

Läkemedel vid infektion med respiratoriskt syncytievirus (RSV)

Vetenskapliga underlag

Datum: 2024-05-29



LÄKEMEDELVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Innehåll

Profylax mot RSV-infektion..... 3

Behandling av RSV-infektion 37

Profylax mot RSV-infektion

Författare: Lars Navér, Anna Jonsson, Maria Furberg

Sammanfattning

Humant respiratoriskt syncytievirus (RSV) är ett av de luftvägsvirus som mest frekvent infekterar barn världen över och har på senare tid även visat sig vara en betydande patogen hos äldre och sköra vuxna.

Den vanligaste kliniska bilden vid RSV-infektion är en övre luftvägsinfektion med förkylningssymtom, men som hos spädbarn inte sällan progredierar till bronkiolit, en sjukdom i de nedre luftvägarna karakteriserad av obstruktion av de minsta luftvägarna och i sällsynta fall ses apnéer och andningssvikt. Svår RSV-infektion hos barn är ovanligt efter spädbarnsperioden och presenterar sig då oftare som lunginflammation eller förkylningsastma.

Hos äldre vuxna utgör RSV en viktig och tidigare underdiagnostiserad orsak till nedre luftvägsinfektion, främst bland kroniskt sjuka och immunsupprimerade. Morbiditet och mortalitet hos äldre och sköra motsvarar den för influensa.

Behandling av klinisk sjukdom är symtomatisk och understödande för både barn och äldre. För att förhindra smitta är det viktigaste att undvika närkontakt med infekterade individer och inom sjukhusvård att följa basala hygienrutiner. Specifik profylax finns för att förhindra allvarlig sjukdom inom vissa patientgrupper men skyddar inte mot smitta. Vaccination av gravida samt monoklonala antikroppar kan förebygga svår RSV-sjukdom hos små barn, medan vaccination är den absolut viktigaste farmakologiska förebyggande åtgärden för äldre.

Den monoklonala antikroppen palivizumab (Synagis) godkändes 1999 som profylax till högriskbarn yngre än 2 år. Palivizumab ges intramuskulärt under RSV-infektionssäsong en gång per månad vid max 5 tillfällen. I EU godkändes 2022 den monoklonala antikroppen nirsevimab (Beyfortus) för att förebygga infektion av RSV i nedre luftvägar hos nyfödda och spädbarn. Nirsevimab har en längre halveringstid än palivizumab och behöver därför enbart administreras vid ett tillfälle.

Sedan sommaren 2023 är två vaccin godkända i EU för användning på äldre vuxna. Det ena är även godkänt för att ges till gravida i syfte att via överförda antikroppar skydda det nyfödda barnet mot allvarlig RSV-infektion under de 6 första levnads månaderna.

Ytterligare vaccin och monoklonala antikroppar är under utveckling och kommer sannolikt bli tillgängliga under de kommande åren.

Bakgrund

Humant respiratoriskt syncytievirus (RSV) är den vanligaste patogenen hos små barn med nedre luftvägsinfektion. RSV orsakade under 2019 globalt uppskattningsvis 3,6 miljoner RSV-associerade akuta sjukhusinläggningar på grund av nedre luftvägsinfektion och cirka 100 000 RSV-relaterade dödsfall hos barn i åldern 0–60 månader (1).

I Sverige läggs enligt patientregistret 2 600–2 800 barn in årligen med diagnosen RSV-infektion. I åldersgruppen 0–1 år sjukhusvårdas ca 1,4 procent av barnen för RSV-infektion. Av dessa är ca 25 procent yngre än 3 månader och 33–50 procent yngre än 6 månader (2-4).

Dödsfall på grund av RSV-infektion hos spädbarn är mycket ovanligt i Sverige, men sjukdomen är ett allvarligt hälsoproblem för högriskbarn med underliggande tillstånd som medför risk för svårare sjukdom. Dessutom orsakar de årliga RSV-epidemierna en tung belastning för sjukvården med många sjukhusinläggningar hos i övrigt friska barn, vilket även tränger undan annan angelägen sjukvård på Sveriges barnkliniker.

De flesta barn infekteras med RSV under de första två levnadsåren och återinfektion är vanlig. Den kliniska bilden vid RSV-infektion varierar från lindriga övre luftvägsinfektioner till allvarliga nedre luftvägsinfektioner. Den vanligaste formen av RSV-associerad nedre luftvägsinfektion bland spädbarn är bronkiolit (5).

Svår RSV-infektion efter spädbarnsåren hos i övrigt grundfriska barn är ovanligt och infektionen presenterar sig då oftare som lunginflammation, obstruktiv bronkit eller förkylningsastma (6, 7).

För de flesta friska vuxna utgörs symtomen vid RSV-infektion av en övre luftvägsinfektion. För äldre, sköra och immunsupprimerade individer kan dock en svår nedre luftvägsinfektion utlösas av RSV, vilket kan resultera i bronkiolit, pneumoni, astma, KOL-exacerbation. Bestående förvärring av KOL-sjukdom respektive hjärtsviktssjukdom förekommer också (8). I Sverige läggs enligt patientregistret 1000–1500 äldre patienter (+ 65 år) in årligen med RSV-infektion som huvuddiagnos. Antalet inläggningar ökar med ökande ålder. Data visar på en ökad dödlighet vid högre ålder. En markant höjning ses vid 75 års ålder, därefter ytterligare en vid 90 års ålder (4). I USA beräknas mortaliteten på grund av RSV-infektion hos vuxna >50 år uppgå till 6–8 procent (9).

Epidemiologi

Det finns en RSV-serotyp med två undergrupper, A och B. Dessa två typer kan cirkulera samtidigt i befolkningen, men i allmänhet dominerar en av undergrupperna (5, 10). I vanliga fall följer RSV en tydlig säsongsvariation, med debut under senhösten och en topp mellan december och februari, i tempererade regioner på norra halvklotet (5). I många europeiska länder var dock RSV-aktiviteten låg under pandemisäsongen 2020/21 (11, 12). I flera länder, bland annat i Sverige, följdes denna säsong med låg aktivitet av en hög topp av RSV-aktivitet under sommaren 2021 (13). Under säsongen 2022/2023 sågs i Sverige en senare men ändå ovanligt tidig och hög topp av RSV-aktivitet (13). Detta ovanliga mönster beror sannolikt på restriktionerna under covid-19-pandemin och kommer förmodligen att normaliseras, men motiverar ändå fortsatt noggrann övervakning året runt.

De kliniska symtomens svårighetsgrad är starkt korrelerad med virusmängden. Virusbelastningen från RSV minskar signifikant med längre symtomduration (14, 15). I studier där man undersökte sambandet mellan kliniska symtom och RSV-belastning hos barn som vårdats på sjukhus fann man att kliniska symtom och virusbelastning minskat signifikant fem dagar efter inläggning (16-18). Hos vuxna är virusbelastningen som högst sex dagar efter smitta och minskar brant efter sju dagar (19). PCR-tester kan dock ofta påvisa RSV upp till tio dagar efter symtomdebut (20-22).

Riskfaktorer för svår sjukdom och sjukhusvård orsakad av RSV-infektion hos barn

Det finns tydliga riskfaktorer för svår RSV-infektion och sjukhusvård hos barn. Riskfaktorer för sjukhusvård hos spädbarn innefattar flera tillstånd som innebär påverkan på hjärta och lungor, muskeltonus med mera, såsom födsel före beräknad tid, bronkopulmonell dysplasi (BPD), hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom, kronisk lungsjukdom, låg födelsevikt och immunbrist (5). Födelsemånad, följt av äldre syskon i förskoleålder samt gestationsålder är de viktigaste riskfaktorerna på samhällsnivå (3).

Folkhälsomyndigheten listar riskfaktorer i rapporten ”Allvarlig RSV-infektion bland barn och vuxna i Sverige” (4).

- Underburenhet. Ett flertal studier visar på en ökad risk hos de yngsta jämfört med äldre underburna barn (3, 23-25).
- Barn med olika former av bakomliggande svårare hjärtsjukdom (3, 26-28).
- Barn med lättare form av hjärtsjukdom (3).

- Barn med olika former av bakomliggande svårare lungsjukdom (3, 29).
- Barn med olika former av bakomliggande kromosomavvikelser. Bland annat barn med Downs syndrom/trisomi 21 (26, 30, 31).
- Barn med olika former av bakomliggande neurologisk sjukdom (32, 33).
- Barn med olika former av bakomliggande sjukdom som påtagligt försvagar immunförsvaret har visats löpa en högre risk för sjukhusvård för RSV (31, 32).
- Barn med medfödda barnkirurgiska missbildningar som till exempel diafragmabräck och esofagusatresi (3, 34).
- Barn med syskon i förskoleålder (3, 35).
- Rökning i omgivningen och rökning hos mamman under graviditet (35-37).
- Trångboddhet (35, 37).
- Låg ålder (3, 38).
- Lägre socioekonomisk situation (35, 37).

Folkhälsomyndigheten har utifrån de kända riskfaktorerna även sammanställt en riskgruppsindelning för svår RSV-infektion enligt Tabell 1. Riskgrupperna kategoriseras i nivå 1–4 där nivå 1 innebär högst risk (39).

Tabell 1. Folkhälsomyndighetens riskgruppsindelning utifrån risk för svår RSV-infektion.

Riskgrupp	Beskrivning
Nivå 1	Utifrån medicinska bakomliggande tillstånd: barn under 12 månaders ålder med mycket hög risk för allvarlig RSV-infektion, enligt tidigare riskgruppsdefinition (Tabell 3).
Nivå 2	Utifrån medicinska bakomliggande tillstånd: barn under 12 månaders ålder med hög risk för allvarlig RSV-infektion. Riskgruppsnivå 2 innefattar alla barn som ingår i nivå 1 och ytterligare grupper av barn med medicinska tillstånd som ökar risken för allvarligt RSV. Tabell 2 nedan sammanfattar de riskgrupper som innefattas i nivå 2 med exempel på tillstånd. Utöver de medicinska riskgrupper som definieras nedan kan det vara aktuellt att i samråd med ansvarig läkare ordinera förebyggande behandling med en långverkande monoklonal antikropp även för andra barn med ökad risk för allvarlig RSV-infektion.
Nivå 3	Alla barn under 3 månaders ålder. Barn under 3 månaders ålder har en högre risk för sjukhusvård och intensivvård för RSV än äldre barn.
Nivå 4	Alla barn under 12 månaders ålder. Barn under 12 månaders ålder löper en högre risk för sjukhusvård för RSV än äldre barn. Barn yngre än 6 månader löper högre risk för sjukhusvård för RSV än de som är 6–12 månader.

Tabell 2. Medicinska tillstånd som ingår i riskgruppsnivå 2 med hög risk för allvarlig RSV-infektion bland barn yngre än 12 månader.

Medicinsk riskgrupp	Förklaring av riskgrupp och exempel som stöd
Underburenhet	Barn födda före 32 fullgångna gestationsveckor.
Barn med medfödda hjärtfel och kronisk hjärtsjukdom	Svårare fall av hjärtfel eller kronisk hjärtsjukdom. Till exempel barn där hjärtfelet har en signifikant dynamisk påverkan, där det finns en uttalad pulmonell hypertension (högt blodtryck i lungornas pulsådor) eller där hjärtfelet anses komplicerat.
Barn med medfödda hjärtfel och kronisk hjärtsjukdom (a)	Barn som tidigare under säsongen fått profylax med monoklonal antikropp mot RSV och som opererats i hjärt-lungmaskin för komplicerat hjärtfel, och där det finns fortsatt indikation för profylax, bör så snart som möjligt efter operationen få en ny dos av den monoklonala antikroppen.
Kronisk lungsjukdom med andningsstödande behandling inkluderat (a)	Barn med svår lungsjukdom och särskilt de som har syrgas eller andningsstödande behandling såsom högflödesgrimpa eller icke-invasiv ventilation i hemmet. Exempel på svår lungsjukdom innefattar även barn med cystisk fibros i vissa fall. Bedömningen av vem som är aktuell för profylax behöver göras i samråd med ansvarig läkare.
Medfödda barnkirurgiska tillstånd	Medfödda barnkirurgiska tillstånd som kan vara associerade med lungpåverkan och därmed också högre risk för allvarlig RSV-infektion. Exempel är barn med esofagusatresi (medfödd missbildning av matstruben) och diafragmabråck (congenital diaphragma hernia, CDH). Bedömningen av vem som är aktuell för profylax behöver göras i samråd med ansvarig läkare.
Neurologiska tillstånd inkluderande tillstånd med kromosomavvikelse (a)	Barn med tillstånd som är associerade med lungpåverkan och som därmed löper en ökad risk för allvarlig RSV-infektion. Exempel där detta kan vara aktuellt är bland barn med neuromuskulära sjukdomar, neurometabola sjukdomar och med cerebral pares. Inom gruppen kromosomavvikelse kan barn med besvär av nedsatt muskeltonus vara aktuella som riskgrupp, till exempel vissa barn med Downs syndrom. Bedömningen av vem som är aktuell för profylax behöver göras i samråd med ansvarig läkare.
Påtagligt nedsatt immunförsvar (a)	Svåra monogena primära immunbrister och i vissa fall också barn med immunpåverkan relaterat till behandling. Exempel är alla barn med SCID, det vill säga olika sällsynta kombinerade immunbrister såsom IPEX, DOCK8, ALPS med flera, och barn med svåra

Medicinsk riskgrupp	Förklaring av riskgrupp och exempel som stöd
	tymusdefekter såsom 22q11-deletionssyndrom och CHARGE.

Riskfaktorer för svår RSV-infektion och sjukhusvård för RSV-infektion hos vuxna

I likhet med barn riskerar äldre vuxna att drabbas av allvarlig sjukdom till följd av RSV-infektion (40). RSV-infektioner drabbar alla vuxna men allvarlig infektion förekommer främst bland äldre. Detta gäller i synnerhet äldre med underliggande sjukdomar och de som är sköra, sannolikt på grund av med åldern avtagande immunitet (41).

