
Infeksjon med respiratorisk syncytialvirus hos hospitaliserte barn i Akershus

KLINIKK OG FORSKNING

HANS-OLAV FJÆRLI

TERESA FARSTAD

Barneavdelingen

TRYGVE TJADE

Mikrobiologisk avdeling
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen

Studien belyser epidemiologiske forhold ved infeksjon med respiratorisk syncytialvirus (RSV) hos barn innlagt i Barneavdelingen ved Sentralsykehuset i Akershus for perioden 5.2. 1993 – 31.1. 2000. Virus ble påvist med Abbott TestPack respiratorisk syncytial virus enzym immunoassay. Pasientpopulasjonen fremkom ved å sammenholde RSV-positive prøver med pasientjournaler.

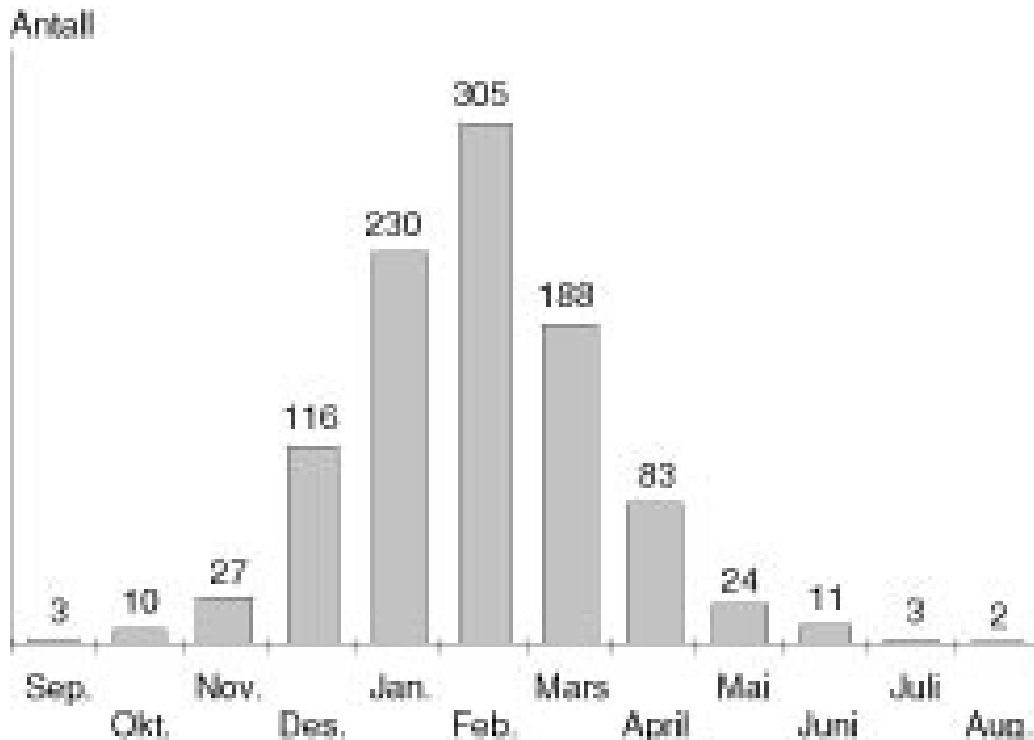
1 002 innleggelser ble registrert i løpet av studieperioden. 69,5 % av innleggelsene var barn < 1 år. Innleggelsesinsidensen i hele barnepopulasjonen < 15 år i Akershus fylke var 2,1/1 000, for barn i første leveår 24,9/1 000 og for barn < 6 md. 28,4/1 000. Kjønnfordelingen viste klar overvekt av gutter. Mortaliteten for hele studiepopulasjonen var lav (0,5 %). Premature med fødselsvekt \leq 1 000 g hadde høyest innleggelsesinsidens, lengst liggetid og flest komplikasjoner.

Hvilke grupper premature som skal tilbys profylaktisk behandling med palivizumab, bør underbygges med en større studie. Utvikling av en RSV-vaksine bør prioriteres, ikke minst da mange tidligere friske barn hadde et uventet alvorlig forløp av sin RSV-infeksjon.

