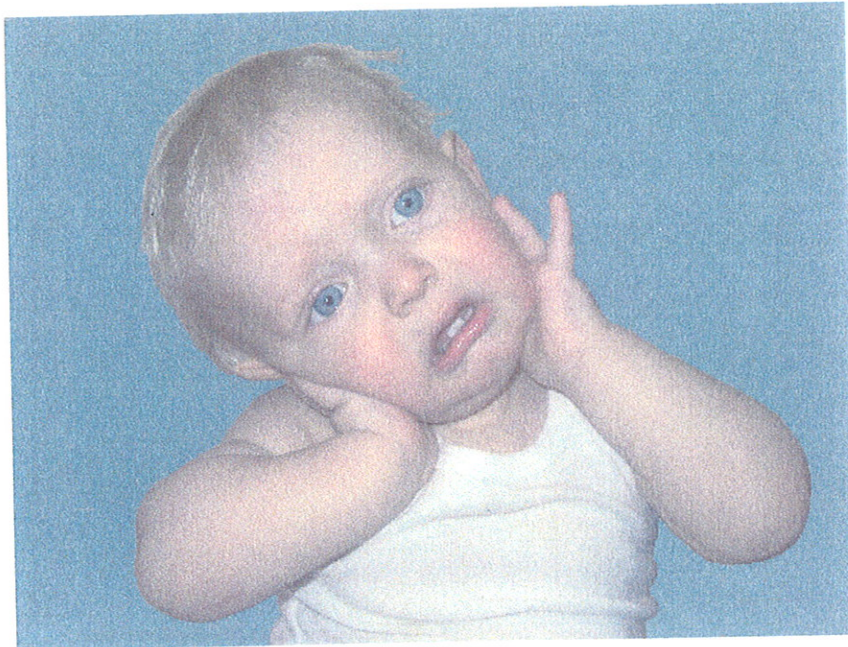


Respiratorisk syncytialvirus (RSV) infeksjoner hos barn innlagt på RiTø/UNN i en 5-årsperiode



5. årsoppgave i stadium IV/
medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Lena-Kristin Nerdal og Linda Grøvnnes Wright, MK-00

Veileder: Claus Andreas Klingenberg, amanuensis/overlege,
Barneavdelingen IKM, UiTø/Barneavdelingen UNN

September 2005, Tromsø

Innholdsfortegnelse

| | |
|--------------------|----|
| Sammendrag | 3 |
| Innledning | 4 |
| Material og metode | 7 |
| Resultater | 9 |
| Diskusjon | 12 |
| Konklusjoner | 15 |
| Tabeller | 16 |
| Figurer | 24 |
| Registreringskjema | 27 |
| Referanser | 32 |

Sammendrag

Bakgrunn. Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er på verdensbasis en av de viktigste årsaker til nedre luftveisinfeksjoner hos små barn. Det finnes i dag muligheter for forebyggende behandling med et monoklonalt antistoff mot RSV, og man kan vurdere å behandle pasienter med økt risiko for alvorlig RSV-infeksjon. Dette er imidlertid meget dyrt, det er betydelig uenighet om nytten av preperatet og det er usikkert hvor god seleksjon som kan gjennomføres på bakgrunn av risikokriterier.

Materiale og metoder. Retrospektiv, hovedsakelig deskriptiv, populasjonsbasert undersøkelse av alle barn under 3 år som var innlagt på sykehuset i Tromsø (RiTØ/UNN) på grunn av en RSV-infeksjon i en 5-årsperiode. 137 innleggelser ble inkludert i studien på bakgrunn av positiv RSV-prøve og/eller diagnosesøk i sykehusets database. Journalene ble gjennomgått, og kliniske forhold og laboratoriefunn av interesse for å beskrive RSV-infeksjoner hos barn innlagt på sykehus ble registrert.

Resultater /fortolkning. Våre resultater er like de fra tilsvarende undersøkelser. Vi finner dog en lavere innsidens for barn under 1 år (10/1000 sammenlignet med lignende studier, blant annet fra Akershus (24,9/1000). Tradisjonelt er premature, hjerte –og lungesyke betraktet som barn med høyere risiko for alvorlig RSV-infeksjon. Vi fant en klart høyere innsidens for premature innlagt, men for øvrig ikke store forskjeller som tydet på at de premature ble sykere enn barn født til termin. Ut fra antall premature barn født i fylket i det aktuelle tidsrommet, ble svært få av disse innlagt med RSV-infeksjon. Av barna som krevde respirator/CPAP-behandling, hadde flertallet ingen kjente risikofaktorer. Antallet barn i vår studie var imidlertid svært lite, og få konklusjoner kan trekkes fra dette med tanke på hvem som eventuelt bør motta profylaktisk behandling. Amming i første leveår indikerte kortere innleggelse.

Innledning

Epidemiologi

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er i dag på verdensbasis en av de viktigste årsaker til nedre luftveisinfeksjoner hos små barn. Viruset ble for første gang beskrevet i 1956, da hadde man funnet at det gav snue hos sjimpanser (1). Sykdommen opptrer i tempererte strøk som årlige utbrudd om vinteren og nesten alle barn har gjennomgått infeksjon før 2-årsalder (2). I en danske studie i allmennpraksis av barn under 2 år med luftveissymptomer og feber, på vinteren, var 26 % RSV-positive (3). RSV-infeksjoner har et bredt klinisk spektrum fra forkjølelse hos store barn og voksne, til forløp med bronkiolitt og pneumoni med evt. alvorlig respirasjonsinsuffisiens og død hos de minste barna; under to år (4). Langt fra alle barn blir alvorlig syke, man antar at kun en av 100 barn med RSV-infeksjon har behov for sykehusinnleggelse (3). I USA får ca. 21 % av alle barn en nedre luftveisinfeksjon av viruset (5). Innleggesinsidensen for barn under 1 år ble i en studie fra Akershus funnet å være 24,9/1000 (2). I en spansk studie fant man nesten samme innsidens; 25/1000 i samme aldersgruppe (6).

