

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V09200657

Viral nedre luftvejs-infektion hos børn under fem år

Lone Graff Stensballe

BørneUngeKlinikken, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V09200657

HOVEDBUDSKABER

- Viral nedre luftvejs-infektion er den hyppigste årsag til indlæggelse hos børn.
- Der er indikation for virusdiagnostik hos indlæggelseskrævende børn. Der er indikation for røntgenoptagelse af thorax og blodprøver ved atypiske forløb hos akut dårlige børn og børn med alvorlig kronisk sygdom. Der er indikation for ilttilskud ved saturation < 90-92%.
- Man skal være opmærksom på overdiagnostik og -behandling af i øvrigt raske børn.

Nedre luftvejs-infektion er globalt set den hyppigste dødsårsag blandt børn under fem år. Respiratorisk syncytialvirus (RSV) er den hyppigste årsag til viral nedre luftvejs-infektion og indlæggelse [1, 2], men også rhinovirus [3], metapneumovirus, coronavirus, human bocavirus, influenza [4], adenovirus og parainfluenzavirus [5] medfører mange indlæggelser [1]. Trods hyppighed, alvorlighed og høje afledte socioøkonomiske omkostninger er forebyggelse og behandlingen af viral nedre luftvejs-infektion hos børn udfordrende.

EPIDEMIOLOGI

I lande som Danmark med tempereret klima forekommer viral nedre luftvejs-infektion i vinterhalvåret fra november til april med zenith i januar og februar. Hvad der driver den øgede forekomst i vinterhalvåret, er uafklaret, men crowding, altså indendørs sammenstimlen, er en faktor, som øger muligheden for viral transmission, ligesom sæsonbetingede immunologiske svingninger menes at have betydning [6]. Også antallet af viruspartikler, man eksponeres for, har betydning for forløbets alvorlighed [1, 2]. Ung alder er en velkendt risikofaktor for alvorlig viral nedre luftvejs-infektion. Forekomsten af indlæggelseskrævende infektioner er høj i første halve leveår med zenith i 2-3-månedersalderen. Dette forklares ved spædbørns umodne immunologi, deres små luftveje og behov for at kunne trække vejret gennem næsen til femmånedersalderen. Tendens til astmalignende sygdom, kronisk sygdom, for tidlig fødsel, søskende og hankøn er velkendte risikofaktorer, ligesom det er velkendt, at forringet socioøkonomisk status giver større risiko for indlæggelse ved infektion med luftvejsvirus [7]. Primærinfektioner med RSV og metapneumovirus er typisk symptomatiske, men andre virus, især rhinovirus, kan detekteres hos op mod 30% af raske, asymptomatiske børn under seks år. Koinfektion med flere luftvejsvirus på samme tid er ikke sikkert associeret med mere alvorlig infektion [1].

Virale luftvejsinfektioner er smitsomme og forekommer universelt. Serologiske undersøgelser har vist, at alle børn inficeres med RSV, rhinovirus og parainfluenzavirus i løbet af de første leveår. I Danmark indlægges 2,5%

af alle børn under to år med RSV-infektion, men langt de fleste virale luftvejsinfektioner er ikke behandlingskrævende. Samme individ pådrager sig gentagne infektioner, herunder gentagne reinfektioner med samme virus, sæson efter sæson helt ind i voksenlivet. Årsager hertil er dels manglende etablering af varig immunitet, selvom reinfektionerne typisk er mildere end primærinfektionen, dels det store antal forskellige luftvejsvirus, hvoraf der for nogle forekommer multiple serotyper (f.eks. > 150 serotyper af rhinovirus) [3], og for andres vedkommende evnen til udvikling af antigenvariabilitet (f.eks. influenza A og B).

Det er endnu uvist, hvorfor infektion med SARS-CoV-2, som for øjeblikket forårsager en pandemi af luftvejsinfektion, kun forårsager en meget lav proportion af symptomatisk, endelige alvorlig infektion blandt børn og unge [8-10], da ung alder netop er kendt som risikofaktor for alvorlig, symptomatisk infektion ved andre virale luftvejsinfektioner.

KLINISK PRÆSENTATION

Viral nedre luftvejs-infektion er forbundet med inflammation af de nedre luftveje, øget sekretion og nekrose af luftvejsepitelet [11, 12]. Bronkiolerne kan dermed udtamponeres af cellehenfald og sejt sekret, hvilket medfører varierende grad af obstruktion, hyperinflation og atelektase.