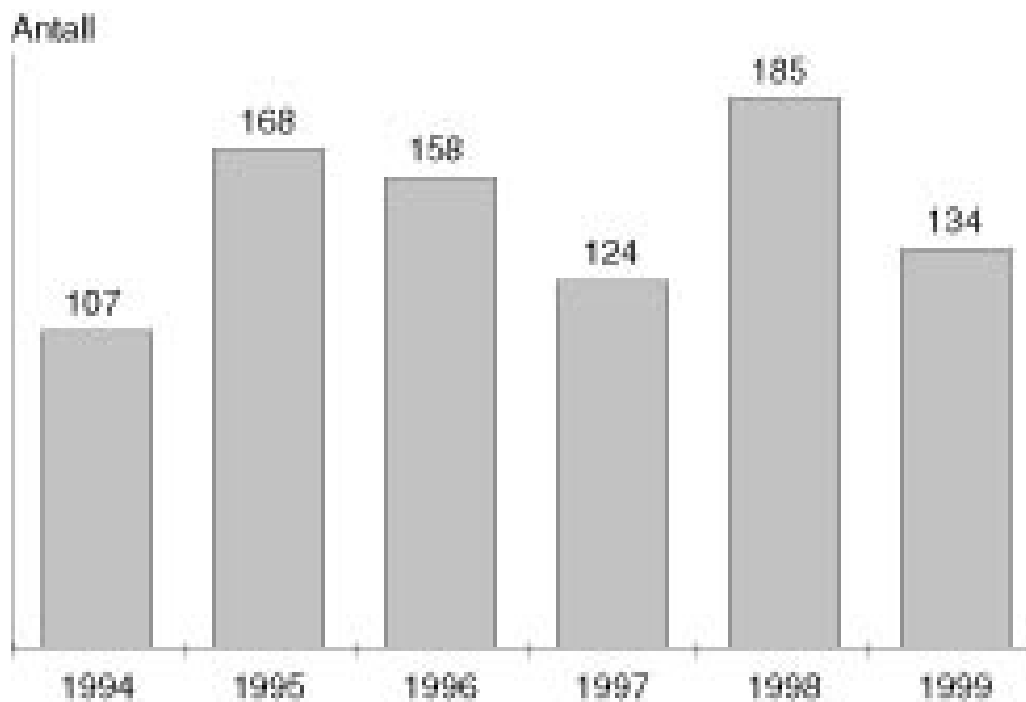
Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er på verdensbasis en av de viktigste årsakene til sykdom i de nedre luftveier hos små barn (1, 2). Sykdommen opptrer i tempererte strøk som årlige utbrudd om vinteren, og nesten alle barn har gjennomgått infeksjon før to års alder (3, 4). Selv om reinfeksjon senere i livet er vanlig, vil barnets første infeksjon vanligvis være den alvorligste. Innleggelse i sykehus er hyppigst hos barn i første leveår (5). Hos små barn presenterer denne infeksjonen seg vanligvis som bronkiolitt, en sykdom som er karakterisert ved obstruktivt pustebesvær, hyperinflaterte lunger og hypoksi. Hos større barn opptrer sykdommen først og fremst som en kraftig forkjølelse og gir sjelden alene behov for sykehusinnleggelse (6, 7). Mortaliteten ved RSV-bronkiolitt hos ellers friske barn er lav. Hos premature og barn med nevromuskulære sykdommer, kroniske lungesykdommer, medfødt hjertefeil og immunsvikt er prognosen klart dårligere (8 – 10).

Det er nylig utviklet et humanisert murint monoklonalt antistoff (palivizumab) for månedlige intramuskulære injeksjoner som profylakse mot RSV-infeksjon. Denne behandlingen har i gruppen tidligere premature vist lovende resultater ved at antall innleggelser blir betydelig redusert, og den er nå tatt i bruk i flere land som profylaktisk behandling hos denne risikogruppen (11). I Norge er profylaktisk behandling med palivizumab hittil ikke etablert som rutine mot RSV-infeksjon. Det er fortsatt en viss usikkerhet omkring hvilke pasienter som i Norge skal tilbys slik profylakse.