Patologi og patofysiologi

RSV har fått navn etter gigantcellene som dannes når viruset forårsaker sammensmeltning av epitelceller -syncytia. Typisk finnes det ansamlinger av avstøtte epitelceller, polymorfonukleære celler og lymfocytter i luftveiene, og cellulære infiltrat og ødem rundt luftveiene, mens det er svært beskjeden alveolar infiltrasjon med inflammatoriske celler. Disse ansamlingene synes å være hovedforklaringen på luftveisobstruksjonen. Mer eller mindre komplett "plugging" av noen av luftveiene medfører lokaliserte atelektaser i noen områder av lungene og overdistensjon av andre områder - og lar seg demonstrere på røntgen. Slik "plugging" responderer dårlig på bronkodilatasjon (7). Ubalansen i ventilasjon og perfusjon fører til hypoksemi som generelt lindres ved tilførsel av oksygen (8).

Sykehistorie

Infeksjonen begynner med milde til moderate forkjølelsessymptomer som nesetetthet, lett feber og produktiv hoste. Disse symptomene kan vedvare i flere uker og så gå over, særlig blant dem som har hatt RSV-infeksjon tidligere. Hos småbarn kan hosten bli kraftigere med tykt slim og det kan tilkomme takypne og hvesing, i verste fall cyanose. Utover dette finner

man oftest også medtatt allmenntilstand, tung pust, tydelig forlenget ekspirium, bruk av aksessoriske muskler, interkostale inndragninger, apné og utspilte nesevinger. Selv om et barn har hatt RSV-infeksjon, er det mulig å få en ny infeksjon senere (9).

Kliniske funn

Takypne og inndragninger er det mest fremtredende. Ofte er barna svært neseforkjølet med seigt sekret. Man kan også observere såkalt nesevingespill. Barnet behøver ikke ha feber, men er ofte tydelig medtatt. Perkusjon kan gi hyperresonant lyd. Auskultasjon avslører pipelyder, ofte fine knatrelyder og tydelig forlenget ekspirium. Dehydrering kan forekomme som følge av oppkast og redusert oralt inntak. Ved forverring av tilstanden sees cyanose rundt munnen; subcostale, intercostale og suprasternale inndragninger, og hørbare hveselyder. Ved ytterligere utmattelse vil respirasjonen bli grunnere og ineffektiv, og føre til respiratorisk acidose.

Forløp

Hos de minste barna, de under ett år, vil RSV-infeksjonen oftest presentere seg som en bronkiolitt. Dette er i mange tilfeller en mild nedre luftveisinfeksjon, i noen tilfelle blir barn noe mer medtatt og i sjeldne tilfelle blir infeksjonen alvorlig. Sekretstagnasjon, ødemdannelse og nekroser i slimhinnene medfører tiltagende obstruksjon av de små luftveiene. Forandringene strekker seg helt ut til bronkiolene. De fleste blir raskt bedre (i løpet av 3-5 dager) uten sekveler. Men noen blir altså sykere, og kan kreve respirator/CPAP eller lignende.

Behandling generelt

Oksygentilførsel, eventuelt styrt ved hjelp av surstoff-saturasjonsmåling, er hovedbehandlingen. Fuktig og kjølig luft hjelper. Systematiske analyser konkluderer med at vanlig brukte medikamenter ved bronkiolitt synes å være uten helbredende effekt (10,11,12,13). Nese dråper er kanskje viktigere enn bronkodilaterende behandling (14). Nyere forskning kan tyde på at bronkodilaterende behandling har liten effekt, noe som har sin bakgrunn i at den patofysiologiske forklaringen på tilstanden er "plugging" av luftveiene heller enn konstriksjon/ inflammasjon av luftveiene (7,14). Antibiotika er meget sjelden indisert, da risikoen for sekundær bakteriell infeksjon er under 1 % (15,16)

Behandling i sykehus

Man kan gi oksygenrik inhalasjonsluft, inhalasjon av racemisk adrenalin og intravenøs tilførsel av væske, adrenerge β 2-agonister og glukokortikoider. Adrenalin, ev. racemisk adrenalin har god symptomatisk effekt, men effekten er forbigående (varighet ca 45-60 minutter), og det er risiko for rebound effekt. Risikoen reduseres ved å gi β 2-agonist som inhalasjon ca. 10 minutter etter racemisk adrenalin. Assistert ventilasjon kan bli nødvendig, ved respirasjonssvikt er kontinuerlig positivt luftveistrykk en aktuell behandling (17).

Profylakse

Det finnes i dag muligheter for forebyggende behandling med et monoklonalt antistoff mot RSV: palivizamab (18). Dette kan man vurdere å tilby pasienter i spesielle risikogrupper (premature barn, barn med hjertefeil) som har økt risiko for alvorlig RSV-infeksjon. Palivizamab er meget dyrt og det er fortsatt betydelig uenighet om nytten av dette preparatet (19). I tillegg må det gis som intramuskulær injeksjon så ofte som en gang i måneden.

Prognose

Dødeligheten hos barn uten kjente risikofaktorer som innlegges sykehus er under 1 % ved adekvat medisinsk behandling. Barn med medfødt hjertesykdom, kronisk lungesykdom, premature, alder under 6 uker, immunsvikt har økt sykkelighet og dødelighet. Noen barn får etter alvorlig RSV-infeksjon sekvele i form av tendens til astma, noe som kan vedvare i opptil 5 år. Det er imidlertid ingen sikker sammenheng mellom RSV-infeksjon og senere astma og atopi (20). Selv om reinfeksjon senere i livet er vanlig (5), vil barnets første infeksjon vanligvis være den alvorligste. Mortaliteten ved RSV-bronkiolitt, hos ellers friske barn, er lav. Prognosene er klart dårligere hos barn født prematurt, barn med nevromuskulær sykdom, kroniske lungesykdommer, immunsvikt eller alvorlig medfødt hjertefeil (2,6).