Viral luftvejsinfektion ses klinisk typisk i form af rhinitis, som over dage breder sig til potentielt at involvere hele luftvejen med konjunktivitis, otitis media samt pneumoni og bronkiolitis. Spædbørn, især for tidligt fødte, kan have apnø og slaphed. Der er ofte feber. Der opstår hoste, besværet og påskyndet respirationsarbejde og ofte forlænget og hvæsende udånding samt indtrækninger. Den kliniske fremtræden varierer med alderen, så de lidt større børn ofte har astmalignende symptombillede eller pseudocroup. Det samlede forløb varer typisk et par uger, men tre ugers varighed er ikke usædvanligt [1, 2].

Differentialdiagnostisk kan det, ud over problemstillingen med astmalignende symptomer, være vanskeligt at skelne mellem viral og bakteriel nedre luftvejs-infektion. Ved fravær af forkølelses- og infektionssymptomer skal man desuden tænke på medfødte misdannelser, herunder hjerte- og lungesygdom samt aspiration af fremmedlegeme.

VIRAL NEDRE LUFTVEJS-INFEKTION OG EKSACERBATION AF ASTMALIGNENDE SYGDOM

Det er velkendt, at viral luftvejsinfektion er den hyppigste årsag til akut astmalignende sygdom, også kaldet astmatisk bronkitis [13, 14]. Hvis man ønsker at kende den sande socioøkonomiske byrde af viral nedre luftvejs-infektion, bør man således inddrage forekomsten af astmalignende sygdom. Op mod halvdelen af alle børn rapporteres i første leveår at have forlænget ekspirium og hvæsende vejrtrækning ved viral nedre luftvejs-infektion, ca. 20% vil fortsat have tendens til hyperreagerende luftveje gennem hele den tidlige barndom, og ca. 10% af en årgang vil vise sig at have astma [15].

Det kan være klinisk meningsfuldt at forsøge at identificere gruppen af børn, der har størst risiko for at have eller udvikle astma, da det er denne gruppe børn, som evt. kan have effekt af akut behandling med bronkodilaterende medicin (beta-2-agonist) eller forebyggende behandling med inhalationssteroid. Børn med risiko for astma er karakteriseret ved at have en familiehistorie med børneeksem, astma, allergi og høfeber eller selv at have komorbiditet med eksem, allergi og høfeber [15].

Samspelet mellem viral nedre luftvejs-infektion og astmalignende sygdom er komplekst, da man på den ene side finder øget forekomst af astmalignende sygdom efter alvorlig viral nedre luftvejs-infektion og på den anden side ved, at astmalignende sygdom er den enkeltstående risikofaktor, som mest udtalt øger risikoen for efterfølgende alvorligt forløb af viral nedre luftvejs-infektion [7]. Det vides således ikke, om alvorlig viral nedre luftvejs-

infektion forårsager astma, eller om alvorligt forløb af en infektion med luftvejsvirus snarere afdækker individets underliggende tendens til astmalignende sygdom eller astma [7, 13, 14].

DIAGNOSTIK

Med henblik på (kohorte-) isolation under indlæggelse eller af differentialdiagnostiske grunde kan virusdiagnostik være relevant hos børn, som vurderes at være indlæggelseskrævende.

Luftvejsvirus detekteres i luftvejssekret opsamlet ved nasofaryngealt/trakealt sug eller podning, som undersøges på en klinisk mikrobiologisk afdeling med guldstandard nucleinsyreamplificerende polymerasekædereaktionsteknikker.

Der er ikke et samlet overblik over brug af hurtigtest for f.eks. RSV i Danmark. Det anbefales, at børn, som testes med hurtigtest, samtidig får opsamlet luftvejssekret til konfirmerende virusdiagnostik på en klinisk mikrobiologisk afdeling.

KLINISK UDREDNING OG UNDERSTØTTENDE BEHANDLING

For børn, som har et typisk klinisk tilfælde af viral nedre luftvejs-infektion, har rutinemæssig røntgenoptagelse af thorax og blodprøver vist sig at være overflødige, da disse undersøgelser ikke bedrer forløbet.

Røntgenoptagelse af thorax er alene relevant, hvis forløbet kunne tyde på anden ætiologi end viral nedre luftvejs-infektion eller ved protraheret forløb, der kan give mistanke om komplicerende faktorer som f.eks. atelektase. Blodprøver tages ikke rutinemæssigt, men anvendes ved sværere sygdom samt f.eks. under udredning af feber blandt børn under tre måneder eller kronisk syge børn [1].