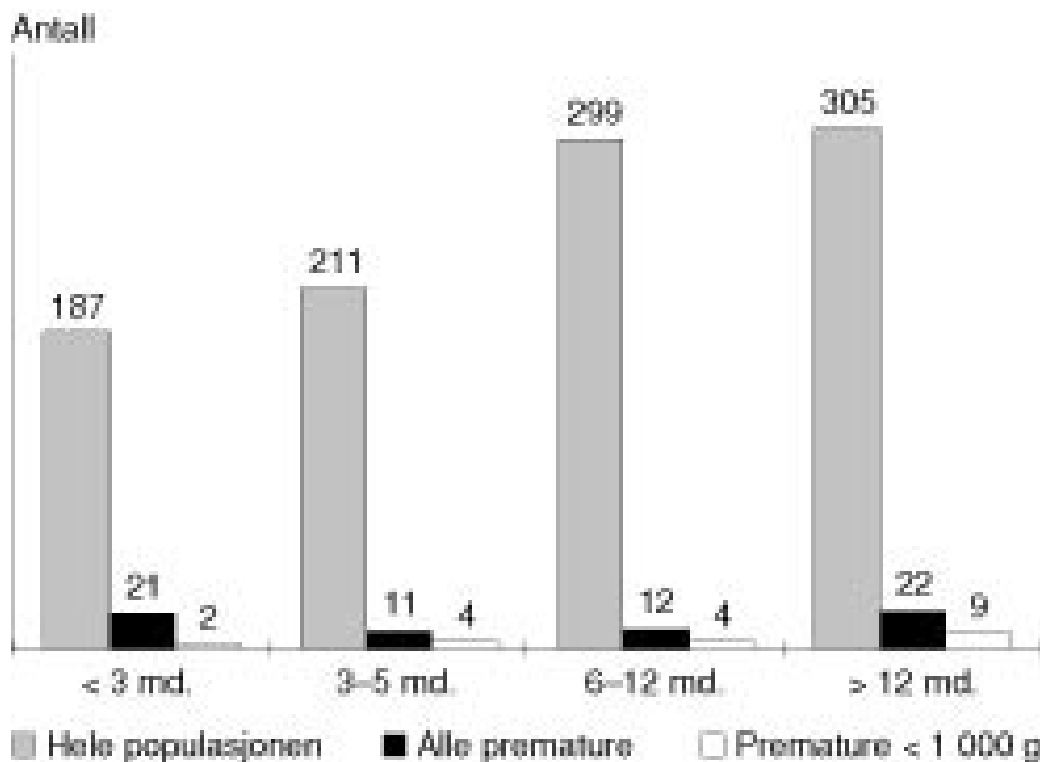
Epidemiologiske studier er viktig når nye behandlingsprinsipper skal innføres. Studien vår hadde til hensikt å belyse noen epidemiologiske forhold blant norske barn hospitalisert med RSV-infeksjon for å se om disse avvek fra tilsvarende andre studier.



Figur 1 Månedsvariasjon i innleggelser for RSV-infeksjon ved Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Akershus, for perioden februar 1993 til og med januar 2000



Figur 2 Årsvariasjon i innleggelser for RSV-infeksjon ved Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Akershus, for årene 1994 til og med 1999



Figur 3 Alder ved innleggelsen for RSV-infeksjon ved Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Akershus, for perioden februar 1993 til januar 2000. Alder for premature er lik alder beregnet etter ultralydtermin

Materiale og metode

Pasientgrunnlag

Barneavdelingen ved Sentralsykehuset i Akershus er primært opptaksområde for hele barnebefolkningen < 15 år i Akershus fylke, unntatt Asker og Bærum kommune. Til sammen sokner ca. 67 000 barn < 15 år til vår avdeling. Det fødes årlig ca. 4 000 barn i Akershus.

Undersøkelsen er en populasjonsbasert retrospektiv gjennomgang av epidemiologiske data om hospitaliserte barn < 15 år med RSV-infeksjon innlagt i vår avdeling i perioden 5.2. 1993 – 31.1. 2000.