Materiale og metoder

Retrospektiv populasjonsbasert undersøkelse av alle barn under 3 år som har vært innlagt på Regionssykehuset i Tromsø/ Universitetssykehuset Nord-Norge (RiTø/UNN) på grunn av en RSV-infeksjon i en 5-årsperiode (01.10.1998-30.09.2003). Pasientene ble identifisert på bakgrunn av positive RSV-prøver registrert ved Mikrobiologisk avdeling, UNNs database. RSV var påvist enten ved PCR eller immunfluoresens. Pasienter registrert med positivt RSV-svar ble sammenholdt med sykehusenes database over innlagte pasienter. Det ble også gjort et eget søk i sykehusenes databaser for relevante diagnoser ved utskrivelse fra sykehus. Vi baserte vårt diagnosesøk på klassifikasjonssystemet ICD-9 og ICD-10, etter diagnosene RSV-pneumoni (ICD-10: J12.1, ICD-9: 480.1), viruspneumoni (ICD-10: J12.9, ICD-9: 480.9), RSV-bronkiolitt (ICD-10: J21.0), akutt bronkiolitt (ICD-10: J21.9, ICD-9: 466.1), akutt bronkitt (ICD-9: 466.0). Innleggelsene ble så klassifisert i gruppene RSV-pneumoni, akutt bronkiolitt, øvre luftveisinfeksjon, akutt laryngitt/falsk krupp og annen luftveisinfeksjon.

Til sammen ble 137 innleggelser inkludert i studien. To multisyke pasienter med særlig lange innleggelser, hvor RSV-infeksjonen oppstod på et uklart tidspunkt under innleggelse, ble ekskludert. Tabell 1 og 2 viser inklusjonskriteriene og forutsetninger ved registrering av data.

Alle røntgen thorax som ble tatt av de inkluderte barna, ble i ettertid vurdert av en radiolog som ikke kjente de kliniske opplysningene. De ble så fordelt i gruppene: "infiltrat/pneumoni unilateralt", "infiltrat /pneumoni bilateralt", "perihilært infiltrat unilateralt", "perihilært infiltrat bilateralt", "hyperinflasjon unilateralt" og "hyperinflasjon bilateralt" og "normalt".

For mikrobiologisk påvisning av viruset finnes det to ulike metoder; immunfluoresens og PCR, hvorav sistnevnte er noe mer sensitiv, men tar lengre tid å få svar på. Barna i vår studie har hatt den ene eller begge av disse testene positiv.

Journalene ble gjennomgått og man så på forhold som alder, hvilket kvartal innleggelsen var i og oppholdets lengde. Videre kartla vi mulig predisponerende faktorer, som prematuritet, medfødt hjertefeil, kronisk lungesykdom/bronkopulmonal dysplasi, atopi, nevrologisk sykdom og immunsvikt. Vi registrerte eventuell behandling før innkomst, symptomer, og for alle barn under 1 år, hvorvidt de ble ammet eller ei. Funnt ved innkomst (respirasjonsfrekvens, oksygenmetning, temperatur, stetoskopifunn, nesevingespill og

inndragninger), spesielle forhold under oppholdet (feberkrampe eller apne), blodprøvesvar og blodgassverdier ble også registrert. Det samme gjaldt behandling under innleggelse (inhalasjoner, O₂, antibiotika, steroider og teofyllin), planlagt etterkontroll og eventuelt senere diagnostisert atopi.

Vedlegg 1: Registreringskjema

De statistiske analysene ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS (versjon 12.0.1). For statistisk signifikans ble p-verdien ($\leq 0,05$) brukt som grenseverdi. I sammenligninger ble det brukt kji-kvadrattest for nominale data og student-T-test for intervalldata.

Resultater

Innleggelser

Totalt i vår studie fant vi 137 innleggelser som fylte kriteriene. Dette gir en insidens for innleggelse på grunn av RSV-infeksjon på 5 per 1000 for barn under 3 år i Troms fylke. For barn under 1 år fant vi en insidens på 10 per 1000 barn. Ingen av pasientene inkludert i studien ble registrert med diagnosen akutt laryngitt/ falsk krupp. Diagnosefordeling kan sees i figur 1. De fleste innleggelsene kom i kvartalet januar til mars, med hele 55 % av innleggelsene (figur 2). Det viste seg at det var et betydelig lavere antall innleggelser i 2003 sammenlignet med de forutgående årene i undersøkelsesperioden (figur 3). I den aktuelle perioden var det en tydelig overvekt av gutter innlagt med RSV-infeksjon (tabell 3.)

Alder

I vår studie hadde 100 (73 %) av barna innleggelse pga RSV-infeksjon i sitt første leveår. 60 (43 %) av totalstudiepopulasjonen var under 6 måneder ved innleggelse. Gjennomsnittlig alder for alle de innlagte var 8,8 måneder, dette fordelte seg på gjennomsnittlig 10,3 måneder for jentene, og 7,8 måneder for guttene. For de premature (født før uke 37, til sammen 23 barn) var gjennomsnittlig alder ved innleggelse høyere enn for barn født til termin, henholdsvis 12,4 mot 8,1 måneder. For de født før uke 32 var gjennomsnittlig alder ved innleggelse 11,7 måneder.

Liggetid i sykehus

Gjennomsnittlig liggetid for hele studiepopulasjonen var 4,4 dager, og innleggelsestida varierte fra 1 til 54 dager. 50 % av barna var innlagt i 3 dager eller mindre, og langt de fleste (83 %) var innlagt i under en uke. I hele studiepopulasjonen var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig liggetid for barn født til termin og premature. Det var heller ingen signifikant forskjell for barn under og over 1 år. For de av barna som var under ett år, fant vi disse tallene: Premature var gjennomsnittlig innlagt i 5,2 dager mens de født til termin var innlagt i 4,6 dager. Dette funnet var imidlertid ikke signifikant ($p = 0,7$). De som ble ammet hadde en liggetid på gjennomsnittlig 4,0 dager, mens tilsvarende verdi for de som ikke ble ammet var 6,6 ($p = 0,05$).