Rutinebehandling med beta-2-agonister, adrenalin, kortikosteroid og hypertont saltvand har vist sig at være uden klinisk effekt [1, 16, 17], men kan afprøves hos meget svært afficerede patienter. Antibiotika har ingen plads i rutinebehandling af viral nedre luftvejs-infektion, medmindre der er klare holdepunkter for sekundær bakteriel infektion. Makrolidet azithromycin har været afprøvet, men blev fundet at være uden effekt både under det akutte forløb og mod efterfølgende langvarig hoste [18-20]. Det antivirale middel mod RSV, ribavirin, er toksisk og bruges kun i meget sjældne tilfælde. Således er understøttende behandling med ilttilskud, sugning i næsen, hydrering og ernæring samt evt. noninvasiv ventilation afgørende ved viral nedre luftvejs-infektion hos børn.

I tilfælde af at et spædbarns næse er tilstoppet af sekret, så det ikke kan sutte, anbefales det at suge i næsen, evt. forudgået af få dryp med isotont saltvand for at løsne sejt sekret eller skorper. Rutinemæssigt sug i mund og luftvej tilrådes ikke [21]. Optimal lejring af et respiratorisk kompromitteret barn har betydning og bugleje kan afprøves [22].

Passende hydrering og ernæring er essentiel, men mange børn med viral nedre luftvejs-infektion har nedsat appetit, færre kræfter og suttevanskeligheder pga. stoppet næse, sekret i luftvejen og takypnø. En nasogastrisk sonde er ofte lettere at anlægge end en intravenøs adgang og har vist sig at være lige så effektiv [1].

Pulsoximetri er standard hos børn, der er henvist til en børneafdeling. Grænsen for, hvornår der er behov for ilttilskud, er arbitrær; generelt er der indikation for ilttilskud ved saturation under 90-92%. Man skal være opmærksom på, at selv stabile børn med viral nedre luftvejs-infektion kan have intermitterende kortvarige saturationsfald, f.eks. under søvn, uden at dette bør medføre eller forlænge monitorering eller indlæggelse [1].

Hos meget svært afficerede børn med stort respirationsarbejde, moderate til svære indtrækninger, tegn til udtrætning, faldende oxygenering eller stigende partialtryk af kuldioxid, kan der gives noninvasiv respiratorisk

støtte med 37 grader varm, fugtet luft som high flow-ilt på næsekateter (**Figur 1**) eller continuous positive airway pressure (CPAP) (**Figur 2**) [1, 23-25]. High flow-ilt administreres med et variabelt kontinuerligt flow på 3-25 l/min i luftvejene under in- og eksspiration og kan etablere et positivt lufttryk i luftvejen på maks. 5 cm vand, hvilket kan være nok til især lidt større børn, som ikke vil acceptere CPAP. CPAP, som kan give kontinuerligt positivt lufttryk på helt op til 14 cm vand, accepteres typisk bedst af spædbørn, men bør også forsøges hos større børn, som har behov for højere lufttryk, end hvad high flow-ilt kan generere. CPAP gives typisk med et tryk på 5-8 cm vand.

FIGUR 1 Modelfoto af dukke med high flow-ilt på næsekateter.



FIGUR 2 Modelfoto af dukke med continuous positive airway pressure.



Inhalationsbehandling med helium, som i sjældne tilfælde bruges ved svær pseudocroup eller stridor, bruges ikke ved viral nedre luftvejs-infektion [26]. I de sjældne tilfælde af udtrætning og tegn til respiratorisk kollaps er intubation og respiratorbehandling nødvendig.

Udskrivelse kan finde sted, når barnet er klinisk stabilt med bedring i almentilstand og vejrtrækning samt væskeindtagelse og vandladning.

PROGNOSE

Nedre viral luftvejs-infektion kan udvikle sig livstruende, men med den understøttende behandling, der er tilgængelig i den vestlige verden, er prognosen sædvanligvis god.

FOREBYGGELSE

COVID-19-pandemien har hjulpet os til at blive opmærksomme på betydningen af hygiejne, håndvask, udluftning, udeliv og gode pladsmæssige forhold med mulighed for afstand. Sådanne tiltag kan nedbringe smitte og mængden af smitstof, hvilket vides at være af betydning for alvorligheden af en efterfølgende infektion [1, 2].

Risikoen for alvorlig infektion med influenza blandt børn kan forebygges med influenzavaccine til gravide og risikobørn > 6 måneder [4]. Risikoen for alvorlig infektion med RSV kan hos højrisikobørn under seks måneder nedbringes med passiv profylakse i form af månedlige injektioner med monoklonale antistoffer mod RSV gennem børnenes første RSV-sæson [12, 27].