Pasientpopulasjonen fremkom ved å søke i mikrobiologisk avdelings egen database på alle pasienter med positive RSV-svar. Disse pasientene ble sammenholdt med sykehusets database over innlagte pasienter ved Barneavdelingen, uavhengig av diagnosekode. De innlagte pasientene som var RSV-positive ble innrullert i studien.

Ved neonatalavdelingen registreres fortløpende alle innlagte pasienter i en egen database. Denne ble sammenholdt med databasen over innlagte RSV-positive pasienter og brukt som grunnlag for de epidemiologiske resultater for gruppen tidligere premature barn.

Prøvetakingsprosedyre

Ved innleggelsen av alle barn med klinisk mistanke om RSV-infeksjon (forkjølelssymptomer, obstruktivt pustebevis og apneer) ble det tatt RSV-prøve, ikke minst med tanke på hvor i avdelingen pasienten skulle plasseres ut fra smittehensyn.

Virus ble påvist med Abbott TestPack respiratorisk syncytialt virus enzymimmunoassay. Dette er en hurtigtest for påvisning av RSV-antigen i aspirat, skyllevæske eller pensel fra nasopharynx. I denne undersøkelsen er nasopharynxaspirat brukt, og prøven ble sendt til sykehusets mikrobiologiske laboratorium på en spesiell buffer anbefalt av fabrikanten. Testen ble utført i henhold til fabrikantens anbefalinger. Selve analysen bygger på prinsippet enzymimmunoassay. Den er enkel og rask å utføre (<30 minutter). Testen er angitt å ha sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi på henholdsvis 74 – 92 %, 86 – 100 %, 81 % og 93 % (12 – 14).

Statistiske metoder

Alle statistiske analyser ble utført ved bruk av statistikkprogrammet SPSS, versjon 9.0. En p-verdi £ 0,05 ble brukt som grense for statistisk signifikans.

Resultater

Innleggelser

I aktuelle periode ble det ved mikrobiologisk avdeling i alt utført 3 734 RSV-analyser fra 2 778 pasienter. 1 210 pasienter var positive for respiratorisk syncytialvirus. 932 av disse var innlagt i vår avdeling, fordelt på 1 002 innleggelser. Etter klassifikasjonssystem for diagnoser (ICD) ble 801 innleggelser (79,9 %) kodet som akutt bronkiolitt (466, 466.0 og 466.1 i ICD-9, J 21.0 og J 21.9 i ICD-10) eller viruspneumoni (480, 480.1 og 480.9 i ICD-9, J 12.1 og J 12.9 i ICD-10). 105 innleggelser (10,5 %) ble kodet som astma (493.0 og 493.9 i ICD-9 og J 45.9 i ICD-10). De resterende 96 innleggelsene (9,6 %) ble kodet under diagnosene pneumoni, øvre luftveisinfeksjon og akutt laryngitt.

De fleste innleggelsene kom i månedene desember – april, med en ikke ubetydelig hale både senere på våren og tidlig på høsten utenfor den egentlige RSV-sesongen (fig 1). Innleggelsesfrekvensen varierte fra år til år, uten noen spesiell økende eller synkende tendens (fig 2).

58 pasienter hadde to opphold, sju pasienter hadde tre opphold og de øvrige 867 pasientene hadde kun ett opphold.

I den aktuelle studieperioden ble det ved vårt sykehus født 747 barn med fødselsvekt < 2 200 g. 99 barn hadde fødselsvekt \geq 1 000 g. 58 av barna (66 innleggelser) ble i løpet av studieperioden innlagt med RSV-infeksjon, hvorav 15 barn (19 innleggelser) hadde fødselsvekt \geq 1 000 g.

Insidens

Gjennomsnittlig årlig innleggelsesinsidens for RSV-infeksjon i hele barnepopulasjonen < 15 år i vårt fylke var for den aktuelle periode 2,1/1 000, mens den for aldersgruppen barn i første leveår år var 24,9/1 000 og for barn < 6 md. 28,4/1 000.