Feber og oksygenmetning

68 % av de innlagte hadde laveste målte oksygenmetning på 95 % eller mindre (tabell 4). Barna med SaO₂ på 85 % eller mindre (13,6 %) hadde ikke signifikant lengre innleggelsestid. Målingene ble utført med pulsoksymetri ved innleggelse eller i løpet av første døgn innlagt. 57,7 % kunne skilte med inntakstemperatur på over 38 grader celsius, mens 68,6 % oppnådde denne temperaturen eller mer i løpet av oppholdet. Det var ingen forskjell på disse parametrene mellom premature og de født til termin.

Respirator og CPAP-behandling

I vår studie fant vi at 4 barn ble CPAP-behandlet, 3 av disse pasientene ble også behandlet med respirator. Aldersfordelingen var mellom under 15 dager og 4 måneder. Kun ett av barna var prematurt, født i uke 32. Dette barnet ble ammet og var 1 måned ved innleggelse. Ett av barna hadde medfødt hjertefeil og bronkopulmonal dysplasi, de 2 andre hadde ingen kjente grunnsykdommer.

Mortalitet

I løpet av studieperioden fant vi ingen RSV-relaterte dødsfall. Ett barn med RSV-infeksjon døde, men dette barnet ble ekskludert fra studien pga usikker start for tidspunkt av infeksjonen, da dette barnet var innlagt med et komplisert sykdomsbilde av mange ulike årsaker.

Laboratorieprøver

Se tabell 6 for oversikt over blodprøveresultater. For de med pCO₂ ≥ 7,5 var gjennomsnittlig innleggelsestid 6 dager, dette var ikke signifikant lengre enn de med pCO₂ < 7,5 (p = 0,6). Det var derimot en signifikant forskjell mellom disse gruppene med tanke på alder; gjennomsnittsalder for de med pCO₂ ≥ 7,5 var 1,3 måneder, mens de med en lavere pCO₂-verdi i snitt var 6,8 måneder ved innleggelse.

Ingen barn i vår studie hadde registrert serumnatrium (s-Na) på under 130 under innleggelsen. De med laveste registrerte s-Na ≥ 135 (56 stk) var i snitt innlagt i 3,8 døgn, mens de med s-Na < 135 (12 stk) var innlagt i hele 9,8 døgn i gjennomsnitt. Det var ingen signifikant forskjell mellom premature og barn født til termin i gruppen med s-Na < 135.

Røntgen thorax (tabell 5)

Det ble tatt røntgen thorax i løpet av innleggelsen av 65 %. Av disse hadde 45 % normale funn. I undersøkelsen fant vi at de som hadde normale røntgenfunn hadde en liggetid på 3,5 døgn, mot 4,8 døgn hos de med patologiske funn. Funnet er imidlertid ikke signifikant ($p = 0,057$).

Behandling under innleggelse (tabell 7 og tabell 8)

Gjennomsnittlig behandling med O₂ varte i 1,2 dager, og varierte fra 0-17 dager. De tilsvarende tallene for inhalasjonsbehandling var 3,4 og 0-29 dager.

Av barna med CRP over 50 (totalt 10 stykker), fikk 3 barn antibiotika før innleggelsen, under innleggelsen fikk 6 stykker intravenøs antibiotikabehandling og 5 peroral behandling.

Gjennomsnittlig CRP ved innkomst for de som fikk noen form for antibiotikabehandling under oppholdet var kun 33. Til sammen fikk 35 (25,6 %) antibiotikabehandling under innleggelsen.

Premature

Totalt av de innlagte var 23 barn født før uke 37. Av de 812 barna som til sammen var født før uke 37 i Troms i denne perioden (tall fra medisinsk fødselsregister (MFR)), var altså kun 28 per 1000 innbyggere innlagt pga RSV-infeksjon. 5 av 23 premature hadde kjent astma ved innleggelse mot 3 av 114 født til termin. Denne forskjellen er signifikant. For de med gestasjonsalder under 32 uker (10 barn) fant vi ingen signifikant forskjell i liggetid, O₂-metning eller temperatur sammenlignet med resten av studiepopulasjonen. Ingen av disse krevde CPAP -eller respiratorbehandling.

Diskusjon

Som man kunne forvente fant vi en lavere innleggelsesinsidens for barn i alder 1-3 år sammenlignet med de under ett år. I vår studie fant vi en innleggelsesinsidens for barn under 1 år som var under halvparten av den man fant i Akershusstudien (2), og også betydelig lavere enn i en studie fra Spania i 2003 (6). Dette kan ha sammenheng med forskjeller i geografiske forhold og infrastruktur som igjen har betydning for tilgjengelighet av sykehustjenester. Forskjellen kan også være betinget i ulik innleggelsespolitikk. Som forventet var de fleste innleggelsene i perioden januar til mars, og utskrivningsdiagnosen for de aller fleste var bronkiolitt (6). Det lave antallet innleggelser i studiens siste aktuelle år demonstrerer godt hvordan insidensen gjerne svinger i perioder. I vår studie fant vi en klar overvekt av gutter. I Akershusstudien (2) fant man omtrent samme kjønnsfordeling, med en overvekt av gutter på 64 %. Det er uvisst hva dette skyldes.

Langt de fleste barna i studien var under ett år gamle. Noe overraskende var det at alder ved innleggelse var lavere for gutter enn for jenter, det er vanskelig å peke på mulige forklaringer på dette. Det viste seg også at de premature var betraktelig eldre ved innleggelse enn barn født til termin. Dette fant vi noe overraskende, da de premature jo har lavere nivå av maternelle antistoffer og et mer umodent immunapparat (21). Forskjellen kan ha sammenheng med at vi i studien ikke opererer med korrigert alder for de premature. En annen mulighet er at de premature i større grad beskyttes mot aktuelle smittekilder (seinere barnehagestart, lengre innleggelse i sykehus etter fødsel, foreldre som er mer opptatte av og opplærte i hygienetiltak mot infeksjoner?).