RSV-infektion har hos äldre och sköra en dödlighet i nivå jämförbar med influensa (42) och kan också leda till försämring av befintliga kroniska tillstånd, särskilt kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och hjärtsvikt (43, 44). RSV-infektion är en betydande orsak till sjukhusinläggning hos vuxna med underliggande sjuklighet och sköra personer, till exempel personer som bor på särskilt boende (45, 46).

Det finns ett antal identifierade riskfaktorer för svår RSV-infektion och sjukhusvård hos vuxna (9, 41, 47). Personer som är 75 år och äldre löper hög risk för att drabbas av allvarlig RSV (4). Folkhälsomyndigheten presenterar i rapporten ”Allvarlig RSV-infektion bland barn och vuxna i Sverige” (4) riskgrupper för allvarlig RSV-infektion bland vuxna över 60 år:

- Kronisk hjärt-kärlsjukdom, inklusive stroke och exklusive personer med hypertoni (48, 49).
- Kronisk lungsjukdom, såsom KOL och svår/instabil astma (49).
- Andra diagnoser eller tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller en flerfunktionsnedsättning) (50).
- Kronisk lever- eller njursvikt (46).
- Diabetes mellitus typ 1 och 2 (51).
- Tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling (52).
- Personer med skörhet som behöver hjälp med aktiviteter i dagliga livet av hemtjänst, på särskilt boende eller liknande (53).

Det finns även vuxna i yngre åldrar som kan drabbas av allvarlig RSV-infektion med sjukhusinläggning som följd. Till denna grupp hör immunsupprimerade individer som exempelvis vuxna med nedsatt

immunförsvar, personer som genomgått stamcellstransplantation, patienter med hematologisk eller annan malignitet samt tungt cytostatikabehandlade. Organtransplanterade patienter, i synnerhet lungtransplanterade, löper också hög risk att drabbas av allvarliga komplikationer till följd av RSV-infektion (41, 52, 54).

Personer som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (transplantation med donerade stamceller) löper störst risk för allvarlig nedre luftvägsinfektion och död i RSV-infektion. Identifierade riskfaktorer för allvarlig infektion är framför allt neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/\text{ml}$), lymfopeni $< 0,2 \times 10^9/\text{ml}$ och tung immunsuppression (54-57). Bilden har dock nyanserats under senare år och risken förefaller inte fullt så hög som de äldre studierna visade.

Allmänprofylaktiska åtgärder

Det nyfödda barnet föds med antikroppar överförda från modern som hjälper till att skydda mot de vanligaste infektionerna. Skyddet är dock inte hundra procentigt och vissa infektioner kan vara påfrestande för spädbarn. Följande råd ges till föräldrar för att de ska veta vad de kan göra för att minska risken för att det nyfödda barnet trots allt blir sjukt.

Allmänprofylaktiska åtgärder som kan skydda nyfödda barn från luftvägssmita:

- Se till att barnet har en rökfri miljö.
- Amma om du kan.
- Var noggrann med handhygienen, särskilt vid egna eller syskons symtom på luftvägsinfektion, använd gärna handsprit.
- När spädbarnet träffar personer utanför familjen – undvik dem som har pågående snuva, hosta, feber eller annan infektion.
- Minimera om möjligt kontakt med förkylda syskon.

Under vintersäsongen är risken för virusinfektioner störst och om spädbarnet är underburet eller har någon allvarlig hjärt-lungsjukdom finns det anledning att vara extra försiktig.

Isoleringsvård eller kohortvård av äldre med RSV är en viktig vårdhygienisk åtgärd på sjukhus och särskilda boenden. Av vikt är också att undvika kontakt mellan äldre eller sköra och små barn som är förkylda.

Profylaktisk läkemedelsbehandling mot RSV

Skydd mot RSV-infektion kan teoretiskt uppnås genom passiv och aktiv immunisering. De vägar som har studerats och/eller utvärderats kliniskt är:

- tillförsel av monoklonala antikroppar till barn
- vaccinering av gravida i syfte att antikroppar överförs till barnet
- vaccination av barn
- vaccination av vuxna.

Sedan 1999 är den monoklonala antikroppen palivizumab (Synagis) godkänd för användning som profylax hos högriskbarn yngre än 2 år (58). I Sverige har användningen av profylax med palivizumab varit restriktiv. I EU godkändes 2022 den monoklonala antikroppen nirsevimab (Beyfortus) för att förebygga infektion av RSV i nedre luftvägar hos spädbarn med hög risk för RSV. Sedan sommaren 2023 är två vaccin, Arexvy och Abrysvo godkänt i EU för användning på äldre vuxna (59, 60). Abrysvo är även godkänt för att ges till gravida i syfte att skydda det nyfödda barnet under dess första 6 levnadsmånader. Inget vaccin, med syfte att skydda den vaccinerade individen, är ännu godkänt för vaccination av barn eller vuxna yngre än 60 år. Ytterligare monoklonala antikroppar och vaccin är under utveckling och kommer sannolikt att bli tillgängliga för användning under de kommande åren (61-63).

Specifik profylax till barn – Monoklonala antikroppar

Palivizumab

Inledande studier visade att palivizumab minskade risken för sjukhusinläggning relaterat till RSV-infektion med 55–78 procent hos barn födda före gestationsvecka 35. Ingen säkerställd minskad risk för död påvisades (58, 64). Palivizumab har fram till i år varit den enda produkten på marknaden som är godkänd för profylaktisk behandling mot RSV-infektion. Profylax med palivizumab enligt rekommendationen är väletablerad i Sverige och hanteras på specialistmottagningar för neonatologi, barnkardiologi och barn med lungsjukdomar. Läkemedlet administreras intramuskulärt i dosen 15 mg/kg kroppsvikt en gång i månaden i upp till 5 månader. I Tabell 3 redovisas de svenska rekommendationerna för profylax med palivizumab från 2015.

Tabell 3. Handläggning av RSV-infektioner – ur behandlingsrekommendation från 2015

Indikation	Profylax med palivizumab rekommenderas till
Underburenhet	barn med extrem underburenhet födda före 26 fullbordade graviditetsveckor och yngre än sex månader kronologisk ålder vid start av RSV-säsong
Barn med allvarlig hjärtsjukdom	barn upp till 12 månaders ålder med hemodynamiskt signifikant hjärtfel, till exempel <ul style="list-style-type: none"> • cyanotiska hjärtfel såsom icke korrigerad Fallots tetrad, och de som har eller under säsongen förväntas utveckla en behandlingskrävande hjärtsvikt • uttalad pulmonell hypertension >70 % av systemtryck • kardiomyopati med uttalad hjärtsvikt
Barn med svår lungsjukdom	barn under 12 månaders ålder <ul style="list-style-type: none"> • efter omfattande kirurgi i thorax (exempelvis för esofagusatresi, diafragmabråck, missbildningar i luftstrupe, bronker och/eller lunga) • med kronisk respiratorisk insufficiens med behov av syrgasbehandling och/eller mekaniskt andningsunderstöd i hemmet.

Till barn med svåra fall av till exempel BPD eller vid komplicerande sjukdom kan profylax övervägas upp till två års ålder.

Nirsevimab

Sedan oktober 2022 är nirsevimab godkänd i EU för förebyggande av infektion orsakad av RSV i nedre luftvägar hos nyfödda och spädbarn med hög risk för RSV-infektion. Det är en monoklonal antikropp som har en längre halveringstid än palivizumab och behöver därför administreras endast vid ett tillfälle för att ge en skyddseffekt mot RSV-infektion under hela RSV-säsongen (65, 66). Nirsevimab administreras intramuskulärt i dosen 50 mg till barn med kroppsvikt under 5 kg och 100 mg till barn med kroppsvikt från 5 kg.

Godkännandet av nirsevimab baserades på utvärdering av effekt och säkerhet i tre studier: Melody (67), "Studie 3" (68) och Medley (69) (Tabell 4). I två av dem var primärt utfallsmått "läkarbesök" och sekundära utfallsmått var "inläggning på sjukhus" och "Inläggning på sjukhus på grund av mycket allvarlig sjukdom" orsakad av RSV-infektion (67, 69). De påvisade en signifikant riskminskning med 70–74,5 procent för RSV-infektion som krävde "läkarbesök". För utfallet "sjukhusvård" för RSV sågs en riskreduktion på 78 procent hos de barn som var födda i gestationsvecka 29–34 (Studie 3) (67) och hos barn födda från gestationsvecka 35 en

minskning på cirka 62 procent (Melody) (69). För utfallet ”Inläggning på sjukhus pga. mycket allvarlig sjukdom” sågs en riskreduktion på cirka 88 procent hos barnen födda graviditetsveckorna 29–34 (47) och 64 procent hos barn födda från graviditetsvecka 35 och som erhållit nirsevimab, jämfört med placebo (69).

Två studier inkluderade säkerhetsdata till och med dag 361 efter första dosen (67, 69) och den tredje till och med 150 dagar efter första dosen (68). I dessa studier fanns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i biverkningsmönstret mellan nirsevimab och placebo (67, 69), eller mellan nirsevimab och palivizumab (68). Data är dock begränsade för prematura spädbarn med gestationsålder <29 veckor och yngre än 8 veckor. Medley var den enda studie som inkluderade barn med medfött hjärtfel (CHD) och kronisk lungsjukdom (CLD). En effektivitetsanalys av data från studie 3 och medley tyder på att nirsevimab även är effektivt vid användning till barn med CHD, CLD och extrem prematuritet (70).

Förlängning av de tre studier som godkännandet grundar sig på pågår i syfte att utvärdera säkerhet under säsong 2, det vill säga säkerhet hos barn äldre än ett år. Oavsett den påtagliga riskreduktionen innebär det stora antalet mottagliga barn, den låga andelen allvarliga komplikationer och det förhållandevis höga priset för profylaktisk behandling, att ett stort antal barn behöver behandlas till en betydande kostnad för att förhindra en oönskad händelse. Om man utgår från ovan nämnda studier kan *number needed to treat* (NNT) beräknas, dvs hur många barn som måste behandlas för att förhindra ett definierat utfallsmått (Tabell 4). Beräkningen tar hänsyn till individrisk men beaktar inte den sannolikt betydande nyttan som ett kraftigt minskat antal barn med svår RSV-infektion skulle ha för barnsjukvården och samhället i stort.

Tabell 4. Sammanställning av resultat i publicerade studier

Studie, Inklusionskriterier, utfall	Antal patienter:	Luftvägsinfektion orsakad av RSV som orsak till	Antal (%) nirsevimab	Antal (%) ^{a,b} Placebo ^c palivizumab	Risk-reduktion % (95% KI)	^d NNT
^a Melody Friska barn födda >v 35 Nirsevimab versus placebo	n=994/496	Läkarbesök	12 (1,2)	25 (5,0)	74,5 %; (49,6–87,1); p=0,0001	26
	n=994/496	Inläggning på sjukhus	6 (0,6)	8 (1,6)	62,1 %; (-8,6–86,8); p=0,0808	99
	n=994/496	*Inläggning på sjukhus med mycket allvarlig sjukdom	5 (0,5)	7 (1,4)	62,8 %, (-12,1–88,6)	110
^b Studie 3 Barn födda v 29+0–34+6 Nirsevimab versus placebo	n=969/484	Läkarbesök	25 (2,6)	46 (9,5)	70,1 %; (52,3–81,2); p<0,0001	14
	n=969/484	Inläggning på sjukhus	8 (0,8)	20 (4,1)	78,4 %; (51,9–90,3); p=0,0002	30
	n=969/484	*Inläggning på sjukhus med mycket allvarlig sjukdom	4 (0,4)	16 (3,3)	87,8 %; (62,9–95,8)	34
^c Medley Barn födda <v 35 Barn med CLD och CHD inkluderade Primärt utfall var säkerhet Nirsevimab versus palivizumab	Alla barn i studien n=616/309	Läkarbesök	4 (0,6)	3 (1,0)		175
	Barn födda <v 35 n=407/208	Läkarbesök	4 (0,5)	1 (0,5)		356
	Barn med CLD eller CHD n=209/101	Läkarbesök	2 (1,0)	2 (2,0)		56

^aMELODY: A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (69)

^bStudy 3: A Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (68)

^cMedley: A phase 2–3 trial in infants at higher risk for severe RSV infection. (67)

*Sjukhusinläggning innefattande minst syrgas och intravenös vätska

^dNNT; Number needed to treat = antalet barn som behöver behandlas för att förhindra ett definierat utfallsmått. NNT är beräknat av författaren. I Medley anger NNT hur många barn som behöver ges profylax med nirsevimab istället för med palivizumab för att förhindra en händelse.

KI; Konfidensintervall, CLD; Chronic lung disease, CHD; Congenital heart disease

I USA är nirsevimab godkänt för användning till barn upp till 24 månaders ålder med hög risk för allvarlig RSV-infektion under sin andra RSV-säsong, se tabell 5 (71). I en studie av 615 barn födda före 35 gestationsveckor som uppfyllde indikationen för palivizumab och 310 barn med antingen kronisk lungsjukdom som krävt medicinsk behandling under de senaste 6 månaderna, eller hemodynamiskt signifikant kongenital hjärtsjukdom (CHD), randomiserades deltagarna till att få antingen nirsevimab eller palivizumab. Koncentrationsnivåerna av nirsevimab hos barn ≤ 24 månader som fick 200 mg nirsevimab under sin andra RSV-säsong, var jämförbara med nivåerna hos dem som fick 50 mg om de vägde < 5 kg och 100 mg om de vägde ≥ 5 kg under sin första säsong. Incidensen av allvarliga biverkningar skiljde sig inte signifikant mellan nirsevimab- och palivizumabgrupperna (69).

Till grund för beslutet att rekommendera nirsevimab till de barn som tidigare rekommenderats palivizumab under säsong 2 i USA, låg bedömningen att skyddseffekten var jämförbar med den för palivizumab (även om det inte finns några direkta effektstudier), och att nirsevimab uppvisar andra fördelar.

Läkemedelsföretaget har skickat in en ansökan om utökad indikation till att omfatta användning upp till 24 månaders ålder i riskgrupper även i Europa. Beslut kommer under 2024.