Gjennomsnittlig årlig innleggelsesinsidens for tidligere premature med fødselsvekt < 2 200 g innlagt i løpet av første leveår var i vårt materiale 58,9/1 000, mens den for gruppen med fødselsvekt \geq 1 000 g for samme periode var 101,4/1 000.

Kjønnsfordeling

Kjønnsfordelingen for hele studiepopulasjonen viste i vår studie en klar overvekt av gutter, med 64 % av alle innleggelsene.

Kjønnsfordelingen innen hele gruppen tidligere premature viste 73 % gutter og 27 % piker. Hos dem med fødselsvekt \geq 1 000 g var tilsvarende fordeling 80 % gutter og 20 % piker.

Alder ved innleggelsen

Antall innleggelser for RSV-infeksjon var i studien høyest hos barn i første leveår. Denne gruppen utgjorde i vårt materiale 697 av de totalt 1 002 innleggelsene (69,5 %). 398 av disse barna var < 6 md. gamle. Mange av de

tidligere premature hadde svært lav fødselsvekt og svangerskapsalder. Alder ved innleggelsen beregnet etter ultralydtermin viste for denne gruppen ti innleggelser i løpet av første måned, 11 innleggelser de neste to måneder, 23 innleggelser i perioden tre – seks måneder og 22 innleggelser senere enn 12 måneder etter utskrivningen fra neonatalenheten. For gruppen med fødselsvekt £ 1 000 g viste tilsvarende statistikk at to av 19 innleggelser kom i løpet av de tre første måneder etter utskrivningen fra neonatalavdelingen. Av de resterende 17 var åtte i perioden 3 – 12 måneder og ni senere enn 12 måneder etter utskrivningen (fig 3).

Tabell 1

Antall liggedøgn (median) med RSV-infeksjon ved Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Akershus, for perioden februar 1993 til januar 2000. Alder for premature er lik alder beregnet etter ultralydtermin

	Antall liggedøgn (median)	Antall innleggelser
Alder ved innleggelsen		
Hele studiepopulasjon samlet: Alder < 3 md.	4	187
Hele studiepopulasjon samlet: Alder 3 – 5 md.	3	211
Hele studiepopulasjon samlet: Alder 6 – 12 md.	4	299
Hele studiepopulasjon samlet: Alder > 12 md.	3	305
Alle premature med fødselsvekt < 2 200 g: Alder < 3 md.	8	21
Alle premature med fødselsvekt < 2 200 g: Alder 3 – 5 md.	8	11
Alle premature med fødselsvekt < 2 200 g: Alder 6 – 12 md.	6	12
Alle premature med fødselsvekt < 2 200 g: Alder > 12 md.	5	22
Premature med fødselsvekt > 1 000 g og < 2 200 g: Alder < 3 md.	8	19
Premature med fødselsvekt > 1 000 g og < 2 200 g: Alder 3 – 5 md.	7	7
Premature med fødselsvekt > 1 000 g og < 2 200 g: Alder 6 – 12 md.	6	8
Premature med fødselsvekt > 1 000 g og < 2 200 g: Alder > 12 md.	4	13
Premature med fødselsvekt £ 1 000 g: Alder < 3 md.	13	2
Premature med fødselsvekt £ 1 000 g: Alder 3 – 5 md.	11	4
Premature med fødselsvekt £ 1 000 g: Alder 6 – 12 md.	11	4
Premature med fødselsvekt £ 1 000 g: Alder > 12 md.	6	9

Liggetid i sykehus

Hele 83 % av alle opphold var av mindre enn en ukes varighet, noe som indikerer at de fleste innleggelser var relativt ukompliserte.

Liggetidsfordelingen etter alder ved innleggelsen viste kun små forskjeller, og median liggetid varierte fra tre til fire døgn i alle aldersgrupper (tab 1).

Liggetidsfordelingen etter alder ved innleggelsen beregnet etter ultralydtermin var i gruppen tidligere premature noe annerledes enn for den samlede studiepopulasjonen. Liggetiden var høyest hos dem som ble innlagt i løpet av de seks første måneder etter utskrivningen, med median liggetid på åtte døgn. Liggetiden for gruppen med fødselsvekt $\leq 1\ 000$ g var betydelig lengre, med median på 11 døgn i alle aldersgrupper i første leveår (tab 1).