Når vi ser på lengden av innleggelsene, var de aller fleste innlagt i under en uke, og dette harmonerer godt med tidligere undersøkelser som konkluderer med at de fleste blir bra i løpet av 3-5 dager (22). For barna under ett år registrerte vi hvorvidt de ble ammet på innleggelsestidspunktet. Vi fant signifikant kortere innleggelsestid for de som ble ammet, noe man kan anta skyldes morsmelkens beskyttende egenskaper. Morsmelken inneholder en rekke mikrobehemmende stoffer, som sekretorisk Ig A, leukocytter, laktoferrin og lysozymer. Tidlig i spedbarnsalderen kan makromolekyler passere slimhinnen i tynntarmen. De immunologiske faktorene i morsmelken, blant annet leukocytter og Ig A, beskytter mot absorpsjon av antigener med uheldig effekt. Man mener også at morsmelken sprayes i munnhule/øvre luftveier og at dette bidrar til beskyttelse mot luftveisinfeksjoner. Høye nivåer

av maternelle antistoffer virker svært beskyttende mot infeksjonen (22). Vi fant ingen signifikant forskjell i liggetid for premature og barn født til termin, noe som kan ha betydning i debatten om hvem som eventuelt bør få profylaktisk behandling. Men, med tanke på det lave antallet barn, og særlig det lave antallet premature i vår studie, kan man selvfølgelig ikke trekke noen konklusjoner basert på denne.

I vår studie så vi at lav oksygenmetning ved innkomst var en indikator på lengre innleggelse. Heller ikke med tanke på oksygenmentning var det noen forskjell på premature og barn født til termin.

I vår studie ble kun til sammen 4 pasienter respirator –og/eller CPAP-behandlet. To av disse var tidligere friske og kunne ikke gjenfinnes i noen kjent risikogruppe. Dette kan antyde at utvelgelse av pasientgrupper som bør tilbys profylaktisk behandling med Palivizumab ut fra risikofaktorer ikke er enkelt, samtidig opererer vi med svært små tall i denne gruppen i vår studie. I samme periode ble det født 153 barn i Troms og Finnmark med fødselsvekt under 1500 gram. Andel av disse som ble innlagt pga RSV infeksjon er altså meget lav.

Andre studier (2, 23, 24) har vist en svært lav mortalitet; i Akershusstudien helt nede på 0,5 %. Vi finner det derfor ikke uventet at vi i vår studie har en mortalitet på 0 %, da vi kun har en studiepopulasjon på en femtedel av den Fjærli og medarbeidere. (2) arbeidet ut fra.

Så mye som $\frac{1}{4}$ av pasientene i studien vår fikk antibiotikabehandling under innleggelsen. Man kunne anta at dette skulle korrelere godt med høye CRP-verdier, men vi fant at gjennomsnittlig for disse barna en CRP-verdi ved innkomst som indikerte virusinfeksjon. Behandling på tross av dette kan skyldes at prøven ble tatt tidlig i forløpet og at man dermed ikke kunne utelukke bakteriell infeksjon, fordi CRP-verdien ikke når sin maksimalverdi umiddelbart i sykdomsforløpet. Hyponatremi viste seg å indikere lang innleggelsestid, noe som ikke stemte for hyperkapni med det cut-off vi brukte i beregningene.

Langt de fleste i vår studie ble behandlet med inhalasjoner av racemisk adrenalin, mens betraktelig færre fikk ren oksygenbehandling. Når vi ser på barna under og over ett år, var prosentandelen behandlet med inhalasjoner/O₂ svært like, noe som kan forklares ved at kriterier for innleggelse og behandling er like uansett alder.

Røntgenfunn ved RSV-infeksjon i nedre luftveier tenderer til å være varierte og mye mildere enn klinisk bilde skulle tilsi (21). Dette stemmer godt med at nær halvparten av barna som fikk tatt røntgen thorax i vår studie, hadde normale funn. Mer interessant var det at vi fant en grensesignifikant sammenheng mellom det å ha et patologisk thoraxbilde og lengre innleggelse.

Noe overraskende var det at kun en av de respirator/CPAP-behandlede var prematur, men dette kan dog forklares av det lave antallet barn som krevde slik behandling. Forskjellene mellom de premature og resten av barna var generelt små. Mer ventet var det faktisk at det var signifikant flere av de premature som hadde kjent astma ved innleggelsestidspunktet. Forskjellen kan muligens også forklares av at de premature i snitt var flere måneder eldre ved innleggelse, og dermed hadde hatt mer tid til å eventuelt få stilt diagnosen. Insidensen for premature innlagt i forhold til hele studiepopulasjonen var merkbart høyere, men alt i alt kan vi ikke si at vi i vår studie fant holdepunkter for at de premature var sykere enn de født til termin. Forskjellen i insidens kan kanskje forklares med at terskelen for innleggelse av de premature er lavere. I den aktuelle perioden ble det født 153 barn i Troms og Finnmark med fødselsvekt under 1500 gram. Andel av disse som ble innlagt pga RSV infeksjon er altså meget lav.

Styrker og svakheter

Studien vi har utført er retrospektiv, noe som kan gjøre det vanskelig å finne den informasjonen man er ute etter pga for eksempel mangelfulle journaler. Vi opererer med små tall, noe som gir større usikkerhet generelt. I Troms fylke vil en liten andel av barn med RSV-infeksjon innlegges ved Harstad sykehus, dette gjør at insidensen vi arbeider med ikke vil være helt korrekt. Dette kan sees på som svakheter ved studien.

Sterke sider ved studien er at den er tilnærmet populasjonsbasert, og søket er utført både etter diagnose ved utskrivelse og mikrobiologiske laboratoriesvar; dette gir minimal sjanse for å ikke plukke opp innlagte pga av RSV-infeksjon.

Konklusjoner

I vår studie har vi sett på en rekke parametre som beskriver barn innlagt med RSV-infeksjon. Funnene våre avviker ikke fra tidligere materiale. Studien viser at amming i første leveår virker beskyttende også mot lang innleggelse ved RSV-infeksjon.