Svenska rekommendationer för handläggning av RSV-infektion hos barn 2000–2023

Efter att palivizumab godkändes 1999 publicerade Läkemedelsverket i samarbete med Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) år 2000 en rekommendation för handläggning av RSV-infektioner. I den rekommenderades profylaktisk behandling till en begränsad grupp extremt underburna barn och barn med bronkopulmonell dysplasi (72, 73). Den kompletterades 2004 med rekommendationer för barn med hjärtsjukdom. Rekommendationerna innebar en mer restriktiv hållning till profylaktisk behandling med palivizumab i Sverige än vad den godkända indikationen omfattar. Ytterligare en uppdatering genomfördes 2015. Som stöd för behandlingsrekommendationen fanns ett antal bakgrundsdokument med vetenskapligt underlag. Efter att nirsevimab godkändes 2023 publicerade Läkemedelsverket en rekommendation om användning av monoklonala antikroppar utifrån ett riskgruppsperspektiv, bland barn inför vintersäsongen 2023/2024. Den behandlar användningen av de två monoklonala antikroppspreparaten godkända för medicinsk förebyggande behandling mot infektion med RSV, palivizumab och nirsevimab. Godkännande av vaccin till gravida i syfte att skydda barnet skedde under slutfasen av arbetet med

rekommendationen och omfattades inte av denna. Sammanfattningsvis innebar rekommendationen att riskgrupperna enligt nivå 1 och 2 i Folkhälsomyndighetens sammanställning, prioriterades för medicinsk förebyggande behandling med monoklonala antikroppar om preparatet blev tillgängligt inför säsongen 2023/2024 (Tabell 2). Expertgruppen bedömde effekten av de två preparaten som väsentligen likvärdig, men att nirsevimab har fördelar genom att det endast behöver administreras en gång per säsong och därför är logistiskt enklare att hantera, innebär färre smärtsamma injektioner för barnet och tar mindre sjukvårdsresurser i anspråk.

Andra länders rekommendationer och erfarenheter inför säsongen 2023–2024

I USA, Frankrike, Spanien och flera andra länder har det utfärdats nationella rekommendationer för användningen av nirsevimab till alla barn under säsong ett och i USA även till högriskbarn under säsong två (74-76). Rekommendationerna redovisas i något förenklad form i tabell 5.

Tabell 5. Andra länders rekommendationer för nirsevimab inför säsongen 2023–2024

Land	Grundrekommendation	Kriterier om angivna	Utvidgad rekommendation	Kriterier om angivna
USA ACIP/ CDC, AAP	Rekommenderas av ACIP vid CDC och AAP för spädbarn yngre än 8 månader vid starten av deras första RSV-säsong.	- Modern inte fått RSV-vaccin under graviditeten. - Moderns RSV-vaccinationsstatus är okänd. - Barnet föddes inom 14 dagar efter moderns RSV-vaccination.	Rekommenderas för vissa barn i åldern 8 till 19 månader som har en ökad risk för allvarlig RSV-sjukdom och som går in i sin andra RSV-säsong.	- Barn som tillhör vissa delar av den amerikanska ursprungsbefolkningen. - Prematurfödda barn med bronkopulmonell dysplasi (BPD). - Barn med allvarligt nedsatt immunförsvar. - Barn med svår cystisk fibros.
Frankrike SFN GRIP	Rekommenderas till alla barn yngre än 6 månader vid starten av årets RSV-säsong.	Ej angivet	För de mest sårbara nyfödda rekommenderas profylax till spädbarn yngre än 12 månader vid säsongstart.	- Födda <32 GV - Kronisk lungsjukdom - Medfödd hjärtsjukdom
Spanien SENEO	Rekommenderas till barn yngre än 6 månader vid starten av RSV-säsongen.	≥ 35 GV	Till barn med ökad risk för allvarlig sjukdom orsakad av RSV rekommenderas nirsevimab till barn: A/ som är yngre än 12 månader vid säsongstart. B/ som är yngre än 24 månader vid säsongstart (2 säsonger).	A/ - Födda <35 GV B/ BPD - Andra underliggande sjukdomar med risk för svår RSV-infektion. <ul style="list-style-type: none"> • Svår immunsuppression • Medfödda metaboliska sjukdomar - Neuromuskulär sjukdom

ACIP; Advisory Committee on Immunization Practices [cdc.gov](https://www.cdc.gov)

CDC; Centers for Disease Control and Prevention [cdc.gov](https://www.cdc.gov)

AAP; American Academy of Pediatrics [aap.org](https://www.aap.org)

SFN; Société Française de Néonatalogie [societe-francaise-neonatalogie.com](https://www.societe-francaise-neonatalogie.com)

GRIP; Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique [gpip.sfpediatrie.com](https://www.gpip.sfpediatrie.com)

SENEO; Sociedad española de Neonatología <https://www.seneo.es/>

GV; Gestationsveckor

Det pågår flera uppföljningsstudier av kohorter internationellt där nirsevimab rekommenderats till alla spädbarn. Preliminära data från den första säsongen med allmänt rekommenderat nirsevimab i Spanien tyder på god täckningsgrad av immuniseringen och en effekt på sjukhusinläggning för RSV-infektion i nivå med den som sågs i de studier som föregick registreringen (77). Utöver det är Harmoniestudien, som genomfördes säsongen 2022–2023 i miljöer som liknade verkliga förhållanden i Tyskland, Storbritannien och Frankrike, nu publicerad. Deltagande barn var födda vid en gestationsålder av 29 veckor eller mer och var yngre än 12 månader vid starten för RSV-säsongen (78). Skyddseffekten för vård på sjukhus för RSV-associerad nedre luftvägsinfektion var 83,2 procent (95% KI 67,8-92,0; $p < 0,001$) och för mycket svår RSV-associerad nedre luftvägsinfektion 75,7 procent (95% KI, 32,8-92,9; $p=0,004$).

Den populationsbaserade studien NIRSE-GAL “Evaluation of the effectiveness and impact of Nirsevimab in Galicia” publicerar rapporter veckovis (77). Syftet med NIRSE-GAL är att utvärdera effekten av att inkludera nirsevimab i det galiciska immuniseringsschemat för att förebygga infektioner med RSV hos barn (77).

Barnen i studien kategoriseras i tre grupper:

1. Riskbarn: födda, med riskfaktorer, mellan den 1 oktober 2021 och den 31 mars 2023 (tidigare inkluderade i immuniseringprogrammet för palivizumab). De gavs en dos i början av RSV-säsongen.
2. Barn födda före RSV-säsong: födda mellan den 1 april och den 24 september 2023. De gavs en dos i början av RSV-säsongen.
3. Barn födda under RSV-säsong: födda mellan den 25 september 2023 och den 31 mars 2024. De ges en dos efter födseln.

Hittills ser resultaten lovande ut vad beträffar antalet sjukhusinläggningar bland barn orsakade av RSV-infektion.

Resultat till och med vecka 11 (2024-03-17).

Immuniseringstäckningen i gruppen riskbarn är 100,0 procent

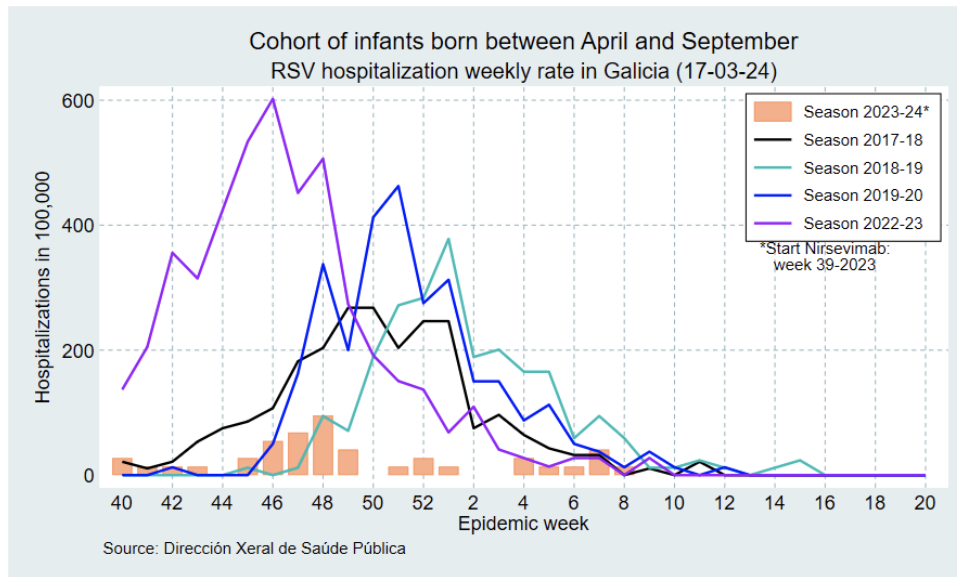
Immuniseringstäckningen i gruppen födda före RSV-säsong är 85,1 procent

Immuniseringstäckningen i gruppen födda under RSV-säsong är 92,6 procent

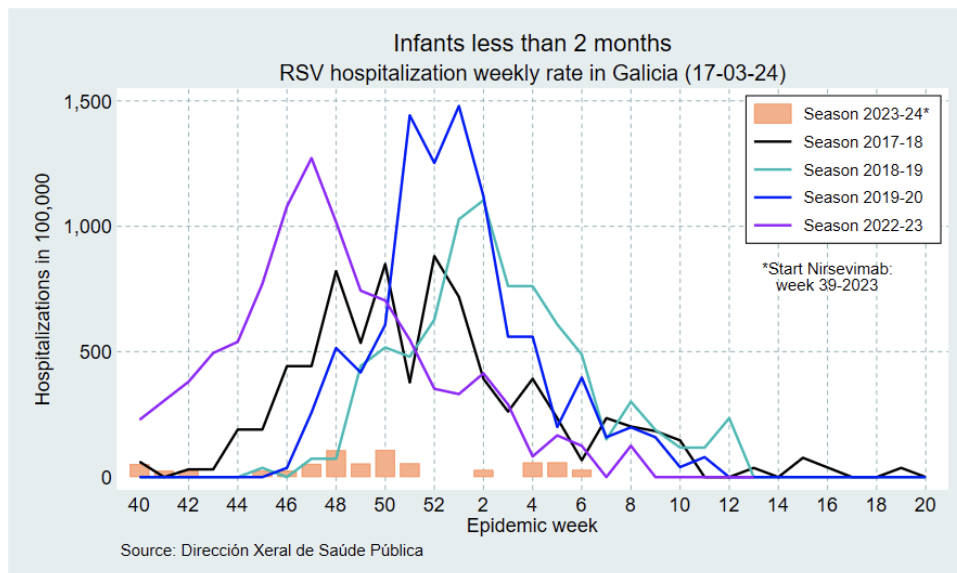
De första två figurerna visar på en betydande minskning av sjukhusvårdade spädbarn under årets säsong jämfört med tidigare säsonger. Säsongerna 2020–21 och 2021–22 är exkluderade på grund av covid-19-pandemin. Inget

tyder på att RSV-belastningen har varit lägre i år än under tidigare jämförda säsonger, vilket den tredje figuren indikerar då inläggningsmönstret hos de barn som går in i sin andra RSV-säsong (har inte fått nirsevimab) liknar tidigare säsongers mönster för den gruppen. Mer och uppdaterad info finns på studiens webbplats (77).

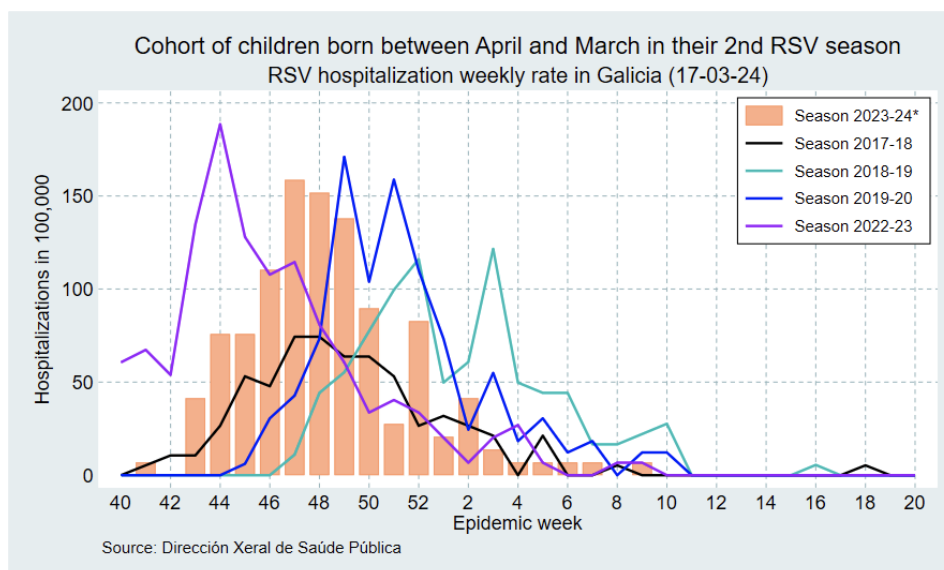
Figur 1. Sjukhusvård för RSV per vecka i Galicien, per säsong, fram till 17-03-2024 för spädbarn födda mellan april och september.



Figur 2. RSV-sjukhusvård per vecka i Galicien, per säsong, fram till 17-03-2024. Spädbarn yngre än 2 månader.



Figur 3. Sjukhusvård för RSV per vecka för barn i Galicien under deras andra RSV-säsong, per säsong, fram till 28-01-2024 för barn födda mellan april och september.



Vaccination mot RSV-infektion

Specifika läkemedel för behandling med aktivitet mot RS-viruset saknas helt och därför är förebyggande av infektion genom allmänprofylaktiska försiktighetsåtgärder, samt förebyggande av allvarlig infektion genom passiv immunisering och vaccination, de viktigaste och effektivaste verktygen.