Tabell 2

Respiratorbehandling og utfall relatert til RSV-infeksjon ved Barneavdelingen, Sentralsykehuset i Akershus, for perioden februar 1993 til januar 2000

Kjønn	Ledsagende tilstand	Respiratorbehandling	Utfall
Gutt	Fødselsvekt 650 g og svangerskapsalder 27 uker	+	Alvorlig hjerneskade
Gutt	Fødselsvekt 1 648 g og svangerskapsalder 28 uker	+	Død
Gutt	Fødselsvekt 1 316 g og svangerskapsalder 28 uker	+	Astma
Gutt	Frisk	+	Død
Gutt	Frisk	+	Ingen
Gutt	Frisk	+	Ingen
Gutt	Frisk	+	Ingen
Pike	Frisk	+	Ingen
Gutt	Frisk	+	Ingen
Gutt	Multihandikappet etter fødselsasfyksi	-	Død
Gutt	Krabbes leukodystrofi	-	Død
Gutt	Downs syndrom og AV-kanal	+	Død
Gutt	Downs syndrom	+	Ingen

Mortalitet og respiratorbehandling

I løpet av studieperioden hadde vi totalt fem RSV-relaterte dødsfall. Dette gir en mortalitet på 0,5 % i vårt materiale. En av disse pasientene var tidligere frisk, en var tidligere prematur, en var multihandikappet etter fødselsasfyksi, en hadde Downs syndrom med atrioventrikulær septumdefekt og en pasient

hadde Krabbes leukodystrofi. 11 pasienter (1,2 %) ble respiratorbehandlet for sin RSV-infeksjon. Flere av disse pasientene tilhørte kjente risikogrupper, men overraskende mange var tidligere friske barn (tab 2).

Diskusjon

Studien viste en relativt høy gjennomsnittlig årlig innleggelsesinsidens, klar dominans av barn i alderen tre til seks måneder, betydelig overvekt av gutter, relativt kort liggetid (mindre enn en uke), få komplikasjoner og lav mortalitet for pasientpopulasjonen sett under ett.

Størrelsen på pasientpopulasjonen og lang observasjonsperiode gjør studien mindre påvirkelig av mulige svingninger i forekomsten av RSV-infeksjon. Med den omfattende prøvetakingen (3 774 analyser) mener vi at studien har inkludert de aller fleste barn som i aktuelle periode var innlagt med RSV-infeksjon. Valg av analysemetode for påvisning av viruset gir imidlertid mulighet for falskt negative resultater og kan derfor påvirke tolkingen av våre funn.

En undersøkelse blant hospitaliserte barn gjenspeiler nødvendigvis ikke forekomsten av respiratorisk syncytialvirus i den generelle befolkningen, og innleggelsestallene kan variere fra sykehus til sykehus avhengig av bl.a. innleggelsespolitikk og tilgjengelighet av sykehustjenester.

Antall tidligere premature i studien er lavt og utgjør en liten andel av totalt antall innleggelser. De epidemiologiske data for denne gruppen kan derfor ikke tillegges for stor betydning.

Flere studier har vist økende insidens av innleggelser pga. RSV-infeksjon i de senere år. En tidligere norsk studie for perioden 1972 – 78 viste en gjennomsnittlig årlig innleggelsesinsidens på 9,5/1 000 for barn i første leveår (15). En større studie fra USA for perioden 1980 – 96 viste, som vår studie, en betydelig økt innleggelsesinsidens (16). Faktorer som økt virulens av virus, økt barnehagedekning, bedre diagnostikk og riktigere diagnosekoding kan være mulige forklaringer på denne økningen (5, 15, 16). Økt oppmerksomhet og mediefokusering på mulige komplikasjoner relatert til RSV-infeksjon, økt angstnivå hos foreldre og lavere terskel for sykehusinnleggelse i de senere år kan også ha bidratt til denne økningen.

En dansk studie har, som vår, vist en overhyppighet av innleggelser hos tidligere premature, med insidens 66/1 000 mot 32/1 000 hos terminfødte barn. Fravær av maternelle antistoffer og umodent immunapparat hos premature er anført som mulige forklaringer på denne forskjellen (17).