Insidensen for innleggelse grunnet RSV-infeksjon var i vårt materiale betraktelig lavere enn ved tilsvarende undersøkelser fra Akershus og Spania. Vi fant at selv om innleggelsesinsidensen for premature var høyere enn for hele studiepopulasjonen, kunne vi ikke ut fra våre resultater konkludere med premature generelt ikke sykere enn resten. Dette med tanke på innleggelsestid, alder ved innleggelse, hyponatremi, oksygenmetning og respirator/CPAP-behandling. Dette gjør at vi ut fra vår studie ikke kan påstå at nytten ved å gi Palivizumab til alle premature vil være stor, men det er viktig å påpeke at vi generelt har hatt et relativt lite materiale, få premature og svært lav mortalitet å forholde oss til.

Tabell 1: Inklusjonskriterier (alle tre kriteriene måtte være oppfylt).

- Alder under 3 år
- Innlagt ved RiTØ/UNN i perioden oktober '98 til september '03
- Påvist RSV-infeksjon med immunfluoresens eller PCR i relasjon til innleggelse

Tabell 2: Forutsetninger ved registrering av data

- Enkelte pasienter hadde flere innleggelser, disse ble registrert som separate innleggelser. Utskriving fra en innleggelse med reinnleggelse under 24 timer senere ble regnet som én innleggelse (én episode).
- Der det i journal var registrert "født til termin", uke 37 eller over, samt ikke nevnt gestasjonsalder, ble det registrert som gestasjonsalder = 40 i vår studie.
- Alder i måneder er rundet oppover fra og med 15. i hver måned.
- Ved spesielt lange innleggelser hos multisyke barn med RS-virusinfeksjon oppstått på uklart tidspunkt under innleggelsen, ble pasientene ekskludert fra studien. Dette gjaldt to pasienter.

Tabell 3: Aldersfordeling (antall/prosentandel)

| | Gutter | | Jenter | |
|---------------------------------------|--------|--------------|--------|--------------|
| | Antall | Prosentandel | Antall | Prosentandel |
| Alle (137 barn) | 84 | 61,3 % | 53 | 38,7 % |
| Premature (født før uke 37) (23 barn) | 14 | 60,9 % | 9 | 39,1 % |
| Premature (født før uke 32) (10 barn) | 5 | 50,0 % | 5 | 50,0 % |

Tabell 4 Oksygenmetning

| Oksygenmetning (SaO2) | Prosent av totale innlagte |
|-----------------------|----------------------------|
| ≤ 85 % | 13,6 % |
| ≤ 90 % | 37,9 % |
| ≤ 95 % | 68,0 % |

Tabell 5: Funns, røntgen thorax

| Funns | Unilateralt | Bilateralt |
|--------------------------------|-------------|------------|
| Segmentale fortetninger (46 %) | 25,0 % | 21,0 % |
| Perihilære infiltrater (29 %) | 14,5 % | 14,5 % |
| Hyperinflasjon (18 %) | 6,0 % | 12,0 % |

Tabell 6 Laboratorieprøver

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|----------------------------|-----|---------|---------|--------|-------------------|
| CRP ved innkomst | 124 | 4 | 122 | 18,65 | 23,491 |
| Max CRP | 126 | 4 | 172 | 23,84 | 30,904 |
| Serum natrium ved innkomst | 64 | 23 | 147 | 136,16 | 14,761 |
| Laveste serum natrium | 68 | 130 | 147 | 137,50 | 3,568 |
| pCO2 ved innkomst | 98 | 2,1 | 8,8 | 5,465 | 1,2845 |
| Hvite ved innkomst | 130 | 3,1 | 26,7 | 10,395 | 3,4894 |
| Valid N | 49 | | | | |

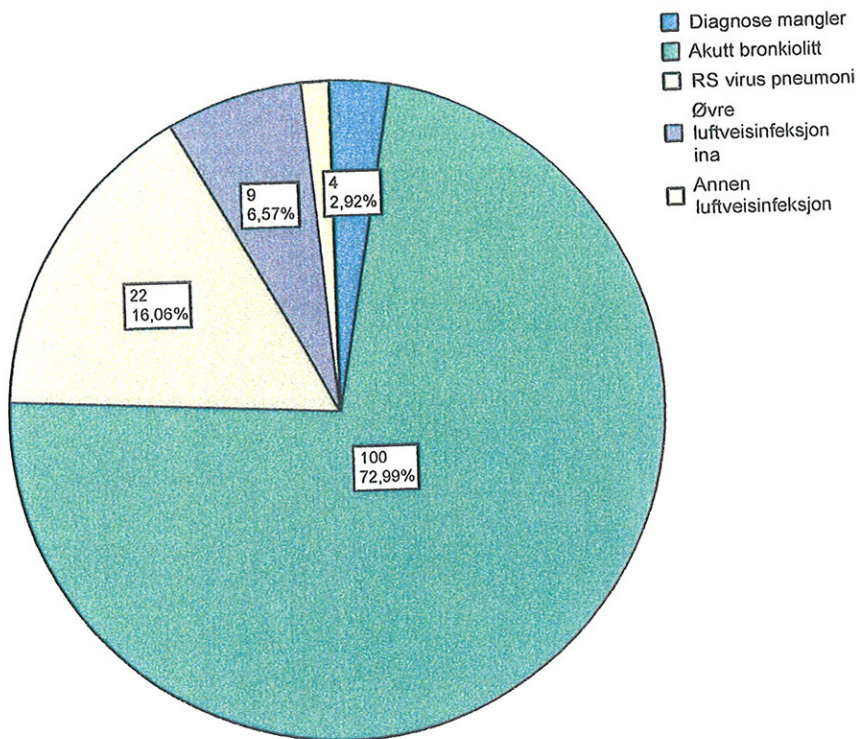
Tabell 7: Behandling under innleggelse

| Behandling | Antall barn totalt | Prosentandel |
|--|--------------------|--------------|
| Antibiotika (peroral og/eller i.v.) | 35 | 25,0 % |
| Antibiotika, peroralt | 21 | 15,3 % |
| Antibiotika, intravenøst | 17 | 12,4 % |
| Steroider | 27 | 19,7 % |
| O ₂ | 47 | 34,3 % |
| Inhalasjon (racemisk adrenalin) | 124 | 90,5 % |