Erfarenheterna från covid-19-pandemin har påtagligt förändrat och utvecklat kunskaperna om profylax, vaccination, diagnostik och behandling av virusinfektioner. Covid-19-pandemin har även, åtminstone tillfälligt, påverkat säsongsbundenheten för andra virusinfektioner. Ökade kunskaper om T-cellsbiologi och proteinstrukturer, liksom om riskgrupper för svår RSV-infektion, har accelererat vaccinutvecklingen mot RSV. För närvarande, under 2023, är 24 vacciner under klinisk utveckling, varav två hittills har godkänts (79).

Det stora antalet vacciner mot RSV som är under utveckling är av fyra olika typer (mRNA-vacciner, levande attenuerade, partikel- och subenhetsbaserade samt rekombinanta vektorbaserade vacciner) (79). De två hittills i EU och Sverige godkända vaccinerna är båda partikel- och subenhetsbaserade vacciner där fusionsproteiner (protein F) härletts ur RSV-viruset och packats ihop till partiklar (EPARx2). Protein F spelar en nyckelroll i processen där virusets membran fusioneras med membranet på den infekterade cellen och de bidrar även till processen när viruset binder till cellen. F-proteinet är relativt konserverat mellan olika RSV-serotyper,

vilket gör det lämpligt som det huvudsakliga målproteinet för neutraliserande antikroppar och vaccin.

En vaccinkandidat som är under utvärdering för godkännande hos EMA och FDA samt i Schweiz och Australien är Modernas mRNA-1345, ett mRNA-vaccin. Beslut förväntas under 2024 (80, 81).

I maj 2024 fanns två godkända vacciner, Abrysvo och Arexvy. Båda vaccinerna uppvisar i respektive studie en högre skyddseffekt när fler symtom används som definition och indikator på allvarligare sjukdom. Detta kan antyda att en högre skyddseffekt mot svår RSV-infektion (som kräver sjukhusvård, syrgasbehandling eller andningsstöd) kan föreligga, men data har hittills varit otillräckliga för att göra den bedömningen. De slutliga analyserna av fas 3-studierna kommer förhoppningsvis att ge mer information.

Vaccination av barn

Det finns inget vaccin mot RSV som kan ges till spädbarn, och utvecklingen av RSV-vaccin till spädbarn har varit problematisk (82). Spädbarn under 4–6 månader förefaller ha en nedsatt förmåga att generera effektiva, långverkande minnessvar efter immunisering (82). Även naturlig RSV-infektion ger ett svagt immunsvaret hos barn under 18 månaders ålder (83). Trots att spädbarn kan generera humoral och cellulär immunsvaret efter infektion (och vaccination) påverkas effekten av de efterföljande svaren delvis av det första svaret. Hos spädbarn är därför primära infektioner ofta allvarligare medan lindrigare reinfektioner förekommer under det andra (~ 80 procent) och tredje året (46–65 procent) (84). Detta mönster, tillsammans med observationen att RSV-immuna frivilliga vuxna kunde infekteras upprepade gånger med en enda virusstam, visar att immunförsvaret mot RSV är otillräckligt. Vilka mekanismer som hindrar utvecklingen av långvarig immunitet är inte klarlagt. Data tyder på att cellulära och virala faktorer påverkar hur det medfödda immunsvaret aktiveras vilket spelar en avgörande roll för utvecklingen av adaptiv immunitet (85, 86). Ett optimalt RSV-vaccin skulle behöva inducera effektivare och mer varaktiga minnescellsreaktioner än vad en naturlig infektion gör.

Utvecklingen av RSV-vaccin till spädbarn hämmades under många decennier av säkerhetsproblem, där det visade sig finnas en risk för vaccinförstärkt respiratorisk sjukdom (enhanced RSV disease, ERD) hos vaccinerade barn vid efterföljande naturlig infektion med RSV (87). I studier redan på 1960-talet misslyckades den kliniska prövningen av ett formalininaktiverat RSV-vaccin till spädbarn, 2–7 månader gamla, då

vaccinerade barn senare utvecklade ERD efter förvärvad RSV-infektion (88, 89). Detta är relevant för naiva spädbarn, men inte för äldre RSV-seropositiva barn (90). Det snäva tidsfönstret mellan födseln och den första RSV-infektionen har också varit ett hinder för direkt RSV-vaccination av spädbarn (38, 82). På grund av nämnda utmaningar finns i nuläget inget godkänt pediatriiskt vaccin.

Utvecklingen har dock tagit fart under det senaste decenniet och det fanns 2020 hela 38 vaccinkandidater under utveckling, varav ett antal är tänkta att ges till barn i olika åldrar. Trots hindren kan förhoppningsvis ny teknik, ökad kunskap om immunsystemet och lärdomar från tidigare misslyckade vaccinationsstudier skapa möjligheter att utveckla effektiva RSV-vaccin för att skydda barn tidigt i livet (90).

Studier av äldre barn med riskfaktorer för svår RSV saknas helt.

Vaccination av gravida som profylax mot svår RSV-infektion hos spädbarn

Ett bivalent RSVpreF-vaccin (Abrysvo) godkändes i EU 2023 för användning under graviditet (vaccination av den gravida kvinnan). Abrysvo är ett rekombinant, icke-levande, icke-adjuvanterat vaccin som ger upphov till ett robust antikroppsvar. Det ges som en intramuskulär injektion, 0,5 ml. Vaccinet är godkänt i EU för att ges under RSV-säsongen till personer som är gravida i graviditetsvecka 24 till 36.

Målet med RSV-vaccination av gravida är att via överförda maternella antikroppar skydda spädbarn från att bli svårt sjuka i RSV-infektion under sin första RSV-säsong. Flera studier föregick godkännandet (91, 92). I MATISSE-studien fick 3 682 mödrar vaccin och 3 676 fick placebo; 3 570 respektive 3 558 spädbarn utvärderades. Medicinskt behandlad svår sjukdom i nedre luftvägarna inträffade inom 90 dagar efter födseln hos 6 barn till kvinnor i vaccingruppen och 33 barn till kvinnor i placebogruppern (vaccineffekt 81,8 %; 99,5 % KI, 40,6 till 96,3); 19 fall respektive 62 fall inträffade inom 180 dagar efter födseln (vaccineffekt 69,4 %; 97,58 % KI, 44,3 till 84,1). Vaccinet bedömdes därmed uppfylla kriterierna att förebygga ett av de primära utfallsmåtten, svår nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV. Kriterierna för det andra primära utfallsmåttet, all medicinskt behandlad RSV-associerad sjukdom i nedre luftvägarna uppfylldes dock inte, där inom 90 dagar efter födseln 24 barn till kvinnor i vaccingruppen och 56 barn till kvinnor i placebogruppern diagnosticerades (vaccineffekt 57,1%; 99,5% KI, 14,7 till 79,8) (93). Slutsatsen är att barn som föds minst

2 veckor efter att mamman fått RSV-vaccin erhåller ett skydd under den första tiden i livet, då risken för allvarlig RSV-sjukdom är som störst.

Säkerhetsdata analyserades i två kliniska prövningar före registreringen av Abrysvo i USA. De vanligaste biverkningarna för den gravida kvinnan är lokala reaktioner vid injektionsstället, men mildare systemiska sjukdomsmanifestationer kan förekomma. Det noterades något högre förekomst av preeklampsi hos vaccinerade, 1,8 procent jämfört med 1,4 procent i placebogruppen och förtidsbörd, 5,7 procent hos vaccinerade jämfört med 4,7 procent i placebogruppen. I säkerhetsstudierna förekom även låg födelsevikt och nyföddhetsgulsot i högre utsträckning hos gravida som fått Abrysvo jämfört med de som fått placebo. Skillnaderna mellan grupperna var inte statistiskt signifikanta (93, 94). FDA bedömer tillgängliga data som otillräckliga för att fastställa eller utesluta ett orsakssamband mellan preeklampsi, förtidsbörd, låg födelsevikt, nyföddhetsgulsot och vaccination med Abrysvo (95).

FDA godkände RSV-vaccinet för användning under graviditetsveckorna 32 till 36 medan ytterligare studier genomförs. FDA kräver dock att tillverkaren genomför kompletterande studier för att studera den potentiella risken för förtidsbörd och högt blodtryck, inklusive preeklampsi hos vaccinerade gravida (71). Inför godkännandet i Europa bedömde dock EMA att skillnaderna mellan grupperna inte var statistiskt säkerställda och inga säkerhetssignaler detekterades hos spädbarn upp till 24 månaders ålder, varför vaccinet godkändes för användning från graviditetsvecka 24–36 (96).

Strax över hälften av deltagarna vaccinerades mellan GV 24 och 32 och 45 procent mellan GV 32 och 36 (GV > 24 – < 28: 25,6 %; GV > 28 – < 32: 29,5 %; GV > 36; < 0,1 %). Det fanns en trend för ökande skyddseffekt om den gravida vaccinerats senare i det rekommenderade intervallet, men studien som låg till grund för godkännande var inte designad för denna frågeställning (96). Vaccineffekten skilde sig mellan tidig (GV 24 < 30 veckor) och sen (GV 30–36) vaccination. Hos tidigt vaccinerade var vaccineffekten för sjukvårdskrävande allvarlig nedre luftvägsinfektion 57 procent jämfört med 78 procent för sent vaccinerade. För nedre luftvägssjukdom som krävde sjukvård var motsvarande siffror 31 respektive 62 procent.

Samtidig vaccination

Gravida med mild övre luftvägsinfektion kan vaccineras men vaccination bör skjutas upp vid måttlig till svår luftvägsinfektion. Abrysvo kan ges samtidigt med vaccin mot influensa. Samtidig vaccination mot difteri, tetanus och pertussis ska inte ges då immunsvaret mot kikhosta blir lägre

om vaccinet samadministreras med Abrysvo. Det bör gå minst två veckor mellan vaccinationstillfällena för Abrysvo och DTP-vaccin.

Vaccination av vuxna och äldre

Det finns i dagsläget två godkända vacciner med indikation förebyggande av nedre luftvägsinfektion orsakad av RSV hos personer 60 år och äldre (Abrysvo och Arexvy). En ansökan ligger hos EMA med godkännande från 50 års ålder.

Det finns vuxna individer som ej omfattas av godkänd indikation som också bedöms kunna ha nytta/värde av vaccination utifrån känd hög risk för svår RSV-infektion. Till dessa grupper hör bland annat tungt immunsupprimerade patienter, se avsnitt ”riskgrupper vuxna”. Beslut av vaccination är upp till den behandlande läkaren och är då utanför godkänd indikation (*off label*).

Abrysvo

Abrysvo godkändes i EU augusti 2023. Vaccinet är avsett för aktiv immunisering av personer 60 år och äldre. Vaccinet är ett bivalent, prefusion F-proteinbaserat, rekombinant vaccin. Detta innebär att vaccinet innehåller stabiliserade, rekombinanta prefusion F-antigen från både RSV-subgrupp A och RSV-subgrupp B. Vaccinet är icke-levande och ges som en engångsdos. Behovet av omvaccinering vid kommande RSV-säsonger för personer 60 år och äldre har inte fastställts.

Effekten av Abrysvo utvärderades i en pågående dubbelblindad, placebokontrollerad fas 3-multicenterstudie och interimanalysen har publicerats av Walsh och kollegor (60). I studien randomiserades deltagarna till Abrysvo (N = 17 215) eller placebo (N = 17 069), för att utvärdera om vaccinet kunde förebygga RSV-associerad nedre luftvägssjukdom hos personer som är 60 år och äldre. Utvärderingen utfördes 2022, i slutet av den första RSV-säsongen efter studiens start. Fall av RSV-associerad nedre luftvägssjukdom rapporterades fram till april 2022 (60).

Av studiepopulationen var 51 procent män och 63 procent tillhörde åldersgruppen 60–69 år, 32 procent 70–79 år och 6 procent var ≥ 80 år. Drygt hälften av studiepopulationen, 52 procent, hade ett eller flera tillstånd associerade med ökad risk för svår RSV såsom rökning, diabetes eller hjärt-lungsjukdom. Personer med nedsatt immunförsvar inkluderades inte i studien.

Primära endpoints var vaccinets förmåga att förhindra nedre luftvägsinfektion med minst två, alternativt tre eller fler symtom, orsakade av RSV under den närmast påföljande RSV-säsongen. Symtomen var

halsont, hosta, nästäppa eller -sekretion, heshet, sputumproduktion eller andnöd, vid RSV bekräftad med PCR. Minst två symtom uppträdde hos 11 individer i vaccingruppen och 33 i placebogruppen. Minst tre symtom – som indikation på mer uttalad sjukdom – sågs hos 2 i vaccingruppen och 14 i placebogruppen. Med dessa resultat visade analysen i slutet av den första RSV-säsongen en statistiskt signifikant effekt för Abrysvo för reduktion av RSV-associerad nedre luftvägssjukdom med ≥ 2 symtom (VE 65,1 %) och med ≥ 3 symtom (VE 88,9 %) (60).

Säkerhet

Liknande frekvenser av negativa händelser sågs i båda grupperna i form av akuta systemiska reaktioner, främst trötthet och huvudvärk, vilket sågs hos 27 procent i vaccingruppen och 26 procent i placebogruppen. Feber sågs hos 1 procent i vardera gruppen. Negativa händelser inom en månad efter injektionen, exempelvis infektioner och annat, rapporterades i lika hög utsträckning i båda grupperna (9,0 procent och 8,5 procent och det vanligast rapporterade symtomet var hosta. Akuta lokala reaktioner, främst smärta vid injektionsstället, var vanligare i vaccingruppen (12 procent jämfört med placebogruppen (7 procent). Allvarliga eller livshotande negativa händelser rapporterades för 0,5 procent av dem som fick vaccin och 0,4 procent av dem som erhöll placebo. Inga dödsfall eller negativa händelser som lett till avhopp från studien har rapporterats. Majoriteten av reaktionerna var milda till måttliga och gick över inom tolv dagar. Ingen ökad förekomst av biverkningar sågs hos de äldsta deltagarna (60).