I vår studie ble i alt 11 pasienter (1,2 %) respiratorbehandlet. Av dem var seks pasienter tidligere friske og kunne ikke gjenfinnes i noen kjent risikogruppe. Dette viser at utvelgelse av pasienter med tanke på profylaktisk behandling med palivizumab er vanskelig. En dansk studie hadde betydelig lavere frekvens av respiratorbehandlede barn (0,6 %). I denne studien fikk imidlertid mange

pasienter behandling med nasal-CPAP (20 %), og man forebygde på denne måten sannsynligvis respiratorbehandling (17). En større amerikansk studie viste en frekvens av respiratorbehandlede på linje med tallene i vår studie (16).

For hele studiepopulasjonen var mortaliteten i vår undersøkelse lav (0,5 %). Dette er også i samsvar med utenlandske studier (18, 19). For pasienter som ble respiratorbehandlet sin RSV-infeksjon, var mortaliteten svært høy (27,3 %). I gruppen tidligere premature hadde vi kun ett dødsfall. Tallene her er små og det er derfor vanskelig å trekke noen sikre konklusjoner ut fra dette.

Konklusjoner

RSV-infeksjon medfører stor belastning på mange pasienter og barneavdelinger, med årlige høye innleggelsestall. Ved vår avdeling utgjør denne pasientpopulasjonen 5 – 10 % av de årlige totale innleggelsestall.

Premature med fødselsvekt \leq 1 000 g peker seg ut i vår studie som gruppen med høyest innleggelsesinsidens, lengst liggetid og flest komplikasjoner. Diskusjonen om hvilke grupper av premature som skal tilbys profylaktisk behandling med palivizumab, bør imidlertid underbygges med en større studie.

Vår studie viser at overraskende mange barn hadde et alvorlig forløp uten at de tilhørte noen kjent risikogruppe. Arbeidet med å utvikle en effektiv vaksine mot respiratorisk syncytialvirus bør derfor være av høy prioritet.

LITTERATUR

1. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infections in Washington DC. II. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289 – 300.
2. Institute of Medicine. The Prospects for immunizing against respiratory syncytial virus: new vaccine development: establishing priorities. National Academy Press 1986; 12: 299 – 307.
3. Gilchrist S, Tørøk TJ, Gary HE jr., Alexander JP, Anderson LJ. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985 – 1990. *J Infect Dis* 1994; 170: 986 – 90.
4. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543 – 6.
5. Lowter SA, Shay DK, Holman RC, Clarke MJ, Kaufman SF, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska native children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 11 – 7.
6. Carlsen KH, Ørstavik I. Respiratory syncytial virus infections in Oslo 1972 – 1978. Clinical and Laboratory Studies. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 723 – 9.

7. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 638 – 51.
8. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 4: 499 – 505.
9. Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 163 – 8.
10. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 week's gestation or earlier. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55 – 61.
11. 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; 3: 531 – 7.
12. Wren CG, Bate BJ, Masters HB, Lauer BA. Detection of respiratory syncytial virus antigen in nasal washings by Abbott TestPack enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1395 – 7.
13. Kanestrøm A, Myrmel H. Hurtigdiagnostikk av infeksjon med respiratorisk syncytialt virus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1461 – 3.
14. Holter E, Abrahamsen TG, Rød G, Holten E. Discrepancy between results of a commercial enzyme immunoassay kit and immunofluorescence staining for detection of respiratory syncytial virus antigen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 595 – 6.
15. Ørstavik I, Carlsen KH, Halvorsen K. Respiratory syncytial virus infection in Oslo 1972 – 1978. Virologic and epidemiologic studies. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 717 – 22.
16. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980 – 1996. *JAMA* 1999; 282: 1440 – 6.
17. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 996 – 1000.
18. Chan PKS, Sung RYT, Fung KSC, Hui M, Chik KW, Adeyemi-Doro FAB et al. Epidemiology of respiratory syncytial infection among paediatric patients in Hong Kong: seasonality and disease impact. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 257 – 62.
19. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 942 – 7.

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