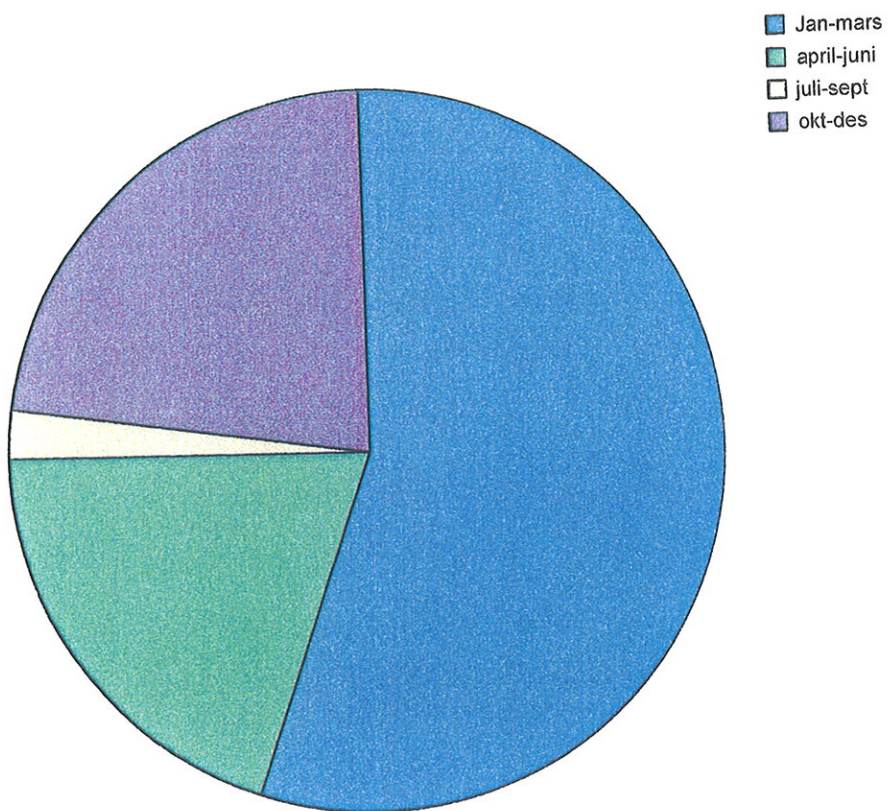
Tabell 8: O₂-behandling og inhalasjonsbehandling, barn over/ under 1 år

| Behandling | Antall barn | Prosentandel * |
|-------------------------------------|-------------|----------------|
| O ₂ -beh. (alder < 1 år) | 36 | 36,0 % |
| O ₂ -beh. (alder ≥ 1 år) | 11 | 29,7 % |
| Inhalasjonsbeh. (alder < 1 år) | 90 | 90,0 % |
| Inhalasjonsbeh. (alder ≥ 1 år) | 34 | 91,9 % |

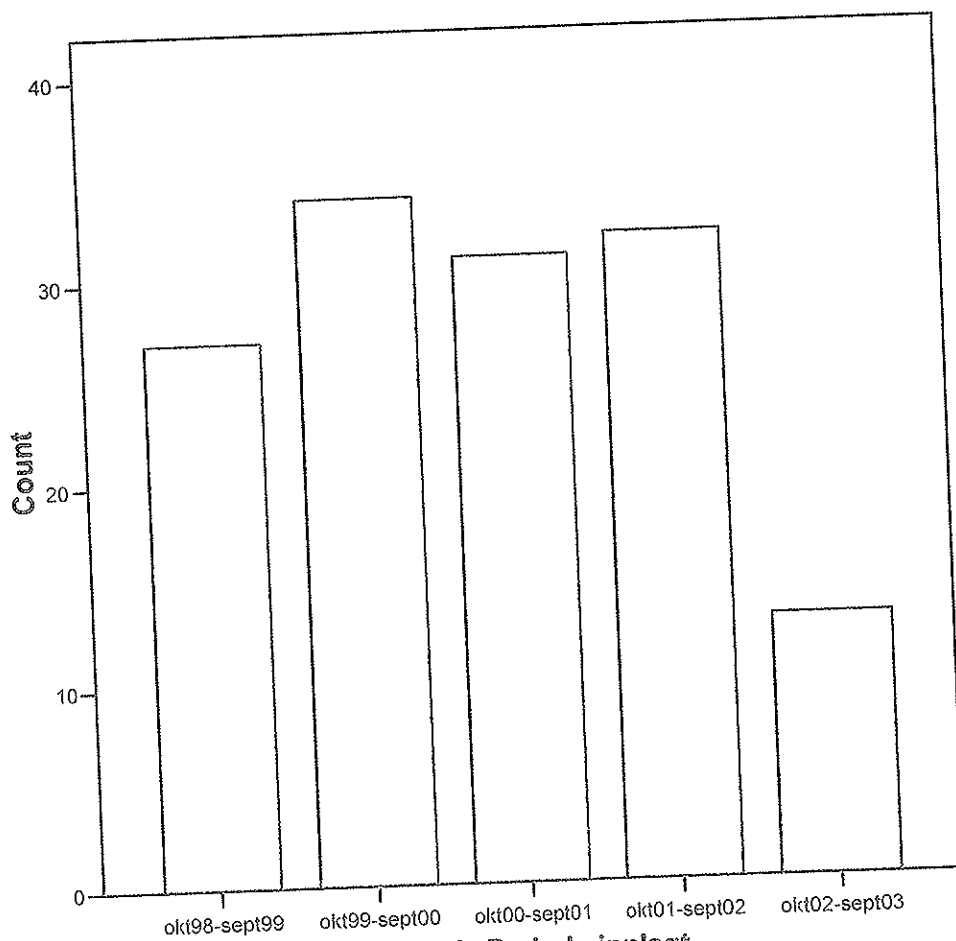
* Av totalt antall barn i aktuell aldersgruppe (over/under 1 år)