Samtidig vaccination mot influensa

I studier utförda på personer 65 år och äldre visades att Abrysvo kan administreras samtidigt med vaccin mot säsongsinfluensa (97). I den studie som låg till grund för godkännandet uppfyllde immunsvaren kriterierna för non-inferiority hos gruppen som fick vaccin samtidigt och gruppen som fick separata vaccinationer. Detta trots att numeriskt lägre RSV A- och B-neutraliserande titrar och numeriskt lägre influensa A och B hemagglutinationshämmande titrar sågs när Abrysvo och inaktiverat, adjuvanterat vaccin mot säsongsinfluensa administrerades samtidigt, jämfört med när de administrerades separat. Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känd (97).

Arexvy

Arexvy godkändes i EU juni 2023 som det första vaccinet för aktiv immunisering av vuxna över 60 år (98). Arexvy är ett subenhetsvaccin med en stabiliserad trimerisk form av RSV prefusion F-protein (RSVPreF3). Vaccinet är icke-levande och adjuvanterat för ökad immunogenicitet och förstärkt effekt. Adjuvansen utgörs av en liposombaserad specifik

kombination av immunförstärkande växtextrakt kallat AS01E. I likhet med Abrysvo ges Arexvy som en engångsdos.

Effekten av Arexvy utvärderades i en prospektiv, randomiserad dubbelblindad, placebokontrollerad internationell fas 3-multicenterstudie (59). I studien randomiserades deltagarna 1:1 till endera en intramuskulär singeldos av Arexvy eller placebo. Primära endpoints var vaccinets förmåga att förebygga RSV-relaterad akut luftvägsinfektion (minst två luftvägssymtom), RSV-relaterad nedre luftvägsinfektion (minst två symtom med minst ett nedre luftvägssymtom), respektive allvarlig nedre luftvägsinfektion (minst tre nedre luftvägssymtom), hos vuxna personer, 60 år eller äldre, under den första RSV-säsongen efter vaccination. Effekten utvärderades i relation till RSV subtyp, deltagarnas ålder, komorbiditet och graden av skörhet vid studiestart. Reaktogenicitet (övergående symtom kopplade till förväntad immunaktivering), säkerhet och immunogenicitet utvärderades också (59).

Studiepopulationen om totalt 24 966 personer bestod till 48 procent av män varav 12 467 deltagare fick vaccin och 12 499 erhöll placebo. I studiepopulationen var 55 procent 60–69 år, 36 procent var 70–79 år och 8 procent var över 80 år. Ett eller flera tillstånd associerade med ökad risk för svår RSV såsom KOL, astma, annan hjärt-lungsjukdom, hjärtsvikt eller diabetes förelåg hos 39 procent av studiedeltagarna. Andelen som bedömdes ha någon nivå av skörhet var 40 procent (59).

Interimanalysen av studien som rapporterats av Papi och kollegor utvärderade data där medianvärdet för uppföljningstiden var 6.7 månader. Av studiepopulationen fullföljde 90,8 procent 6 månaders uppföljningstid (59).

Vaccineffekten för att förebygga RSV-relaterad nedre luftvägsinfektion var 82,6 procent (96,95 %, KI 57.9–94.1) med sju fall i vaccingruppen och 40 fall i placebogruppern per 1 000 personår. När det gällde allvarlig RSV-relaterad nedre luftvägsinfektion var skyddseffekten 94,1 procent (95 % KI, 62.4–99.9) med ett fall i vaccingruppen och 17 fall i placebogruppern. En skyddseffekt på 71,1 procent (95 % KI, 56.2–82.3) sågs mot den lindrigaste formen av akut luftvägsinfektion orsakad av RS var hos vuxna över 60 år, där 27 i vaccingruppen och 95 i placebogruppern insjuknade.

Vaccineffekten kvarstod under hela uppföljningstiden om i median 6.7 månader motsvarande en hel RSV-säsong. Två tredjedelar av alla nedre luftvägsinfektioner orsakades av RSV subtyp B. Skyddseffekten mot nedre luftvägsinfektion framstod som antytt högre för sybtyp A, men överlappningen av konfidensintervallen mellan subtyperna var stor. Ingen

skillnad i generell skyddseffekt mot RSV-infektion observerades mellan subtyper (59).

Vaccineffekten var högre för patienter som bedömdes som begynnande sköra än för dem som inte var sköra. För gruppen med uttalad skörhet sågs ingen signifikant skillnad då de absoluta talen var för små och endast ett fall i vardera gruppen. När undergrupper med eller utan komorbiditet jämfördes sågs en större skyddseffekt för gruppen med minst en komorbiditet, 94,6 procent jämfört med 72,5 procent för gruppen som saknade komorbiditet. Vaccineffekten för hela gruppen över 70 år var 84,4 procent med högre skyddseffekt hos 70–79-åringar, 93,8 procent (95 % KI 60.2–99,9), jämfört med 81 procent (95 % KI 43.6–95.3) hos 60–69-åringar. Antalet fall RSV-associerad nedre luftvägssjukdom i gruppen över 80 år var för få för analys av skyddseffekt (59, 99). Studier under andra och tredje RSV-säsongen kommer att utföras efter godkännandet. Det saknas för närvarande data för personer med uttalad immunbrist.

Säkerhet

Reaktogenicitet utvärderades på 1 757 deltagare där även biverkningar aktivt övervakades. Reaktogenicitet var högre för vaccingruppen jämfört med placebogruppen som fick koksaltinjektion. Smärta var den vanligaste reaktionen vid injektionsstället (60,9 procent jämfört med 9,3 procent och trötthet var den vanligaste rapporterade systemiska biverkningen (33,6 procent jämfört med 6,1 procent. Andra vanligt förekommande biverkningar var myalgi (28,9 procent vs 8,2 procent) och huvudvärk (27,2 procent vs 12,1 procent). De flesta biverkningarna var av lindrig och kortvarig karaktär med en medianduration på en till två dagar (59).

I den totala studiepopulationen spontanrapporterades biverkningar i högre utsträckning från gruppen som fått vaccin jämfört med placebogruppen, biverkningarna var främst relaterade till reaktogenicitet. Bland de 90,8 procent av studiepopulationen som följdes i minst 6 månader rapporterades allvarliga oönskade händelser i 4,2 procent (vaccin) och 4,0 procent (placebo) av fallen, huvudsakligen i form av infektioner.

Det finns inga data från användning av Arexvy hos gravida kvinnor. Kliniska studier av passiv immunisering via vaccination av gravida har pausats på grund av att ett annat vaccin, med samma RSVPreF3 antigen som Arexvy, då det visade på fler fall av underburenhet i vaccingruppen jämfört med gruppen som fick placebo (100). Orsakerna till skillnader i underburenhet mellan grupperna är fortfarande oklara och utredningar pågår (100, 101).

Samtidig vaccination mot influensa

I studier utförda på personer 60 år och äldre visades att Arexvy kan administreras samtidigt med vaccin mot säsongsinfluensa (102). I den studie som låg till grund för godkännandet uppfylldes non-inferiority-kriterierna för immunsvaret i gruppen som fick samtidig administrering jämfört med gruppen som fick separat administrering. Dock sågs numeriskt lägre RSV-A- och B-neutraliserande titrar och numeriskt lägre influensa A- och B-hemagglutinationshämmande titrar när Arexvy och inaktiverat säsongsinfluensavaccin administrerades samtidigt jämfört med när de administrerades separat. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd. Det finns inga data om samtidig administrering med hög dos eller adjuvanterade vacciner mot säsongsinfluensa.

Referenser

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Hamrin J, Bennet R, Berner J, Rotzén-Östlund M, Eriksson M. Rates and risk factors of severe respiratory syncytial virus infection in 2008-2016 compared with 1986-1998. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):963-9.
3. Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, Prinz A, Hartonen T, Vabalas A, et al. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2023;5(11):e821-e30.
4. Folkhälsomyndigheten. Allvarlig RSV-infektion bland barn och vuxna i Sverige – Riskgrupper och rekommendation om förebyggande insatser 2023/2024 [Internet]. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2023 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/a/allvarlig-rsv-infektion-bland-barn-och-vuxna-i-sverige-riskgrupper-och-rekommendation-om-forebyggande-insatser-2023-2024/>].
5. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79.
6. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):239-47.
7. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, Öhrmalm L, Tolfvenstam T, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax*. 2015;70(9):847-53.
8. Villanueva DH, Arcega V, Rao M. Review of respiratory syncytial virus infection among older adults and transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221091413.
9. Walsh E, Lee N, Sander I, Stolper R, Zakar J, Wyffels V, et al. RSV-associated hospitalization in adults in the USA: A retrospective chart review investigating burden, management strategies, and outcomes. *Health Sci Rep*. 2022;5(3):e556.
10. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):233-45.
11. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66.

12. van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro Surveill.* 2021;26(29).
13. Folkhälsomyndigheten. RS-virus (Respiratory syncytialvirus) – sjukdomsstatistik [Internet]. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/rsv/?rid%5B%5D=115096>.
14. DeVincenzo JP, El Saleeby CM, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis.* 2005;191(11):1861-8.
15. Uusitupa E, Waris M, Heikkinen T. Association of Viral Load With Disease Severity in Outpatient Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;222(2):298-304.
16. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis.* 2011;204(7):996-1002.
17. Zhou L, Xiao Q, Zhao Y, Huang A, Ren L, Liu E. The impact of viral dynamics on the clinical severity of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Med Virol.* 2015;87(8):1276-84.
18. Proesmans M, Rector A, Keyaerts E, Vandendijck Y, Vermeulen F, Sauer K, et al. Risk factors for disease severity and increased medical resource utilization in respiratory syncytial virus (+) hospitalized children: A descriptive study conducted in four Belgian hospitals. *PLoS One.* 2022;17(6):e0268532.
19. Bagga B, Woods CW, Veldman TH, Gilbert A, Mann A, Balaratnam G, et al. Comparing influenza and RSV viral and disease dynamics in experimentally infected adults predicts clinical effectiveness of RSV antivirals. *Antivir Ther.* 2013;18(6):785-91.
20. Richardson L, Brite J, Del Castillo M, Childers T, Sheahan A, Huang YT, et al. Comparison of respiratory virus shedding by conventional and molecular testing methods in patients with haematological malignancy. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(4):380.e1-.e7.
21. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, Campbell H, Reeves RM, Carnahan A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J.* 2021;58(3).
22. Walsh EE, Peterson DR, Kalkanoglu AE, Lee FE, Falsey AR. Viral shedding and immune responses to respiratory syncytial virus infection in older adults. *J Infect Dis.* 2013;207(9):1424-32.
23. Abraha HY, Lanctôt KL, Paes B. Risk of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: reviewing the need for prevention. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9(6):779-99.
24. Nicholson EG, Piedra PA. Premature Infants With Respiratory Syncytial Virus (RSV): The Need for Both Maternal and Pediatric RSV Prevention Strategies. *J Infect Dis.* 2020;222(7):1070-2.
25. Prais D, Kaplan E, Klinger G, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Bar-Yishay E, et al. Short- and Long-term Pulmonary Outcome of

- Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. *Chest*. 2016;149(3):801-8.
26. Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatr Int*. 2020;62(6):677-82.
 27. Ratti C, Greca AD, Bertocelli D, Rubini M, Tchana B. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study : Palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):4.
 28. Chaw PS, Wong SWL, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H. Acute Lower Respiratory Infections Associated With Respiratory Syncytial Virus in Children With Underlying Congenital Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 7):S613-s9.
 29. Paes B, Carbonell-Estrany X. Respiratory syncytial virus prophylaxis for children with chronic lung disease: have we got the criteria right? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(4):211-22.
 30. Chan M, Park JJ, Shi T, Martínón-Torres F, Bont L, Nair H. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2017;7(2):020413.
 31. Mori M, Morio T, Ito S, Morimoto A, Ota S, Mizuta K, et al. Risks and prevention of severe RS virus infection among children with immunodeficiency and Down's syndrome. *J Infect Chemother*. 2014;20(8):455-9.
 32. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther*. 2017;6(3):383-411.
 33. Panitch HB. Viral respiratory infections in children with technology dependence and neuromuscular disorders. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11 Suppl):S222-7.
 34. Paes B, Kim D, Saleem M, Wong S, Mitchell I, Lanctot KL. Respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with congenital airway anomalies compared to standard indications and complex medical disorders. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):377-85.
 35. Colosia AD, Masaquel A, Hall CB, Barrett AM, Mahadevia PJ, Yogev R. Residential crowding and severe respiratory syncytial virus disease among infants and young children: a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:95.
 36. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr*. 2012;12:81.
 37. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years:

- Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020416.
38. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
 39. Folkhälsomyndigheten. RS-virus: Riskgrupper och rekommendationer om förebyggande insatser. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2023 [updated 2023-09-23. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/vaccinationer/rekommendationer-for-vaccination/rs-virus-riskgrupper-och-rekommendationer-om-forebyggande-insatser/>.
 40. World Health Organization. Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease. 2019 [Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease>.
 41. Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):29-36.
 42. Maggi S, Veronese N, Burgio M, Cammarata G, Ciuppa ME, Ciriminna S, et al. Rate of Hospitalizations and Mortality of Respiratory Syncytial Virus Infection Compared to Influenza in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12).
 43. Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1298-310.
 44. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(6):1151-60.
 45. Meijer A, Overduin P, Hommel D, van Rijnsoever-Greven Y, Haenen A, Veldman-Ariesen MJ. Outbreak of respiratory syncytial virus infections in a nursing home and possible sources of introduction: the Netherlands, winter 2012/2013. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(12):2230-1.
 46. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, Swerdlow DL, Jodar L, Falsey AR. Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac300.
 47. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100.
 48. Kujawski SA, Whitaker M, Ritchey MD, Reingold AL, Chai SJ, Anderson EJ, et al. Rates of respiratory syncytial virus (RSV)-associated hospitalization among adults with congestive heart failure-United States, 2015-2017. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264890.
 49. Wyffels V, Kariburyo F, Gavart S, Fleischhackl R, Yuce H. A Real-World Analysis of Patient Characteristics and Predictors of Hospitalization Among US Medicare Beneficiaries with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv Ther*. 2020;37(3):1203-17.

