
Barnens sjukhus
141 86 STOCKHOLM

Info sekr Christina Brandt

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Docent Margareta Eriksson

Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Barnmedicin
171 76 STOCKHOLM

Docent Uwe Ewald

Akademiska Barnsjukhuset
751 85 UPPSALA

Dr Sylvia Göthberg

Barnanestesi
Drottning Silvias
Barn- och ungdomssjukhus
416 85 GÖTEBORG

Professor Annika Linde

Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Docent Magnus Lindroth

Universitets sjukhuset
Barnmedicin kliniken
221 85 LUND

Docent Per Ljungman

Hematologkliniken
Huddinge Universitetssjukhus
141 86 STOCKHOLM

Dr Lars Navér
Huddinge Universitetssjukhus
Barnens sjukhus
141 86 STOCKHOLM

Professor Ragnar Norrby
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset
221 85 Lund

Docent Karlis Pauksen
Akademiska sjukhuset
Infektions kliniken
751 85 UPPSALA

Docent Ulrika Ransjö
Karolinska sjukhuset
Avd för klinisk mikrobiologi
171 76 STOCKHOLM

Konsulent Heidi Reinnel
Statens legemiddelkontroll
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo

Dr Maria Rotzén Östlund
Karolinska sjukhuset
Avd för klin mikrobiologi
Virusenheten
171 76 STOCKHOLM

Överläkare Nele Sigurs
Lasarettet
Barn- och ungdomskliniken
501 82 BORÅS

Docent Lars Ståhle
Huddinge Universitetssjukhus
Klin Farm lab
141 86 STOCKHOLM

Docent Juliette Säwe
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Professor Anders Sönnnerborg
Huddinge Universitetssjukhus
Avd för klinisk Virologi F68
141 86 STOCKHOLM

Docent Ingrid Uhnöo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Med dr Britt Åkerlind Stopner
Universitets sjukhuset
Mikrobiologien /LMÖ
581 85 LINKÖPING