Figur 1: Diagnosefordeling



Figur 2: Kvartal innlagt



Figur3: Periode innlagt

Vedlegg 1

Registreringsskjema for prosjekt RSV infeksjoner hos barn i Troms

Sett ring rundt svaralternativer der det er mulig, ellers beskriv

| | | |
|---|---|-------|
| Kjønn | Gutt | Jente |
| Sykehus | Ø | D |
| Alder (måned) v/inntak | | |
| År innlagt | okt.98-sept.99 okt.99-sept.00 okt.00-sept.01 okt.01-sept.02 okt.02-sept.03 | |
| Kvartal innlagt | Sept-des jan-mars april-juni juli-august | |
| Antall dager innlagt | | |
| Diagnose (ICD 9/10) | | |
| Anamnese og kliniske funn | | |
| Risikofaktorer/grunnsykdom (Angi alt av interesse) | Prematur Hjertesykdom Kronisk lungesykdom Atopisk eksem Astma Nevrologisk sykdom Immunsvikt Annet: | |
| Gestasjonsalder ved fødsel (uker) | | |

| | |
|--|---|
| Symptomer før innleggelse beskrevet i journalen | <ul style="list-style-type: none"> ◦ Respirasjonsbesvær (sett strek under, evt. flere): Hoste, Apne, Sliming/surklete, Cyanose, Nesetetthet, "obstruktiv/tett", "tungpusten", "puster fort" ◦ Feber ◦ Brekninger/oppkast |
| Ernæring (< 1 år) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ammes fortsatt 2. Ammes ikke lenger |
| Behandling før innleggelse | Antibiotika Efedrin Inhalasjoner (beta 2/racemisk adrealin) Annet |
| Høyeste respirasjonsfrekvens ved innkomst/1.døgn | |
| Laveste SaO ₂ (registrert ved innkomst/1. døgn) i romluft | |
| Temp. ved innkomst | |
| Max temp registrert under oppholdet | |

| | | | |
|--|--|-------------|------------|
| Funn ved innkomst (lungefunn) (Sett strek under aktuelle svar) | Stetoskopi: Pipelyder/obstruktivitet Knatrelyder/slimlyder Normal funn Inndragninger: Ja Nei Ikke registrert Nesevingespill: Ja Nei Ikke registrert | | |
| Apne under innleggelsen | Nei | Ja | |
| Feberkramper før/under innleggelsen | Nei | Ja | |
| Blodprøvesvar | | | |
| Total hvite ved innkomst | | | |
| Diff ved innkomst (%) | Granulocytter/Nøytrofile | Lymfocytter | Monocytter |
| CRP ved innkomst (mg/l) | | | |
| Max CRP under oppholdet (mg/l) | | | |
| S-Na ved innkomst (mmol/l) | | | |
| Laveste S-Na under oppholdet | | | |
| PH (Astrup) ved innkomst/1. døgn | | | |
| pCO2 (Astrup) ved innkomst/1.døgn | | | |
| BE /Astrup) ved innkomst/1. døgn | | | |

| Andre supplerende undersøkelser | | | |
|--|--|---------------------------------------|--|
| Rtg. thorax | Ikke tatt | Normalt | Patologi, beskriv: 1. Infiltrat/segmentale forandringer = pneumoni 2. Hyperinflasjon/ingen infiltrat = bronkiolitt 3. Perihilære infiltrat 4. Annet |
| Funn i nasofarynksprøve | RSV IF: RSV A PCR: ikke tatt RSV B PCR: : ikke tatt Andre positive virale agens påvist: | positiv positiv positiv | negativ negativ negativ |
| Behandling | | | |
| Inhalasjonsbeh. (rac. adrenalin, adrenalin, salbutamol etc.) | Nei | Ja, hvor mange dager | |
| Behandling med surstoff | Nei | Ja (hvor mange dager) | |
| Behandlet med i.v antibiotika | Nei | Ja, hvilke: | |
| Behandlet med po antibiotika | Nei | Ja | |
| Antall dager antibiotika | | | |
| Steroider (betapred, kortison etc.) | Nei | Ja | |
| Teofyllin (iv eller rectalt) | Nei | Ja | |
| CPAP | Nei | Ja, hvor mange dager | |

| | | |
|------------|-----|----------------------|
| Respirator | Nei | Ja, hvor mange dager |
|------------|-----|----------------------|

| | | | |
|--------------------------------|---------------|----|-----|
| "Prognose" | | | |
| Avtalt etterkontroll | | | |
| | Astma | Ja | Nei |
| Registrert med diagnose senere | Atopisk eksem | Ja | Nei |
| | Høysnue | Ja | Nei |

Litteratur

1. Morris JA, Blut RE, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;92:544-50.
2. Fjærli HO, Farstad t, Tjade T. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized children in Akershus. *Tidsskr Nor Lægeforening*. 2000 Sep 10; 120(21):2495-8.
3. Nielsen LM, Halgrener J, Hansen BV. Respiratory syncytial virus infections in children in general practice. *Ugeskr Læger*. 2003 Jun 30;165(27):2747-9
4. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:996-1000.
5. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kessel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543-6.
6. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003 Oct; 131(2):867-72.
7. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349:27-35.
8. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;63:1205-1207.
9. Hashem M, Hall CB. Respiratory syncytial virus in healthy adults: the cost of a cold. *J Clin Virol* 2003; 27: 14-21.
10. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:127-37.
11. Patel H, Platt R, Lozano JM, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878.
12. Hartling L, Wiebe N, Russell K, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003123.
13. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180: 399-404.

14. Wohl EB, Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 82-3.
15. Dessai RB, Schönheyder H. Respiratorisk syncytial virusinfektion. *Ugeskr Læger* 1994;156:1775-9.
16. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infection in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322-4.
17. Shah PS, Ohlsson A, Shah JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003699
18. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):823-7.
19. Prais D, Schonfeld T, Amir J, Israeli Respiratory Syncytial Virus Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics.* 2003 Sep;112(3 Pt 1):548-52.
20. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209-31.
21. McCharty CA, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus: Concerns and control. *Pediatrics in Review* 2003; 24:8: 301-308.
22. Pearay L. Ogra. Respiratory syncytial viurs: The virus, the disease and the immune response. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004; 5(Suppl A), 119-126.
23. 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.
24. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 942-7.