50. Ramos AS, Galea I, Varatharaj A. Systemic infection drives urgent care needs and outcome in adults with long-term neurological conditions. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100538.
51. Thomas S, Ouhtit A, Al Khatib HA, Eid AH, Mathew S, Nasrallah GK, et al. Burden and disease pathogenesis of influenza and other respiratory viruses in diabetic patients. *J Infect Public Health*. 2022;15(4):412-24.
52. Waghmare A, Campbell AP, Xie H, Seo S, Kuypers J, Leisenring W, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1731-41.
53. Childs A, Zullo AR, Joyce NR, McConeghy KW, van Aalst R, Moyo P, et al. The burden of respiratory infections among older adults in long-term care: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):210.
54. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 5(Suppl 5):S344-51.
55. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1872-80.
56. Sheshadri A, Chemaly RF, Alousi AM, Shah PK, Rondon G, Bashoura L, et al. Pulmonary Impairment after Respiratory Viral Infections Is Associated with High Mortality in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):800-9.
57. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis*. 2014;209(8):1195-204.
58. 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.
59. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
60. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-77.
61. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119865798.
62. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):e2-e21.

63. Abbasi J. RSV Vaccines, Finally Within Reach, Could Prevent Tens of Thousands of Yearly Deaths. *Jama*. 2022;327(3):204-6.
64. Carbonell-Estrany X. Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S55-7; discussion S7.
65. Jorgensen SCJ. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(5):1143-9.
66. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(2):181-7.
67. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-25.
68. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-4.
69. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-46.
70. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-9.
71. FDA Approves New Drug to Prevent RSV in Babies and Toddlers [press release]. Silver Spring, Maryland, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2023-07-17.
72. Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr*. 2004;93(11):1470-3.
73. Läkemedelsverket. Handläggning av RSV-infektioner. Information från Läkemedelsverket. 2000;11(6):7-12.
74. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(34):920-5.
75. Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Couce Pico ML. Recommendations of the Spanish Society of Neonatology for the prevention of severe respiratory syncytial virus infections with nirsevimab, for the 2023-2024 season. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;99(4):264-5.
76. Haute Autorité de Santé. BEYFORTUS (nirsévimab) - Virus respiratoire syncytial. Paris, France: Haute Autorité de Santé,; 2023 [
77. The European Scientific Working group on Influenza and other Respiratory Viruses (ESWI). Evaluation of the effectiveness and

- impact of Nirsevimab in Galicia [Internet]. 2024 [2024-01-28]. Available from: <https://www.nirsegal.es/en>.
78. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2425-35.
 79. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens*. 2023;12(10).
 80. Moderna Announces Global Regulatory Submissions For Its Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine, mRNA-1345 [press release]. Cambridge, Massachusetts, USA, 2023-07-05.
 81. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2233-44.
 82. Eichinger KM, Kosanovich JL, Lipp M, Empey KM, Petrovsky N. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021;9:2515135520981516.
 83. Esposito S, Scarselli E, Lelii M, Scala A, Vitelli A, Capone S, et al. Antibody response to respiratory syncytial virus infection in children <18 months old. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1700-6.
 84. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1991;163(4):693-8.
 85. Kim D, Niewiesk S. Synergistic induction of interferon α through TLR-3 and TLR-9 agonists identifies CD21 as interferon α receptor for the B cell response. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003233.
 86. Sun Y, López CB. The innate immune response to RSV: Advances in our understanding of critical viral and host factors. *Vaccine*. 2017;35(3):481-8.
 87. Gerretsen HE, Sande CJ. Development of respiratory syncytial virus (RSV) vaccines for infants. *J Infect*. 2017;74 Suppl 1(Suppl 1):S143-s6.
 88. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):449-63.
 89. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422-34.
 90. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(1):36-46.
 91. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):426-39.
 92. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial

- Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1615-26.
93. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-64.
 94. Fleming-Dutra KE. Evidence to Recommendations Framework updates: Pfizer maternal RSVpreF vaccine. Presentation to Advisory Committee on Immunization Practices. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC;2023 [updated 2023-09-23. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/06-Mat-Peds-Fleming-Dutra-508.pdf>
 95. FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants [press release]. Silver Spring, Maryland, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2023-08-21.
 96. European Medicines Agency. Abrysvo [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [updated 2023-07-20. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 97. Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered with Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2023.
 98. European Medicines Agency. Arexvy [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [updated 2024-02-24. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>.
 99. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis.* 2024.
 100. GSK provides update on phase III RSV maternal vaccine candidate programme [press release]. Brentford, Middlesex, UK: GlaxoSmithKline, 2022-02-18.
 101. Boytchev H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *Bmj.* 2023;381:1021.
 102. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO, et al. Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2024.

Behandling av RSV-infektion

Författare: Frida Blomgren, Joachim Luthander, Lisa Swartling, Anna Nordlander, Johan Westin, Samuel Arthur Rhedin

Sammanfattning

Evidensbaserad effektiv farmakologisk behandling vid RSV-infektioner saknas, vilket bekräftas i ett antal Cochrane-översikter. RSV-infektion hos de minsta barnen har ett naturförlopp som inte är möjligt att påverka på ett effektivt sätt. Behandlingen har förskjutits mot att i högre grad uteslutande rekommendera understödjande behandling, så kallad *minimal handling*, vid RSV-bronkiolit hos barn.

Avsaknaden av farmakologisk behandling gör att understödjande behandling är kliniskt betydelsefull. Understödjande behandling omfattar mobilisering och avlägsnande av slem, sondmatning för att undvika dehydrering och näringsbrist, tillförsel av extra syrgas och andningsunderstöd vid tecken på respiratorisk svikt.

Det finns åtgärder som ofta används i vården utifrån beprövad erfarenhet men med begränsad evidens. Adrenalininhalationer och behandling med högflödesgrimma har i vissa studier visats ha kortvarig symtomlindrande effekt men har ej påverkan på sjukdomsförlopp eller vårdtid. Vad gäller inhalationsbehandling med hypertont koksalt är resultaten i studier motstridiga. Behandling med bronkodilatorer, kortison och fysioterapi har inte visat på effekt vid behandling av RSV-bronkiolit. Behandling med antivirala läkemedel eller rutinmässigt användande av antibiotika har inte visat effekt.

Vuxna patienter med RSV-infektion som kräver sjukhusvård har ofta andra kroniska sjukdomar. Behandling av grundsjukdomen eller reglering av eventuell immunsupprimerande terapi är en mycket viktig del av omhändertagandet. Hypoxi och andningsinsufficiens kan behöva behandlas med syrgas och eventuellt annan andningsunderstödjande behandling. Behandling av immunsupprimerade barn och vuxna med peroralt ribavirin kan bli aktuellt i utvalda fall, efter licensförskrivning. Vetenskapligt stöd för behandling med ribavirin till andra grupper än allogent stamcellstransplanterade saknas dock.

Inledning

Respiratoriskt syncytievirus (RSV) är ett enkelsträngat RNA-virus som orsakar luftvägsinfektioner och kan ge svår sjukdom hos främst barn under

ett års ålder. Viruset kan mer sällan ge upphov till svår sjukdom även hos äldre barn och vuxna, huvudsakligen personer med underliggande sjukdomar och hög ålder (1).

RSV beskrevs första gången 1956 men det kliniska tillståndet bronkiolit, som viruset ger upphov till hos spädbarn, var redan känt sedan lång tid tillbaka. RSV förekommer som två typer, A och B, vidare uppdelade i 13 A- och 20 B-genotyper som cirkulerar som årliga säsongsbundna epidemier.

RSV hos barn

RSV är en vanlig orsak till luftvägsinfektioner med varierande symtomgrad från mild till svår sjukdom. Spädbarn löper risk för allvarlig sjukdom och risken är högre hos barn under sex månader. De flesta barn blir infekterade före två års ålder men immunitet efter genomgången infektion är kortvarig och virusets goda förmåga att mutera tillåter återsmitta senare i livet (2).

Globalt är RSV den ledande orsaken till sjukhusvård för små barn (3-5).

RSV-infektioner ger i regel upphov till symtom såsom feber, nästäppa och hosta. I svårare fall kan viruset även orsaka bronkiolit och pneumoni. De flesta barn som drabbas av RSV tillfrisknar helt inom en till två veckor. RSV kan leda till behov av sjukhusvård, speciellt vid underliggande sjukdomar och prematuritet. Fullgångna barn 0–2 månader utan underliggande sjukdomar utgör dock den största gruppen som behöver sjukhusvård. Svenska studier har visat att 3 procent av barnen 0–2 månader sjukhusvårdas för RSV och att > 85 procent av de sjukhusvårdade har äldre syskon i förskoleålder (2, 6).

RSV hos vuxna

Under de senaste åren har RSV uppmärksammats som orsak till allvarlig RSV-infektion även hos vuxna, framför allt hos äldre och hos individer med kroniska sjukdomar. Detta beror troligtvis på att tillståndet tidigare varit underdiagnostiserat hos äldre, antingen för att man inte misstänkt just detta agens som orsak eller att man saknat tillgång till rätt typ av diagnostik.

RSV, liksom andra respiratoriska virus, påvisas säkrast med realtids-PCR (rtPCR)-baserade metoder. Numera ingår RSV tillsammans med andra agens ofta i paneler för syndromtestning av patienter med misstänkt luftvägsinfektion. Under covid-19-pandemin har sådana tester använts i ökad omfattning för att i första hand bekräfta eller utesluta covid-19. I samband med detta har ett stort antal RSV-infektioner hos äldre och vuxna med kroniska sjukdomar eller nedsatt immunförsvar uppmärksammats. Sjukdomsbördan i samhället för RSV-infektion hos äldre har visat sig vara

jämförbar med influensa avseende sjuklighet och dödlighet, även om ytterligare forskning behövs för att säkerställa dess betydelse (7).

För korrekt diagnostik av RSV-infektion hos vuxna behövs tillgång till och användning av adekvat rtPCR-baserad diagnostik, och för att kunna bedöma när den årliga RSV-säsongen inträder behövs övervakning baserad på regelmässig användning av sådan diagnostik.

RSV hos immunsupprimerade barn och vuxna

Bland immunsupprimerade patienter har de som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HCT) störst risk för svår RSV-infektion. Tidigare rapporter visade på hög risk för svår pneumoni och död vid RSV-infektioner hos dessa patienter (8). Under senare år har det dock rapporterats en lägre frekvens av allvarlig RSV-infektion efter HCT. Orsaken till detta är inte klarlagd. Förbättrad diagnostik, förändrad förbehandling inför HCT (konditionering) och minskad förekomst av graft-kontra-värd reaktion (GVHD) har diskuterats som möjliga orsaker (8). I flera studier har lågt antal lymfocyter $< 0,2 \times 10^9/L$ och neutropeni $< 0,5 \times 10^9/L$ identifierats som de viktigaste riskfaktorerna (9-11). Andra immunsupprimerade patientgrupper verkar ha lägre risk för svåra infektioner. För patienter med hematologisk malignitet har det, liksom för HCT-patienter, rapporterats en minskad förekomst av allvarlig infektion under senare år (8). Även bland organtransplanterade har mortaliteten i RSV-infektioner varit låg (12).

Behandling av RSV-infektion hos barn

Effektiv antiviral behandling av RSV-infektion saknas. Behandlingen är därför huvudsakligen understödande och symtomlindrande (13). Huvudmålet för den understödande behandlingen är att upprätthålla energiintag, vätskebalans och en syrgasmättnad på $> 90\%$. Förutom syrgas och vätsketerapi kan behandling med höglödesgrimma ibland behövas och i mycket svåra fall kan mekanisk ventilation bli nödvändig (14-17).

Behandling baserad på evidens försvåras av att definitionen av bronkiolit delvis skiljer sig åt internationellt. Skillnader i tillgång till, liksom indikation för, intensivvård bidrar då intensivvårdsbehandling ofta används när allvarlighetsgraden värderas.

Trots olikheter i falldefinition och utfallsmått bedömer vi sammantaget att visst stöd i evidens, beskriven mer i detalj nedan, finns för näsrengöring, syrgastillförsel, enteral matning samt behandling med höglödesgrimma och CPAP i svårare fall. ”*Minimal handling*”, i betydelsen vårdåtgärder

anpassade till ett för barnet naturligt mat- och vilomönster, kan förkorta vårdtiden (17-20).

Inhalationer med nebuliserat fysiologiskt koksalt har en stark tradition i klinisk praxis men vilar på svag evidens och anges inte som behandlingsalternativ i flera internationella behandlingsriktlinjer. Då biverkningsprofilen är mild, sannolikt mildare än för hypertont koksalt, kan behandlingen övervägas utifrån ett omvårdnadsperspektiv för att främja fria luftvägar och underlätta näsrengöring.

Sammantaget har RSV-infektion hos de minsta barnen ett naturalförlopp som inte är möjligt att påverka på ett effektivt sätt.

Det finns stöd för att antibiotika, inhalationer med adrenalin, beta-2-stimulerare, hypertont koksalt och steroider inte rutinmässigt bör ingå i vård av barn med RSV-infektion (21-23).

Indikation för vård på sjukhus

RSV är den vanligaste orsaken till luftvägsinfektioner hos barn (1, 24). Under första levnadsåret smittas 50–60 procent och vid två års ålder beräknas närmare 100 procent ha varit infekterade (25). Av alla barn under två år beräknas 1–5 procent behöva sjukhusvård på grund av RSV-infektion (26). Behov av intensivvård på grund av apnéer och andningsinsufficiens har tidigare skattats till cirka 10 procent av barnen. I en nyligen publicerad studie från norra Stockholm var 8,2 procent i behov av intensivvård (27).

Sjukhusvård för behandling är indicerad vid:

- apnéer
- hypoxi med kvarstående syrgassaturation < 92 %
- otillräckligt födointag
- allvarlig andningspåverkan med uttalade indragningar, takypné, eller gruntning.