PERSPEKTIVER

En vaccine, der gives til gravide og kan forebygge RSV-infektion hos spædbørn < 6 måneder, er på vej [28]. Monoklonale antistoffer med længere halveringstid end palivizumab er ligeledes under udvikling [29]. Pga. den lave dødelighed efter RSV-infektion er det dog usikkert, om dette bliver et bredt befolkningstilbud. Vi kan imidlertid håbe på, at pandemien med SARS-CoV-2, der medfører øget fokus på hygiejne og frisk luft, kan nedbringe forekomsten af viral nedre luftvejs-infektion blandt børn.

Korrespondance Lone Graff Stensballe. E-mail: lone.graff.stensballe@regionh.dk

Antaget 30. juni 2021

Publiceret på Ugeskriftet.dk 12. juli 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

Referencer Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V09200657

SUMMARY

Viral lower respiratory tract infection in children under five years of age

Lone Graff Stensballe

Ugeskr Læger 2021;183:V09200657

Viral airway infection is a very common cause of pneumonia and hospitalisation in children, and it is associated with hyperreactive airways and asthma. The mainstay of therapy remains supportive care, and the prognosis is good. The risk of hospitalisation for flu can be decreased by vaccination of children > 6 months of age. Vaccines against the most common cause of severe lower respiratory tract infection in children, i.e. respiratory syncytial virus, are in development, which is discussed in this review.

REFERENCER

1. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017;389:211-24.
2. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:277-319.
3. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of rhinovirus infections in children. *Viruses* 2019;11:521.
4. Misra RS, Nayak JL. The importance of vaccinating children and pregnant women against influenza virus infection. *Pathogens* 2019;8:265.
5. Pawelczyk M, Kowalski ML. The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:16.
6. Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun* 2015;6:7000.
7. Townsi N, Laing IA, Hall GL, Simpson SJ. The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth. *Eur Clin Respir J*

2018;5:1487214.

8. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1892-9.
9. Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102573.
10. Matava CT, Kovatsis PG, Lee JK et al. Pediatric airway management in COVID-19 Patients: consensus guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg* 2020;131:61-73.
11. Grunwell JR, Giacalone VD, Stephenson S et al. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections. *Sci Rep* 2019;9:2874.
12. Tahamtan A, Besteman S, Samadzadeh S et al. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: from harmful effects to therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol* 2021;178:515-30.
13. Hussain SA, Mejias A, Ramilo O et al. Post-viral atopic airway disease: pathogenesis and potential avenues for intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:49-58.
14. Douros K, Everard ML. Time to say goodbye to bronchiolitis, viral wheeze, reactive airways disease, wheeze bronchitis and all that. *Front Pediatr* 2020;8:218.
15. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:664-70.
16. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD006458.
17. Kanjanapradap T, Deerojanawong J, Sritippayawan S, Prapphal N. Does nebulized hypertonic saline shorten hospitalization in young children with acute viral wheezing? *Pediatr Pulmonol* 2018;53:138-44.
18. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2034-44.
19. Zhou Y, Bacharier LB, Isaacson-Schmid M et al. Azithromycin therapy during respiratory syncytial virus bronchiolitis: Upper airway microbiome alterations and subsequent recurrent wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1215-9.
20. McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD009834.
21. Gomes GR, Calvete FP, Rosito GF, Donadio MV. Rhinopharyngeal retrograde clearance induces less respiratory effort and fewer adverse effects in comparison with nasopharyngeal aspiration in infants with acute viral bronchiolitis. *Respir Care* 2016;61:1613-9.
22. Baudin F, Emeriaud G, Essouri S et al. Physiological effect of prone position in children with severe bronchiolitis: a randomized cross-over study (BRONCHIO-DV). *J Pediatr* 2019;205:112-9.
23. Milesi C, Essouri S, Pouyau R et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med* 2017;43:209-16.
24. Franklin D, Fraser JF, Schibler A. Respiratory support for infants with bronchiolitis, a narrative review of the literature. *Paediatr Respir Rev* 2019;30:16-24.
25. Combret Y, Prieur G, LE Roux P, Medrinal C. Non-invasive ventilation improves respiratory distress in children with acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2017;83:624-37.
26. Moraa I, Sturman N, McGuire TM, van Driel ML. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD006822.
27. Soto JA, Galvez NMS, Pacheco GA et al. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Mol Med* 2020;26:35.
28. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med* 2020;383:426-39.
29. Tang A, Chen Z, Cox KS et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun* 2019;10:4153.