Underliggande riskfaktorer för allvarlig RSV-infektion är viktiga att beakta vid bedömning och ställningstagande till sjukhusvård. I en studie från norra Stockholm hade 9,4 procent av sjukhusvårdade barn underliggande riskfaktorer (27). Utöver riskfaktorer som är kopplade till barnet, såsom låg ålder och grundsjukdom, finns också faktorer i omgivningen, exempelvis syskon i förskoleålder. Risken att insjukna i svår RSV-infektion är störst för barn yngre än 2 månader i början av säsongen, då även moderns antikroppar mot RSV är som lägst (26, 28). Vad gäller prematuritet är risken större för lägre gestationsålder men numerärt är sjukhusvård vanligare för måttligt underburna, födda vecka 32–35 (2).

En kombination av riskfaktorer leder till svårare förlopp med längre vårdtid och högre behov av intensivvård. Även om risken är större för barn med komorbiditeter klarar majoriteten sin RSV-infektion utan sjukhusvård.

Minimal handling

Eftersom barn med RSV-bronkiolit ofta uppvisar en symtombild liknande den vid infektionsutlöst astma är användandet av en rad olika astmamediciner vid tillståndet utbrett. Emellertid har majoriteten av farmakologiska behandlingar som utvärderats i studier inte kunnat visa på förbättring av några kliniskt relevanta utfall. Därför har forskningsfältet samt rekommendationer från internationella riktlinjer världen över det senaste decenniet förskjutits mot att i högre grad uteslutande rekommendera understödande behandling, så kallad minimal handling, vid RSV-bronkiolit (18, 19). I detta ingår bland annat att säkerställa en adekvat nutrition, syremättnad, smärtlindring samt fria luftvägar.

Syrgas

Alltsedan RSV först beskrevs har tillförsel av extra syrgas framhållits som en viktig del av behandlingen (29). Problemet är att det är svårt att definiera när detta är nödvändigt. Enbart saturationsgränsen bör inte styra behandlingen. Symtom som takypné, takykardi och utmattning kan visa på behov av syrgasbehandling, trots saturation inom accepterade gränser. Syrgasbehandling är vanligtvis den initiala åtgärden vid sjukhusvård av barn med RSV (30). Rekommendationen från NICE anger att gränsen för tillförsel av syrgas för barn över 6 veckors ålder är 90 procent, och för spädbarn under 6 veckor och äldre barn med underliggande sjukdom 92 procent (18). (En syrgassaturation över 90 procent anses tillräcklig hos stabila barn då Hb-O₂ dissociationskurvan är närmast horisontell över 90 procent.)

Högflödesgrimma

Behandling med högflödesgrimma (HFG) är ett icke-invasivt andningsstöd där uppvärmd befuktad luft med tillblandad syrgas i lämplig mängd tillförs, vilket blivit alltmer populärt de senaste åren. Behandlingen har visat sig vara säker och kan sättas in även på vanliga vårdavdelningar där tillräcklig kunskap om hjälpmedlet finns bland omvårdnadspersonal (17, 31). Det finns en bred klinisk erfarenhet av att vissa barn uppvisar symtomlindring av HFG i form av minskat andningsarbete och stress. Det saknas emellertid ett entydigt vetenskapligt stöd för att behandlingen på gruppnivå förbättrar utfallet hos barn och vissa studier har pekat på att vårdtiden riskerar att förlängas (32).

En australiensisk randomiserad kontrollerad multicenterstudie på 1 472 barn under 1 år med syrgaskrävande bronkiolit jämförde HFG med standardbehandling med syrgas (17). De fann att behandling med HFG minskade risken för eskalering av terapi, men studien har kritiserats för att eskaleringen i gruppen som erhöll standardbehandling framför allt bestod i byte till HFG. Man kunde i studien heller inte visa att HFG minskade risken för intensivvård eller förkortade vårdtiden eller tiden med syrgas. Tvärtom fanns en tendens till ökad förekomst av IVA-vård i HFG-gruppen (87 barn jämfört med 65 barn som erhållit standardbehandling, $p = 0.08$) och intubering (åtta respektive fyra barn för dem som erhållit HFG respektive standardbehandling).

Med tanke på avsaknaden av ett entydigt vetenskapligt stöd för att behandling med HFG på gruppnivå leder till förbättrade kliniskt relevanta utfall, kan behandling med HFG inte rekommenderas universellt. Den bör förbehållas barn som uppvisar tecken på andningssvikt såsom stigande pCO_2 , ökande syrgasbehov, apnéer eller ett mycket uttalat andningsarbete trots standardbehandling med syrgas, koksaltinhalationer och adekvat smärtlindring. Man bör också ha i åtanke att insättande av behandlingen riskerar att förlänga vårdtiden i onödan, varför behandlingen kontinuerligt bör utvärderas och tidiga uttrappningsförsök genomföras (32-35).

CPAP

Behandling med *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) har setts ge effekt på andningsarbetet hos små barn med RSV, men ses inte påverka exempelvis längd på sjukhusvistelse (14, 36). Behandlingsstrategin kommer med risker som inkluderar pneumothorax hos små barn, men dessa risker har setts som mycket små (14).

Nässugning

Sugning av näshålan är den vanligaste åtgärden för att understödja barnets basala behov, såsom matintag och sömn. Då små barn i hög grad andas genom näsan så upplevs stödjande behandling med sugning av näsan minska stressen och främja matintag (18).

Användandet av frekvent nässugning med kraftfullare apparatur jämfört med minimal nässugning med mindre avancerad apparatur visade ingen skillnad på sjukdomsförloppet. Dock märktes en skillnad i föräldrarnas tillfredsställelse i vårdförloppet till fördel för den avancerade apparaturen (37, 38).

Andningsgymnastik/fysioterapi

Det finns ytterst lite vetenskapligt stöd för behandling i form av andningsgymnastik. I en studie på två sjukhus i Sverige var andningsgymnastik med fysioterapeut och frekvent ändring av kroppsställning lika effektivt som standardvård i en kontrollgrupp, vilket ger stöd för principen *minimal handling* (18, 39). Den fysioterapi som än så länge verkar ha bäst effekt är de mer stillsamma teknikerna. Forcerande metoder kan leda till oönskade effekter (40).

Nutrition

Behovet av nutrition är vitalt för alla patienter, och spädbarn med RSV kan ha svårt att upprätthålla fullgott vätske- och nutrientsintag beroende på ökat andningsarbete, ökad slemproduktion och nästäppa (16, 41). Hos spädbarn med andningsunderstöd i form av HFG har enteralt tillförd mat inte visat på ökad risk för aspiration, förlängd sjukhusvistelse eller ökat behov av mer avancerat andningsunderstöd. Det är påvisat att små barn som får sina nutrientsmål uppfyllda blir kliniskt förbättrade jämfört med barn som inte får det (15, 31).

Smärtbedömning/smärtlindring

Paracetamol kan användas för behandling av smärta. Den antipyretiska effekten kan också användas då feber ger ökad andningsfrekvens. Det finns klinisk erfarenhet av positiva effekter såsom mindre irritabilitet och bättre sömn och näringsintag.

Det finns viss klinisk erfarenhet av att ge klonidin vid smärta i särskilda fall när annan smärtlindring har otillräckligt effekt. Klonidin uppfattas kliniskt ge god effekt hos irriterbara barn men bör användas med eftertanke då denna substans kan leda till ökad slöhet och andningsdepression.

Inhalationsbehandling

Fysiologiskt koksalt

Inhalation med nebuliserat fysiologiskt koksalt (NaCl 0,9 %) kan användas för att lösgöra slem och underlätta andningsbesvär. Trots att inhalation med fysiologiskt koksalt är väl utbrett saknas studier som visar på effekt för kliniskt relevanta utfall (42, 43). Administreringsätt (typ av nebulisator), inhalationens längd och intervall mellan inhalationer diskuteras ofta.

Få studier har utvärderat inhalationer av fysiologiskt koksalt vid behandling av barn med RSV-bronkiolit. Dock används fysiologiskt koksalt ofta som placebo i behandlingsstudier med andra inhalationsstrategier.

I en systematisk översiktsartikel och metaanalys där 29 studier med totalt 1 583 patienter inkluderades påvisades en signifikant förbättring av andningsarbetet efter inhalation av fysiologiskt koksalt i jämförelse med peroral placebo (44). I en av få studier där koksaltinhalationer jämförts med allmän omvårdnad fann man en viss minskning av *respiratory distress score* och ökning av syremättnad fyra timmar efter inhalation hos barn med akut bronkiolit (45).

I en norsk studie noterades färre antal inhalationer (12,0 vs. 17,0, $P < 0,001$), kortare vårdtid, 47,6 timmar (95 % KI, 30,6–64,6) vs. 61,3 timmar (95 % KI, 45,4–77,2; $P = 0,01$), lägre användning av extra syrgas (38,3 % vs. 48,7 %, $P = 0,04$) och mindre användning av andningsunderstöd (4,0 % vs. 10,8 %, $P = 0,01$) hos barn som inhalerats vid behov jämfört med barn som inhalerats på fasta tider. Beslut för ”vid behov”-inhalering bedömdes av läkare och/eller sjuksköterskor utifrån en klinisk bedömning av syremättnad, andningsfrekvens och en klinisk bedömningsskala, en subjektiv bedömning av vakenhet och matintag och utvärdering av effekten av inhalation. Vid ”vid behov”-inhalationer togs även hänsyn till övriga omvårdnadsrutiner i syfte att undvika att störa vilande/sovande barn med goda kliniska parametrar (46).

Rekommendation om inhalation med fysiologiskt koksalt ingår inte i de flesta internationella behandlingsrekommendationer.

Sammantaget är det utifrån evidens inte möjligt att universellt rekommendera inhalationer med fysiologiskt koksalt till barn med RSV-infektioner. Med tanke på den milda biverkningsprofilen kan behandlingen ändå övervägas utifrån ett omvårdnadsperspektiv för att främja fria luftvägar och underlätta näsrengöring.

Hypertont koksalt

Inhalation av treprocentig hypertont koksaltlösning är ett behandlingsalternativ som i vissa studier har gett gott resultat (47) och i andra visat att inhalation med fysiologiskt koksalt ger minst lika bra resultat som hypertont koksaltlösning (48). Behandling med hypertont koksalt har även setts öka tiden med behov av sjukhusvård (49).

Sedan föregående behandlingsrekommendation 2015 har ytterligare två Cochrane-översikter av behandling av bronkiolit med hypertont koksalt publicerats, 2017 och 2023. I den senaste, från 2023 (50), bedömer författarna att det finns ett begränsat stöd för att hypertont koksalt bidrar till en modest minskning av vårdtiden och en viss minskning av andningsarbete. Man fann även ett begränsat stöd för att hypertont koksalt givet på akutmottagning minskade sjukhusinläggning.

I analysen inkluderades 34 studier varav 6 nya sedan föregående Cochrane-översikt 2017. Analysen omfattade totalt 5 205 barn varav 2 727 erhållit behandling med hypertont koksalt. I 21 studier med 2 479 sjukhusvårdade barn som erhållit hypertont koksalt noterades 0,4 (95 % KI, -0,69–0,11) dagar kortare vårdtid jämfört med patienter som erhållit fysiologiskt koksalt. I åtta studier med 1 760 barn som sökt akutmottagningen och erhållit hypertont koksalt minskade risken för sjukhusinläggning med 13 % (RR 0,87 95 % KI 0,78–0,97) jämfört med barn som inhalerat fysiologiskt koksalt (50). Dock förekom motstridiga resultat i de ingående studierna. I en av de ingående studierna jämfördes inläggningsfrekvens och förekomst av biverkningar bland 777 barn i åldern 6 veckor till 12 månader med förstagångs-obstruktivitet. Ingen skillnad kunde noteras mellan barn som inhalerat hypertont koksalt jämfört med de som inhalerat fysiologiskt koksalt, men en ökad förekomst av milda biverkningar noterades bland de som inhalerat hypertont koksalt (22).

Hypertont koksalt kombineras i de flesta studier med salbutamol eller adrenalin. Bland sjukhusvårdade har inhalationer givits var 4–6 timme.

Sammantaget bedöms evidensen för rutinmässig användning av hypertont koksalt är svag.

Adrenalin

Inhalationer av det alfa-2-stimulerande läkemedlet adrenalin bidrar till att minska slemhinneödem. Effekten vid bronkiolit har utvärderats i en Cochrane-översikt från 2011 (23). Adrenalin bedöms ha viss kortvarig effekt på andningsarbete och syrgasmättnad, men har inte påvisat förkortad vårdtid eller minskad mortalitet. Bristen på effekt stöds av en norsk studie där man inte fann någon skillnad mellan adrenalin- respektive koksaltinhalationer (46). Adrenalin rekommenderas sällan i internationella behandlingsrekommendationer, annat än vid tillstånd med akut hotad luftväg.

Bronkodilantia

Bronkdilaterande behandling såsom beta-2-stimulerare saknar effekt vid behandling av bronkiolit (51). För barn äldre än 6 år övergår den kliniska bilden gradvis från bronkiolit till obstruktiv bronkit. För barn med obstruktiv bronkit finns stöd för behandling med kortverkande beta-2-stimulerare (52).

Kortikosteroider

Kortikosteroider ges ibland som behandling av RSV-bronkiolit utan att belägg finns för deras effektivitet (20). RSV kan emellertid, liksom andra luftvägsvirus, förvärra besvären hos äldre barn med infektionsutlöst astma och då kan behandling med kortikosteroider bli aktuell.

Antiviral behandling

Ribavirin är ett äldre antiviralt läkemedel med brett spektrum mot flera olika typer av virus. Ribavirin är en guanosinanalogue som påverkar viruspolymeraset och destabiliserar virusgenomet men har också andra föreslagna verkningsmekanismer.

Ribavirin har god effekt mot RSV *in vitro* och har tidigare använts både i aerosoliserad och peroral form för behandling av RSV hos såväl barn som vuxna, trots att det vetenskapliga underlaget för klinisk effekt har varit svagt. Det saknas dock stöd för att ge behandling med ribavirin utom till vissa immunosupprimerade patienter (53, 54). Ribavirin är avregistrerat i Sverige men kan erhållas på licens och genom rekvisition från tillverkare.

Antibiotika

Det finns vetenskapligt stöd för att antibiotika inte bör ges rutinmässigt som behandling vid RSV (21, 55-57). Vid utebliven förbättring eller tecken på sekundär bakteriell infektion såsom sent tillstötande feber bör antibiotika med täckning för pneumokocker och *Haemophilus influenzae* (såsom bencyclillin eller amoxicillin) övervägas.

Annan behandling

Antikolinergika har inte setts ge nämnvärd effekt. I en jämförande studie med salbutamol och ipratropium hade endast salbutamol effekt på bronkiolit hos små barn (58).

Leukotrienhämmare har i äldre studier visats ha viss effekt vid samsjuklighet med RSV och *Mycoplasma pneumoniae* (59).

Deoxyribonukleas har inte setts ge någon effekt, inte ens vid svår sjukdom i samband med behov av mekanisk ventilation (60).

Magnesiumsulfat har inte setts ge effekt vid bronkiolit vid RSV (61).

Heliox-behandling har kunnat ses ge en liten effekt på behandlingstid när den administrerats till svårt sjuka barn liggande i CPAP, om den administrerades under den första timman av CPAP-behandlingen (62).

Immunoglobuliner som behandling vid RSV har inte visat någon effekt på mortalitet eller övriga relevanta kliniska utfallsmått (63).

Behandling av RSV-infektion hos vuxna

Behandling av grundsjukdom

Vuxna patienter med RSV-infektion som kräver sjukhusvård har ofta andra kroniska sjukdomar, exempelvis kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller hjärtsvikt, alternativt immunsuppression till följd av sjukdom eller behandling, som bidrar till behovet av sluten vård (64). Behandling av grundsjukdomen eller reglering av eventuell immunsupprimerande terapi är en mycket viktig del av omhändertagandet.

Kortikosteroider

Kortikosteroider har ingen plats i behandling av RSV-infektion men kan vara nödvändigt som del i behandling av grundsjukdom, exempelvis vid akut exacerbation av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller astma (52).

Antibiotika

Antibiotika har ingen effekt mot RSV-infektionen som sådan men bakteriella komplikationer, exempelvis pneumoni, är vanliga hos äldre och vuxna med RSV-infektion och samtidig kronisk sjukdom och/eller immunsuppression. Sådana bakteriella komplikationer måste därför antingen uteslutas, eller bekräftas och behandlas, hos vuxna patienter med RSV-infektioner med ett allvarligt och/eller långdraget förlopp.

Stödande och symtomlindrande behandling

Hypoxi och andningsinsufficiens kan även hos vuxna med RSV-infektion behöva behandlas med syrgas och eventuellt annan andningsunderstödjande behandling, exempelvis högflödesbehandling eller andra typer av mekanisk ventilation. IVA-vård kan bli aktuell om situationen kräver intensiv övervakning eller stödande terapi som inte kan erbjudas på annan enhet.

Antiviral behandling av RSV hos immunsupprimerade barn och vuxna

I äldre studier har ribavirin givet systemiskt eller som inhalation visat på minskad risk för progress till nedre luftvägsinfektion och död vid RSV-infektion hos HCT-patienter (9, 11). I en nyligen publicerad meta-analys bland barn och vuxna med och utan immunsuppression bestående av totalt 788 patienter med bekräftad RSV-infektion från tio observationsstudier och en randomiserad studie, observerades ingen skillnad i gruppen som helhet avseende överlevnad. Dock fann man i subgruppsanalys, som inkluderade både patienter med hematologisk malignitet och HCT-patienter, minskad

mortalitet hos ribavirin-behandlade patienter. För lungtransplanterade patienter fann man ingen skillnad (54). Det saknas dock kontrollerade studier och det vetenskapliga underlaget är svagt.

Behandling med ribavirin peroralt kan övervägas i utvalda fall av RSV-infektion tidigt efter HCT, om risken för svår infektion bedöms vara särskilt hög. Shah et al. har tagit fram ett scoring-index för bedömning av risken för HCT-patienter att utveckla svår infektion och mortalitet relaterat till RSV, där lymfopeni $< 0,2 \times 10^9/L$ och neutropeni $< 0,5 \times 10^9/L$ är de starkaste riskfaktorerna (65). Ribavirin är inte längre godkänt i Sverige men kan rekvireras via licensförskrivning. Den dosering som vanligen använts är 15–20 mg/kg/dag uppdelat på tre doser. Dosen ska reduceras vid njursvikt. Evidens för behandling med immunglobulin respektive monoklonala antikroppar (palivizumab eller nirsevimab) vid RSV-infektion saknas.

Erfarenheten av, och vetenskapligt stöd för, behandling med ribavirin hos andra immunsupprimerade grupper än allogent stamcellstransplanterade är mycket begränsad och rekommenderas därför inte.

Referenser

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.
2. Hamrin J, Bennet R, Berner J, Rotzén-Östlund M, Eriksson M. Rates and risk factors of severe respiratory syncytial virus infection in 2008-2016 compared with 1986-1998. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):963-9.
3. Piccirilli G, Rocca A, Borgatti EC, Gabrielli L, Zama D, Pierantoni L, et al. Respiratory Syncytial Virus-Load Kinetics and Clinical Course of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants: Interim Results and Review of the Literature. *Pathogens*. 2023;12(5).
4. Vila J, Lera E, Peremiquel-Trillas P, Martínez L, Barceló I, Andrés C, et al. Management of Hospitalized Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in the Pediatric Ward in Spain: Assessing the Impact of a New Clinical Practice Protocol. *Paediatr Drugs*. 2022;24(1):63-71.
5. Carlone G, Graziano G, Trotta D, Cafagno C, Aricò MO, Campodipietro G, et al. Bronchiolitis 2021-2022 epidemic: multicentric analysis of the characteristics and treatment approach in 214 children from different areas in Italy. *Eur J Pediatr*. 2023;182(4):1921-7.
6. Hamrin J. Viral respiratory tract infections in children. Stockholm: Karolinska Institutet; 2021.
7. Maggi S, Veronese N, Burgio M, Cammarata G, Ciuppa ME, Ciriminna S, et al. Rate of Hospitalizations and Mortality of Respiratory Syncytial Virus Infection Compared to Influenza in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(12).
8. Khawaja F, Chemaly RF. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2019;104(7):1322-31.
9. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1872-80.
10. Kim YJ, Guthrie KA, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. *J Infect Dis*. 2014;209(8):1195-204.
11. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(10):2755-63.
12. de Zwart A, Riezebos-Brilman A, Lunter G, Vonk J, Glanville AR, Gottlieb J, et al. Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Parainfluenza Virus Infections in Lung Transplant Recipients: A Systematic Review of Outcomes and Treatment Strategies. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2252-60.

13. Petrarca L, Jacinto T, Nenna R. The treatment of acute bronchiolitis: past, present and future. *Breathe (Sheff)*. 2017;13(1):e24-e6.
14. Jat KR, Dsouza JM, Mathew JL. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):Cd010473.
15. Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023;108(1):52-7.
16. Cahill AA, Cohen J. Improving Evidence Based Bronchiolitis Care. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2018;19(1):33-9.
17. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121-31.
18. NICE. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. London, UK.: NICE 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/resources/bronchiolitis-in-children-diagnosis-and-management-pdf-51048523717>].
19. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadamski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e502.
20. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):Cd004878.
21. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):Cd005189.
22. Angoulvant F, Bellêtre X, Milcent K, Teglas JP, Claudet I, Le Guen CG, et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):e171333.
23. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):Cd003123.
24. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis*. 2014;14:544.
25. Hall CB, Simões EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:39-57.
26. Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, Prinz A, Hartonen T, Vabalas A, et al. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2023;5(11):e821-e30.
27. Bennet R, Rinder MR, George E, Hertting O, Luthander J, Åkefeldt SO, et al. Pre-admission virus detection during the COVID-19

- pandemic in children with and without symptoms of infection. *Acta Paediatr.* 2024.
28. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 2009;154(2):296-8.
 29. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis *J Pediatr.* 1963;63:1205-7.
 30. Soni A, Kabra SK, Lodha R. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Indian J Pediatr.* 2023;90(12):1245-53.
 31. Sarkis R, Liu W, DeTallo C, Baloglu O, Latifi SQ, Agarwal HS. Association of enteral feeds in critically ill bronchiolitis patients supported by high-flow nasal cannula with adverse events and outcomes. *Eur J Pediatr.* 2023;182(9):4015-25.
 32. Rogerson CM, Heneghan JA, Kohne JG, Goodman DM, Slain KN, Cecil CA, et al. Machine learning models to predict and benchmark PICU length of stay with application to children with critical bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(6):1777-83.
 33. Fainardi V, Abelli L, Muscarà M, Pisi G, Principi N, Esposito S. Update on the Role of High-Flow Nasal Cannula in Infants with Bronchiolitis. *Children (Basel).* 2021;8(2).
 34. Durán Ochoa N, Nudelman T, Hoyos H, Bastidas A, Ritter C, Fernandez-Sarmiento J. Description of the Clinical Course and Severity Score Progression in Critically Ill Children with Acute Bronchiolitis on High-Flow Nasal Cannula Support. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research.* 2022;30:340-6.
 35. Moreno MG, Sánchez VB, Rivas TG, González NH, Isabel VMM, Ochoa-Sangrador C. Effectiveness of high-flow oxygen therapy in a second-level hospital in bronchiolitis. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;96(6):485-91.
 36. Lal SN, Kaur J, Anthwal P, Goyal K, Bahl P, Puliye JM. Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2018;55(1):27-30.
 37. Schuh S, Coates AL, Sweeney J, Rumantir M, Eltorki M, Alqurashi W, et al. Nasal Suctioning Therapy Among Infants With Bronchiolitis Discharged Home From the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2337810.
 38. Schroeder AR, Jain S, Ralston SL. Suctioning in Bronchiolitis and the Need for More Trials. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2339970.
 39. Andersson Marforio S, Hansen C, Ekvall Hansson E, Lundkvist Josenby A. Frequent body position changes and physical activity as effective as standard care for infants hospitalised with acute respiratory infections - a randomised controlled trial. *Multidiscip Respir Med.* 2023;18:885.
 40. Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):Cd004873.

41. Gill PJ, Anwar MR, Kornelsen E, Parkin P, Mahood Q, Mahant S. Parenteral versus enteral fluid therapy for children hospitalised with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):Cd013552.
42. Umoren R, Odey F, Meremikwu MM. Steam inhalation or humidified oxygen for acute bronchiolitis in children up to three years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):Cd006435.
43. Cegielska K, Pogonowska M, Kalicki B. An analysis of respiratory syncytial virus infections in children up to 24 months old hospitalised in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine between 2016 and 2017. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna.* 2018;14:69-77.
44. House SA, Gadowski AM, Ralston SL. Evaluating the Placebo Status of Nebulized Normal Saline in Patients With Acute Viral Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(3):250-9.
45. Pukai G, Duke T. Nebulised normal saline in moderate acute bronchiolitis and pneumonia in a low- to middle-income country: a randomised trial in Papua New Guinea. *Paediatr Int Child Health.* 2020;40(3):171-6.
46. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2013;368(24):2286-93.
47. Yasmeen N, Raj A, Kumar P, Shamim M, Kumari N, Singh A. A Study on Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Acute Bronchiolitis in Infants and Children in a Teaching Hospital of Bihar. *Int J Pharm Clin Res.* 2023;15(6):926-32.
48. Heikkilä P, Korppi M. Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021;106(1):102.
49. Neves KC, Vieira SE. Conditions of vulnerability to the inadequate treatment of bronchiolitis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(2):187-93.
50. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, Aregbesola A, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):Cd006458.
51. Gadowski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):Cd001266.
52. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation: Astma hos barn och vuxna. Uppsala [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/astma-hos-barn-och-vuxna---behandlingsrekommendation#hmainbody3>].
53. Mejias A, Ramilo O. New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *J Infect.* 2015;71 Suppl 1:S80-7.
54. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2022;39(9):4037-51.

55. Almadani A, Noël KC, Aljassim N, Maratta C, Tam I, Papenburg J, et al. Bronchiolitis Management and Unnecessary Antibiotic Use Across 3 Canadian PICUs. *Hosp Pediatr*. 2022;12(4):369-82.
56. Raghav H, Tayal P, Das R, Mehta DK. Appropriate Use of Antibiotics for the Management of Respiratory Tract Infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2022;22(5):e180122200335.
57. Fitzpatrick T, Malcolm W, McMEnamin J, Reynolds A, Guttman A, Hardelid P. Community-Based Antibiotic Prescribing Attributable to Respiratory Syncytial Virus and Other Common Respiratory Viruses in Young Children: A Population-Based Time-series Study of Scottish Children. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2144-53.
58. Khoso S, Akber J, Mehdi S, Khan A, Saba S, Saeed T. Comparison of Effectiveness of Nebulized N-Acetylcysteine Solution (Mucolytic Therapy), Nebulized Salbutamol and Nebulized Ipratropium Bromide In Treatment of Children with Acute Bronchiolitis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16:648-51.
59. Wu SH, Chen XQ, Kong X, Yin PL, Dong L, Liao PY, et al. Characteristics of respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis co-infection with *Mycoplasma pneumoniae* and add-on therapy with montelukast. *World J Pediatr*. 2016;12(1):88-95.
60. Vettleson K, Heiberger A, Olgun G. Dornase alfa in mechanically ventilated children with bronchiolitis: A retrospective cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(8):2283-8.
61. Chandelia S, Kumar D, Chadha N, Jaiswal N. Magnesium sulphate for treating acute bronchiolitis in children up to two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):Cd012965.
62. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):Cd006915.
63. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, Bont LJ, Venekamp RP. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):Cd009417.
64. Hedberg P, Karlsson Valik J, Abdel-Halim L, Alfvén T, Naucér P. Outcomes of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infections Compared With Seasonal Influenza and Respiratory Syncytial Virus Infections in Adults Attending the Emergency Department: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2024;78(4):900-7.
65. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood*. 2014;123(21):3263-8.

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala

Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42

Telefon: 018-17 46 00

E-post: registrator@lakemedelsverket.se

www.lakemedelsverket.se



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY