



UiT Norges arktiske universitet

Helsevitenskapelig fakultet

Den kliniske nytten av deteksjon av luftveisvirus ved nasofarynks PCR på barneavdelingen ved UNN Tromsø og den epidemiologiske fordelingen av luftveisvirus for denne pasientgruppen

En retrospektiv kohort

Elise Sjøttem Jacobsen og Stine Henriette Mikkelsen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin MED-3950, juni 2024

Forord

Hildegunn sendte ut en e-post ved årsskiftet 2022-2023 til fjerdeårs medisinstudenter ved UiT, med spørsmål om noen kunne være interessert i å skrive om den kliniske nytten av nasofarynks-luftveisPCR på barn. Da dette hørtes ut som en meget interessant oppgave tok Stine kontakt med Hildegunn og startet dermed prosjektet. Det ble så utformet en prosjektbeskrivelse, samt søkt om godkjenning til PVO.

Da det begynte å nærme seg tid for datainnsamling skulle neste årskull på medisinstudiet ved UiT velge seg et prosjekt til femteårsoppgaven. Det ble da bestemt at Elise skulle være med på prosjektet, da hun også ønsket å skrive en oppgave innen dette temaet.

Det har den siste tiden blitt mer fokus på å minimere unødvendige undersøkelser i helsetjenesten. Denne oppgaven hadde som hensikt å kunne bidra til å kartlegge rundt rutinemessig bruk av nasofarynks-luftveisPCR på barn. Nyttens av denne prøven er enda usikker, og vi ønsket å samle mer informasjon rundt temaet.

Vi vil rette en stor takk til vår hovedveileder Hildegunn Norbakken Granslo for en spennende problemstilling, samt god oppfølging og veiledning under datainnsamling, analyser og skriving. I tillegg vil vi takke våre bi-veiledere Kasper Kavli Øvsthus og Torill Cathrin Solvær Rosvoll for gode tilbakemeldinger og engasjement rundt oppgaven.

Stine Henriette Mikkelsen, 25.05.2024

Elise Sjøttem Jacobsen, 25.05.2024

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	3
2	Innledning	4
2.1	Luftveisinfeksjoner hos barn	4
2.1.1	Øvre luftveisinfeksjoner	4
2.1.2	Nedre luftveisinfeksjoner	4
2.2	Kliniske konsekvenser av nasofarynks-luftveisPCR.....	5
2.3	Utførelse av nasofarynks-luftveisPCR.....	6
2.4	Epidemiologisk fordeling av luftveivirus i Norge	7
2.4.1	RS-virus.....	7
2.4.2	Rhinovirus	8
2.4.3	Flere agens.....	9
2.4.4	SARS-CoV-2 og Covid-19 pandemien	9
2.5	Formål	11
3	Materiale og metode.....	11
3.1	Datamateriale og studiepopulasjon	11
3.2	Statistiske analyser	12
4	Resultater.....	13
4.1	Utvalg	13
4.2	Beskrivelse av populasjonen i datagrunnlag	13
4.2.1	Populasjonen som helhet	13
4.2.2	Antall innleggelser før, under og etter Covid-19 pandemien.....	13
4.2.3	Nasofarynks-luftveisPCR.....	14
4.2.4	Alder og varighet av innleggelser	14
4.2.5	Agens over og under median alder.....	15
4.2.6	Sammenlikning av ulike variabler før, under og etter COVID-19 pandemien	15
4.2.7	Agens.....	17

4.2.8	Pasientforløp hvor det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR	20
4.3	Klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR	20
4.3.1	Pasientgruppe med nytte av nasofarynks-luftveisPCR	20
4.3.2	Pasientgruppen som ikke hadde klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR	21
4.3.3	Negativ, inkonklusiv og positiv nasofarynks-luftveisPCR – sammenlikning..	21
4.3.4	Pasienter med behov for respirasjonsstøtte og nytte av nasofarynks-luftveisPCR	22
4.3.5	Pasienter med behov for antibiotika og nytte av nasofarynks-luftveisPCR.....	22
4.3.6	Alder og klinisk konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR	22
4.3.7	Agens og nytte av nasofarynks-luftveisPCR.....	23
4.4	Besvarelse av nasofarynks-luftveisPCR.....	23
4.4.1	Svartid av nasofarynks-luftveisPCR	23
4.4.2	Svartid av nasofarynks-luftveisPCR før, under og etter Covid-19 pandemien	24
4.4.3	Nasofarynks-luftveisPCR svartid i forhold til utskrivelse	24
4.4.4	Pasientgruppe med nasofarynks-luftveisPCR svar etter utskrivelse	24
5	Diskusjon.....	25
5.1	Viktigste funn	25
5.2	Klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR	25
5.3	Beskrivelse av populasjonen	27
5.4	Styrker	28
5.5	Svakheter	29
6	Implikasjon av funn og konklusjon	30
	Referanseliste	30
	Figur og tabell	32
	Tabeller.....	32
	Figurer	35

1 Sammendrag

Bakgrunn

Den kliniske nytten av nasofarynks-luftveisPCR for enkeltpasienter er ikke fullstendig tydelig, men prøven tas likevel på en stor andel av barn som blir innlagt med luftveissymptomer. Vi ønsket å kunne si noe mer om i hvor stor grad prøven benyttes på barneavdelingen ved UNN og hvilke konsekvenser den har for den kliniske vurderingen, samt om Covid-19 pandemien har påvirket testrutiner og/eller den epidemiologiske fordelingen av luftveisvirus.

Materiale og metode

Datamaterialet består av informasjon registrert ved gjennomgang av 720 pasientjournaler hos pasienter innlagt på barneavdelingen ved UNN i tidsperioden f.o.m. mai 2018 – t.o.m. mai 2023. Statistiske analyser og deskriptiv statistikk ble utført i SPSS.

Resultater

Av 720 gjennomgatte innleggelser ble det tatt nasofarynks-luftveisPCR i 610 av forløpene (84,7%). 83,0% av prøvene var positive, resterende var negative eller inkonklusiv. 81,5% av prøvene som ble tatt førte ikke til en direkte endring i behandlingsregime og ble heller ikke brukt i den kliniske behandlingsvurderingen. Kun 2,3% av prøvene førte til en direkte endring i antibiotika-behandling. 13% av prøvene ble brukt i klinisk behandlingsvurdering, men førte ikke til direkte endring i behandlingsregime. Det ble tatt signifikant flere nasofarynks-prøver etter Covid-19 pandemien sammenliknet med før Covid-19 pandemien (p -verdi = 0,041). Det var ingen signifikant forskjell i svartid i periodene før, under eller etter Covid-19 pandemien. Under pandemien var det flest tilfeller av Rhinovirus, mens det etter oppheving av korona-restriksjoner (høst 2021) var det en klar topp i insidens av RSV.

Fortolkning

Vår studie tyder på at nasofarynks-luftveisPCR som regel tas hos barn innlagt på UNN med luftveissymptomer. Likevel har denne prøven sjelden nytte for den enkelte pasients kliniske behandlingsvurdering. Det kommer ikke tydelig frem i vår studie noen spesifikke pasientgrupper hvor det kan være nyttig å bekrefte agens med nasofarynks-luftveisPCR, men vi kan ikke utelukke at enkelte subgrupper kan ha nytte av prøven.

2 Innledning

2.1 Luftveisinfectionsjoner hos barn

Tradisjonelt er det vanlig å klassifisere luftveisinfectionsjoner ut fra hvor i respirasjonssystemet de sitter og ut fra hvilket agens som forårsaker infeksjonen, virale eller bakterielle.

2.1.1 Øvre luftveisinfectionsjoner

Infeksjoner i øvre luftveier er definert som en infeksjon i luftveiene ovenfor stemmebåndet, og inkluderer infeksjoner i nesehulen, paranasale sinuser, ører, pharynx og larynx (1). De aller fleste øvre luftveisinfectionsjoner er virale, og kan skyldes mange ulike virus. Vanlig forkjølelse forekommer året rundt, men har en viss sesongvariasjon og er hyppigere i vintermånedene. Slike forkjølelser forekommer hyppigere hos barn og skyldes i 80% av tilfellene rhinovirus (RV) (1). Med vanlig forkjølelse menes som oftest en rhinitt eller pharyngitt (1). En slik forkjølelse er en selvlimiterende infeksjon begrenset til de øvre luftveier med symptomer som nesetetthet, nysing, sår hals, og hoste (2). Andre øvre luftveisinfectionsjoner hos barn kan være rhinosinusitt, pharyngitt tonsillitt, otitis media, akutt viral laryngotrakeitt, epiglottitt og bakteriell trakeitt (1).

2.1.2 Nedre luftveisinfectionsjoner

De nedre luftveier består av et system for luftpassasje, dette inkluderer trakea, bronkiene og bronkioler, og et system for gassutveksling, dette inkluderer alveolene og lungeparenkymet (3). For å nøyaktig diagnostisere en nedre luftveisinfectionsjon på sykehus er en i større grad avhengig av billeddiagnostikk og andre supplementære tester, enn ved øvre luftveisinfectionsjoner. Dette medfører at de diagnostiske kriterier er varierende på bakgrunn av lokalisasjon og tilgjengelige ressurser (3).

Pneumoni er definert som inflammasjon i lungeparenkymet, og er den hyppigste årsaken til død på grunn av infeksjon hos barn på verdensbasis (4). Pneumoni er som regel forårsaket av bakterie(r) og/eller virus. Bakterielle og virale pneumonier sto for 14% av alle dødsfall i verden hos barn under 5 år i 2019 (4). De vanligste infeksjøs agens ved pneumoni er streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae type b og respiratory syncytial virus (RSV). Streptococcus pneumoniae er den vanligste bakterien, mens RSV er det vanligste viruset som forårsaker pneumoni (4).

Bronkiolitt er en virusindusert inflammasjon av bronkioler og deres omkringliggende vev. Ulike retningslinjer angir ulike øvre aldersgrenser for å sette diagnosen bronkiolitt. I mange europeiske land, inkludert Norge, settes den til 12 måneder, mens den i USA settes til 2 år. Vanlige symptomer og kliniske kjennetegn på bronkiolitt inkluderer ekspiratoriske respirasjonsvansker, hoste, takypné, hyperinflasjon, inndragninger, spredte krepitasjoner og pipelyder. Det er to virus som i hovedsak er årsak til bronkiolitt: RSV og RV. De to virusene har ulik genetikk, patogene mekanismer og kliniske karakteristikk. Det finnes ingen virusspesifikk behandling for virale bronkiolitter. Behandlingen er derfor symptomatisk og den samme for alle virus (5). Behandlingen som da brukes er støttebehandling (5, 6).

2.2 Kliniske konsekvenser av nasofarynks-luftveisPCR

Som beskrevet i Heimdals doktoravhandling (3) er de fleste luftveisinfeksjoner selvbegrensende, og pasienten vil ikke ha behov for behandling. Det kan i noen situasjoner være nyttig å undersøke hvilke luftveisagens som er til stede. Identifikasjon av agens kan være av nytte for kliniske avgjørelser omkring blant annet behandling. Eksempelvis kan påvisning av virus i luftveiene kunne føre til tidligere avslutning av antibiotikabehandling eller at man kan unngå å starte behandling, og dermed redusere antibiotikabruk. Ved bruk av spesifikk behandling mot bestemte agens vil identifisering av agens være svært nyttig, ved for eksempel antiviral behandling mot influensa (7). Men denne behandlingen brukes ikke rutinemessig på barn innlagte ved UNN. I tillegg vil det kunne være nyttig å identifisere agens med tanke på isolasjon og kohort-isolasjon av pasienter.

Et annet aspekt som er viktig å ta hensyn til er at identifisering av agens gir et overblikk over sykdomsbyrden for de ulike luftveisagens. Ved en slik overvåkning vil helsevesenet kunne predikere sykdomstopper som potensielt vil kunne påvirke kapasiteten i helsevesenet og på den måten være mer forberedt på hvordan infeksjonene i samfunnet skal håndteres. Et annet viktig aspekt ved å følge med på den epidemiologiske fordelingen av luftveisagens er forskning (3). Det er per i dag 2 nasjonale studier for barnepopulasjonen hvor deteksjon av agens er en viktig del av studiene: Norwegian Antibiotics for Pneumonia in Children study (NAPiC) og Innovative Steroid Treatment to Reduce Asthma Development in Children After First-time Rhinovirus Induced Wheezing (INSTAR). NAPiC er et klinisk dobbelt blindet multisenter studie med utspring fra Oslo Universitetssykehus. I denne studien ønsker man å vurdere den kliniske nytten av antibiotika som behandling ved luftveisinfeksjoner hos barn. Barnet vil randomiseres til studiemedisin (Amoxicillin) eller Placebo (8). INSTAR er en

randomisert, dobbeltblindet multisenter studie hvor man ønsker å undersøke om man kan forebygge utviklingen av astma hos barn med luftveisinfeksjon forårsaket av Rhinovirus ved å behandle med systemiske steroider (9).

Noe en også bør ta i betraktning er at medisinske prosedyrer, som nasofarynks-prøver, kan oppleves ubehagelig for barna. Slike undersøkelser bør gjøres på god indikasjon hvor nytten av prøven burde veie opp for påkjenningen de medfører pasientene. Det er generelt ikke ønskelig med ubegrunnet og unødvendig testing. Dette er kanskje spesielt viktig hos barn.

2.3 Utførelse av nasofarynks-luftveisPCR

For å påvise infeksjøs agens i luftveiene er man først avhengig av prøvemateriale.

Analysemateriale bør som hovedregel hentes fra infeksjonsfokuset. Ved øvre luftveisinfeksjon kan det tas prøve fra nasofarynks eller nese, ved halsinfeksjon kan prøve tas fra hals. Ved nedre luftveisinfeksjon kan prøve tas fra nasofarynks og fra ekspektorat.

Ved nedre luftveisinfeksjon kan prøvemateriale fra nedre luftveier hentes opp ved teknikken bronkoalvolær lavage (BAL). Denne teknikken har tradisjonelt blitt sett på som gullstandard for påvisning av mikrobiologisk agens i luftveiene (10). Dette kan være utfordrende å gjennomføre, spesielt hos barn, da denne teknikken er invasiv, krever narkose hos barn og avhenger av spesialistkompetanse. Derfor brukes materiale fra øvre luftveier i flere tilfeller for å identifisere agens ved både nedre og øvre luftveisinfeksjon. Studier har vist at en nasofarynksprøve er god for deteksjon av virale luftveisagens også ved nedre luftveisinfeksjoner (10, 11). En prøve fra øvre luftveier tas enten med veluriserte vattpinner eller ved nasofaryngealt aspirat (3).

For å påvise virale luftveisagens anvendes som regel Polymerase Chain Reaction (PCR). PCR-reaksjon utføres ved at man velger en DNA- eller RNA-sekvens som er spesifikk for det virus man ønsker å påvise. Valget av denne sekvensen gjør det mulig å påvise bestemte virus, for eksempel alle influensa A virus, eller mer spesifikke subtyper av virus, som for eksempel subtypen influensa A H1N1. Spesifisiteten bestemmes av primere som vil gjenkjenne den DNA- eller RNA-sekvensen man vil amplifisere. I en PCR-reaksjon vil det til nasofarynks-prøven tilsettes primere, en DNA-polymerase og nukleotider. Amplifiseringen skjer gjennom flere trinn med denaturering, annealing og polymerisering. Hvis det spesifikke viruset er til stede i prøven vil det dannes et DNA produkt av forventet størrelse. Ved negativ prøve vil man ikke få påvist et slikt produkt (12).

For diagnostikk av virale luftveisagens benyttes som regel sanntids PCR, hvor man tilsetter en fluorokrom-merket probe i PCR-reaksjonen. Dette muliggjør semikvantifisering av PCR-produktet som igjen kan gi en semikvantitering av virusmengde i en prøve, ofte angitt som høy, middels eller lav virusmengde (12).

Hos pasienter med luftveisinfeksjon innlagt på barneavdelingen ved UNN tas en nasofarynk-luftveisPCR luftveispakke som detekterer; chlamydia pneumoniae DNA, mycoplasma pneumoniae DNA, bordetella DNA, adenovirus DNA, influensavirus A RNA, influensavirus B RNA, respiratorisk syncytial virus RNA, rhinovirus RNA, humant parainfluensavirus 1 RNA, humant parainfluensavirus 2 RNA, humant parainfluensavirus 3 RNA, humant metapneumovirus RNA, coronavirus OC43 RNA, coronavirus 229E RNA og SARS-CoV-2 RNA. PCR hurtigtest er også tilgjengelig (Cepheid GeneXpert, Xpress) og denne tester for RS-virus, Influensavirus A, Influensavirus B og SARS-CoV-2.

2.4 Epidemiologisk fordeling av luftveivirus i Norge

2.4.1 RS-virus

RS-viruset ble i følge FHI's smittevernsveileder oppdaget i 1957 (13). Infeksjon med RSV er en hyppig årsak til nedre luftveisinfeksjon (pneumoni og bronkiolitt) hos småbarn og spedbarn. Hos større barn og voksne arter infeksjonen seg oftest mer som en forkjølelse. Sesongen for RSV strekker seg vanligvis fra november til mai årlig, med smittetopper annethvert år. Under Covid-19 pandemien ble det observert en avbrutt RSV sesong i 2019, samt en omentrent fraværende sesong i 2020. Da tiltakene ble lettet i etterkant av pandemien oppsto et tidlig og svært kraftig utbrudd av RSV høsten 2021 (13).

For barn i Norge mellom 1-5 år vil omtrent 1,8 av 1000 barn bli innlagt på sykehus med RS-virus infeksjon. I løpet av første leveår vil omentrent 9,9 av 1000 i Norge være innlagt med RS-virus infeksjon. Pasientgruppen med høyest insidens av RSV-infeksjon er barn på 1-2 måneder (14). Viruset smitter ved dråpesmitte eller ved direkte kontakt med infeksiøst materiale, som f.eks. snørr. Symptomer på infeksjon med RS-virus kan arte seg som symptomer på øvre luftveisinfeksjon med hoste, forkjølelse og feber. Hos små barn opp til 2-års alder kan symptomene arte seg som en nedre luftveisinfeksjon med rask respirasjonsfrekvens, forlenget hvesende ekspirium, slapphet/utmattelse og problemer med å hoste opp slim. Hoste og slapphet kan hos noen vedvare i flere uker etter infeksjonen (13).

Viruset påvises ved nasofarynkssekret til PCR-test eller immunfluorescenssteknikk (13). Ved laboratoriet ved UNN er undersøkelse for RSV en del av luftveispanelet som undersøkes ved utredning av luftveissymptomer ved PCR-metode. Undersøkelse for RSV er også en del av de 4 virus som undersøkes for ved hurtigtest med (Cepheid GeneXpert, Xpress) ved UNN. Det finnes ingen spesifikk behandling mot RSV-infeksjon, all behandling retter seg mot symptomer. Utsatte barn definert som barn under 2 år med alvorlig medfødt sykdom, alvorlig lunge-hjerte-sykdom, immunsvikt eller ekstremt premature barn har mulighet til å få profylaktisk behandling i form av monoklonalt antistoff (palivizumab). Palivizumab er vist å gi færre innleggelses med RSV-infeksjon blant høyrisikobarn. Behandlingen gis før sesongstart og som fem månedlige injeksjoner i RS-sesongen (13).

2.4.2 **Rhinovirus**

Rhinovirus ble først oppdaget i 1956 og er i dag en av de vanligste årsakene til forkjølelse (15). Viruset smitter ved dråpe- eller kontaktsmitte. Det er et svært smittomt virus, og det gjennomsnittlige yngre barnet rammes av forkjølelse ca. 6-8 ganger per år. Dersom man er smittet vil man ha kortvarig immunitet mot samme serotype. Typisk vil dette viruset medføre sår hals, forkjølelssymptomer, heshet, hodepine og som regel ingen eller moderat feber. For å påvise viruset må man ta nasofarynks-luftveisPCR. Ved laboratoriet på UNN er rhinovirus en del av luftveispanelet ved nasofarynks-luftveisPCR. Det finnes ingen vaksine, og dersom man er smittet er det ingen spesifikk behandling rettet mot dette agens (15).

Hos voksne vil rhinovirus som regel forårsake en mild forkjølelse, mens hos mindre barn kan det gi et mer alvorlig forløp (16). Ifølge studien utført av N. G. Papadopoulos et al, viser det seg at pasienter under 18 måneder med rhinovirus-infeksjon, trengte raskere innleggelse enn pasienter med det mest vanlige luftveis-agens (RS-virus). Dette tyder på at rhinovirus potensielt kan gi alvorlige forløp hos de yngste barna. Det er likevel enda usikkert om påvisning av viruset med nasofarynks-luftveisPCR har en klinisk nytte (16).

Under Covid-19 pandemien var det generelt lite luftveisvirus, der de fleste fikk sin topp etter det ble lettelse på restriksjonene (17). Myndighetene satte i kraft tiltak som sosial distansering, oppfordret til hyppig håndvask o.l. Dette gjorde at man i mindre grad spredte SARS-CoV-2 og andre luftveisvirus rundt om i befolkningen (18). Likevel så man en tendens til økning av luftveisinfeksjoner med rhinovirus. Dette kom antakelig av virusets evne til å holde seg på overflater, samt dens resistens mot desinfeksjon (19). I tillegg så det ut til at

rhinovirus konkurrerte med blant annet influensavirus, og ved fraværet av influensa-viruset under nedstengingen, kunne rhinoviruset herje (18).

2.4.3 Flere agens

N. Maison et al. beskriver i deres artikkel sammenhengen mellom ko-infeksjon med flere virus og Covid-19 pandemien, samt sammenhengen mellom alder og kjønn og insidensen av luftveisvirus (20). De tar utgangspunkt i innlagte- og polikliniske pasienter ved et pediatrik sykehus i Tyskland. Det viste seg i deres populasjon at det etter pandemien (2021 og 2022) ble en økning av luftveisinfeksjoner blant kvinner og eldre barn. Prosentandelen av det mannlige kjønn som sto for antall infiserte gikk fra 61,7% i 2020 til 52,8% i 2022. I tillegg gikk gjennomsnittsalderen av de infiserte opp fra 3,4 i 2019 til 4,4 i 2022 (20).

I tillegg kom de frem til at ko-infeksjonen med flere ulike luftveisvirus økte fra 8,9% i 2019 og 5,6% i 2020 til 19,6% i 2021 (20). Fire virus på samme test ble for første gang detektert i 2022. Ko-infeksjoner med Rhinovirus var den vanligste typen, spesielt sammen med Parainflusavirus eller RSV. Det var en overvekt av små barn som ble rammet av flere virus samtidig. Det er enda usikkert om dette kan være pådrivende for kroniske forløp og sene komplikasjoner (20).

2.4.4 SARS-CoV-2 og Covid-19 pandemien

SARS-CoV-2 viruset ble identifisert i januar i 2020 (21). Dette viruset spredte seg raskt rundt om i hele verden, og i mars 2020 erklærte Verdens Helseorganisasjon (WHO) at det var en pågående pandemi, også kjent som Covid-19 pandemien. Viruset kan smitte både mennesker og dyr, og stammer trolig fra en flaggermus. Nyere kunnskap viser at innåndingssmitte på kort avstand er en viktig smittemåte. Det er i senere tid utviklet vaksiner mot viruset som tilbys til alle i befolkningen. Det må tas enten nasofarynks-luftveisPCR eller hurtigtest for å påvise viruset. Nasofarynks-luftveisPCR påviser virus RNA i prøven, mens hurtigtesten påviser virusproteiner (21).

Ifølge Folkehelseinstituttet har viruset som regel en inkubasjonstid på 4-5 dager, i de aller fleste tilfeller under 10 dager, men noen kan utvikle symptomer senere enn dette også (21). De vanligste symptomene ved SARS-CoV-2 er luftveissymptomer (hoste, tung pust, rennende nese o.l.), samt mer generelle infeksjonssymptomer som feber og muskelsmerter. Barn har ofte mer atypiske forløp og erfaring viser at barn ofte har milde forløp. Noen sykdomsforløp kan være mer alvorlige og føre til dødsfall, men dette er som regel hos den eldre

befolkningen. Sykehusinnleggelse er vanligst blant eldre og personer med underliggende sykdommer (21).

I følge FHI har svært få barn infisert med SARS-CoV-2 blitt så syke at de har trengt innleggelse på sykehus. Det ble gjort studier av forskere ved FHI der de undersøkte antall innleggelser blant barn i 0-5 årsalderen fra 2017 til oktober 2021, samt hvordan de bruker helsetjenesten etter innleggelsen (22, 23). Av 650 000 inkluderte barn, var det kun 120 barn innlagte med SARS-CoV-2. Likevel ser de at barn med påvist SARS-CoV-2 oftere har kontakt med allmennlege i én til fire uker etter sykehusoppholdet sammenliknet med andre luftveisvirus (22, 23).

I de samme studier av FHI (22, 23) beskriver de mistanken om en økning i insidensen av luftveisvirus blant barn i perioden etter gjenåpningen (vinterhalvåret 2021 – 2022). Dette viste seg å stemme. Det kan man også se i studien av N. Maison et al. (20). Blant deres populasjon, barn innlagt ved et pediatrik sykehus i Tyskland, vises det en tydelig økning i innleggelser pga. luftveisvirus etter smittevern-tiltak avtok rundt juli 2021.

Studien av N. Maison et al. (20) viste også hvordan Covid-19 pandemien og dens restriksjoner hadde en innvirkning på sesongvariasjonen av ulike luftveisvirus blant barn i deres populasjon. Før pandemien var fordelingen og insidensen av luftveisvirus blant barna i deres populasjon stabil og fulgte en bestemt sesong-variasjon, se figur 1. Antakelig spilte miljøfaktorer en viktig rolle for infeksjons-risiko, og det var derfor vanligere at luftveisvirus florerte i vintersesongen. Dette endret seg etter pandemien, og i 2021 og 2022 kom det en økning i luftveisinfeksjoner, hvor flere virus hadde sin topp i sommer-månedene som vist i figur 1. Studien viste at insidensen av luftveisinfeksjoner nådde en «all-time-high» i november 2021, hvor de fleste infeksjonene skyldtes Rhinovirus, etterfulgt av RSV, SARS-CoV-2, Adenovirus og Influensavirus. Tilfeller med Parainfluenza- og metapneumovirus økte også (20).

Det viste seg i denne studien at sesongvariasjonen av luftveisvirus endret seg i løpet av pandemien. Den økte insidensen etter gjenåpning og mindre smitteverntiltak førte til en økning i innleggelser og mer alvorlige forløp. Infeksjoner med Rhinovirus og RSV var assosiert med en signifikant økt risiko for respiratoriske komplikasjoner og kroniske respirasjonssykdommer. Det gjenstår enda å se om Covid-19 virus og pandemien som sådan også spiller en rolle for kroniske forløp (20).

2.5 Formål

Formålet med denne oppgaven var å danne et grunnlag for å kunne vurdere Barneavdelingens rutiner for testing med nasofarynks-luftveis PCR hos innlagte barn med luftveisinfeksjon på barneavdelingen ved UNN. Det var ønskelig å kartlegge den kliniske nytten av prøven. Som ledd i denne kartleggingen ønsket vi også å undersøke om Covid-19 pandemien hadde endret prøvetakningsmønsteret for nasofarynks-luftveisPCR, samt se på den epidemiologiske fordelingen av luftveivirus i barnepopulasjonen som ble lagt inn med luftveisinfeksjon ved barneavdelingen.

Som grunnlag for dette ville vi:

- Beskrive populasjonen av barn med luftveivirus gjennom perioden med tanke på alders, alder, kjønn og varighet av innleggelse
- Undersøke om besvarelsestid av nasofarynks-luftveis PCR endret seg i de ulike periodene; før, under og etter Covid-19 pandemien.
- Vurdere den kliniske nytten av en nasofarynks-luftveis PCR. Hvor mange av nasofarynks-luftveis PCR som fikk klinisk konsekvens med fokus på start/stopp antibiotika, tidlig utskrivelse, isolasjon, konsekvens for behandlingsvurdering.

3 Materiale og metode

3.1 Datamateriale og studiepopulasjon

Datagrunnlaget i denne oppgaven er basert på et pasientuttrekk i DIPS Arena for innleggelser ved barneavdelingen ved UNN Tromsø med diagnosekodene J04 (Akutt laryngitt (laryngitis acuta) og trakeitt (tracheitis acuta), J05 (Akutt obstruktiv laryngitt (falsk krupp) og epiglotitt), J06 (Akutte infeksjoner i de øvre luftveiene, med flere og uspesifiserte lokalisasjoner), J09-18 (Influenza og pneumoni), J20-22 (Andre akutte infeksjoner i nedre luftveier). Alle innleggelserne er registrerte på respektive diagnosekoder. Alle innleggelser i perioden 01.06.2018 – 01.06.2023 ble inkluderte.

For hver enkelt innleggelse ble journal i DIPS arena gjennomgått og det ble registrert informasjon om innleggings- og utskrivelsestidspunkt, varighet av innleggelse, diagnosekode, tilleggsdiagnoser, isolasjon, om det ble tatt nasofarynks-luftveis PCR eller

hurtigtest, prøvedato og tidspunkt, resultat av prøve, alder, kjønn, rolle nasofarynkssvar fikk i den kliniske avgjørelsen vedrørende pasienten og om pasienten ble behandlet med respirasjonsstøtte eller antibiotika.

Hvilken rolle nasofarynksluftveisPCR spilte i behandlingen av pasienten ble registrert som: nasofarynkssvar medførte 1) antibiotika-bytte, 2) start av antibiotika-behandling, 3) avsluttet behandling med antibiotika, 4) inklusjon i studier som NAPIC og/eller INSTAR, 5) isolasjon 6) om nasofarynkssvar ble benyttet i klinisk behandlingsvurdering, men ikke ført til en direkte behandlingsekvens (pasienter i de andre kategoriene er dermed ikke inkludert i denne kategorien) og 7) ingen klinisk konsekvens

En forutsetning for vurdering om nasofarynksluftveisPCR har hatt betydning for det kliniske forløpet (definert som «brukt i klinisk behandlingsvurdering») var at nasofarynkssvar kom før utskrivelse, at vurderingen var nevnt i epikrisen og på den måten ble sett i sammenheng med pasientens klinikk og brukt som begrunnelse for behandlingsvurdering. I denne gruppen har ikke nasofarynksluftveisPCR ført til en direkte konsekvens for behandlingen, men ble godt begrunnet og har støttet opp om klinisk vurdering.

Etter fjerning av all personlig identifiserbar informasjon som personnummer og ID-nummer, og dermed anonymisering av datagrunnlaget, ble excel fila konvertert til SPSS etter endt datainnsamling for å utføre deskriptive statistiske analyser. Listen med ID-nummer var lagret på et sikkert område på UNN hvor kun prosjektleder og studenter hadde tilgang.

3.2 Statistiske analyser

Datamaterialet i denne oppgaven var ikke normalfordelt, og vi valgte derfor å bruke ikke-parametriske tester for å sammenlikne data. For kategoriske variabler har vi brukt Chi-Square test, mens for kontinuerlige variable ble det brukt Mann Whitney U-test og Kruskal-Wallis test. p-verdi $< 0,05$ ble regnet som signifikant. Alle analysene ble gjort i SPSS versjon 29.0.0.0 (241).

4 Resultater

4.1 Utvalg

Datagrunnlaget besto av innleggelser ved barneavdelingen. Dette tilsvarte 771 registrerte luftveisdiagnosekoder. Hver pasient og innleggelse ble kun registrert en gang. Innleggelser hvor det var registrert flere diagnosekoder ble ved data-uttrekk inkludert under hver diagnosekode. Pasienter registrert under flere diagnosekoder med samme ID-nummer og dato for innleggelse og utskrivelse ble sammenslått til en innleggelse for å unngå duplikater. Ved å fjerne duplikatinnleggelser ble datagrunnlaget innskrenket til 733 innleggelser. Videre ble også pasienter der epikrisen ikke ble funnet (3stk), pasienter med manglende informasjon i DIPS (nasofarynks-luftveisPCR kunne ikke gjenfinnes, opphold kunne ikke gjenfinnes, ikke nevnt luftveisinfeksjon) (9stk), og pasienter med lengre opphold som ikke var relatert til luftveisinfeksjoner (1stk) også ekskludert. Datagrunnlaget besto til slutt av 720 pasienter.

4.2 Beskrivelse av populasjonen i datagrunnlag

4.2.1 Populasjonen som helhet

Det ble til sammen 720 pasientforløp i datasettet. I 610 (84,7%) av forløpene ble det tatt nasofarynks-luftveisPCR og/eller hurtigtest, mens det i 110 (15,3%) av pasientforløpene ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR eller hurtigtest. Median alder (IQR) for hele populasjonen var 1 år (0,3). 323 var jenter (44,9%) og 397 var gutter (55,1%). Median innleggelsesvarighet (IQR) var 2 dager (1,4).

4.2.2 Antall innleggelser før, under og etter Covid-19 pandemien

Tabell 1 viser en oversikt over antall innleggelser under de ulike tidsperiodene. Totalt i vår tidsperiode var det 720 innlagte på barneavdelingen ved UNN i Tromsø med diagnosekodene beskrevet under Metode. Vi valgte å dele tidsperiodene inn i før Covid-19 pandemien (f.o.m. mai 2018 – t.o.m. februar 2020), under Covid-19 pandemien (f.o.m. mars 2020- t.o.m. mai 2021) og etter Covid-19 pandemien (f.o.m. juni 2021 – t.o.m. mai 2023). Perioden før pandemien var totalt 22 måneder, under pandemien var totalt 15 måneder, mens perioden etter pandemien totalt var 24 måneder. I gjennomsnitt var det 12,27 innleggelser i måneden med luftveisinfeksjon på barneavdelingen ved UNN i perioden før pandemien, 5,13 innleggelser i måneden i perioden under pandemien og 15,54 innleggelser i måneden etter pandemien.

Det var altså flest innleggelser i perioden etter pandemien. Perioden med færrest innleggelser var under Covid-19 pandemien. Det var signifikant høyere innleggelsesrate før Covid-19 pandemien sammenlignet med under Covid-19 pandemien (p-verdi <0,001). Det var også signifikant høyere innleggelsesrate etter Covid-19 pandemien sammenlignet med under pandemien (p-verdi <0,001). Innleggelsesraten var også signifikant høyere etter pandemien sammenlignet med før pandemien (p-verdi <0,001).

4.2.3 Nasofarynks-luftveisPCR

Av alle 720 innlagte pasienter i perioden, ble det ved 610 (84,7%) innleggelser tatt nasofarynks-luftveisPCR minst en gang per pasient. Dersom det var tatt flere nasofarynks-luftveisPCR i pasientforløpet ble kun den første prøven inkludert. Tabell 2 viser en oversikt over antall nasofarynks-prøver tatt i periodene før, under og etter Covid-19 pandemien. Det ble tatt signifikant flere nasofarynks-prøver etter Covid-19 pandemien sammenliknet med før Covid-19 pandemien (p-verdi = 0,041).

Det var 506 positive (83,0%), 86 negative (14,1%) og 18 (2,9%) inkonklusive nasofarynks-prøver blant disse. Tabell 3 viser en oversikt over resultatene av nasofarynks-luftveisPCR fordelt på tidsperiodene før, under og etter COVID-19 pandemien.

I tabell 3 fremkommer det at det var lik fordeling av positive nasofarynks-luftveisPCR før og etter COVID-19 pandemien. De fleste nasofarynks-luftveisPCR som ble tatt både før, under og etter pandemien var positive. I perioden etter COVID-19 pandemien ble det tatt 17 hurtigtester hos pasienter hvor det ikke var tatt nasofarynks-luftveisPCR. Én av disse hurtigtестene var negative, resterende var positive. Alle hurtigtестene ble inkludert i tabellen som nasofarynks-luftveisPCR.

Det var ingen signifikant forskjell i resultat av nasofarynks-luftveisPCR for de ulike tidsperiodene, det var ikke signifikant flere positive prøver i noen av periodene (p-verdi = 0,102).

4.2.4 Alder og varighet av innleggelser

Alderen blant pasientene i vår pasientgruppe var ikke normalfordelt. Median alder (IQR) var 1 år (0,3). Median innleggelsesvarighet for hele pasientgruppen var 2 dager. Det var en signifikant lengre innleggelsesvarighet hos pasienter under median alder sammenlignet med

pasienter over median alder (p-verdi = 0,013). Median innleggelsesvarighet (IQR) for pasienter under median alder var 2 dager (1,4), mens median innleggelsesvarighet (IQR) for pasienter over median alder var 2 dager (1,3). Gjennomsnittlig varighet av innleggelse hos barna under 1 år var 3,74 dager, mens for pasientene over 1 år var 3,04 dager.

4.2.5 Agens over og under median alder

Figur 2 viser en oversikt over agens fordelt på pasienter over (300 forløp) og under (206 forløp) median alder for pasienter med positiv nasofarynks-luftveisPCR. Av figuren kan vi se at RSV var funnet hos nesten dobbelt så mange pasienter under median alder som over median alder. For rhinovirus fant man over dobbelt så mange pasienter over median alder. For resterende virus er det jevnt fordelt mellom pasienter over og under median alder.

4.2.6 Sammenlikning av ulike variabler før, under og etter COVID-19 pandemien

4.2.6.1 Aldersfordeling, innleggelsesvarighet og kjønnsfordeling

Det var ikke signifikant forskjell i pasientenes alder i de ulike tidsperiodene (p-verdi = 0,820). Det kan likevel se ut til at det var en tendens til høyere alder hos pasienter innlagt under COVID-19 pandemien. Median alder (IQR) for pasienter i perioden før Covid-19 pandemien var 1 år (0,3), i perioden under Covid-19 pandemien var median alder (IQR) 1 år (0,4), etter Covid-19 pandemien var median alder (IQR) 1 år (0,3).

Median innleggelsesvarighet (IQR) for hele pasientgruppen var 2 dager (1,4). Det var en signifikant kortere innleggelsesvarighet hos pasienter innlagt under Covid-19 pandemien (p-verdi = 0,024) sammenlignet med etter Covid-19 pandemien. Median innleggelsesvarighet (IQR) under Covid-19 pandemien var 1 dag (1,2), mens median innleggelsesvarighet (IQR) før og etter Covid-19 pandemien var 2 dager (1,4).

Det var ingen signifikant kjønnsforskjell i de 3 periodene (p-verdi = 0,118).

4.2.6.2 Agens før, under og etter Covid-19 pandemien

Figur 3 viser fordelingen av agens fordelt på periodene før, under og etter Covid-19 pandemien for pasienter med positiv nasofarynks-luftveisPCR. Av figuren kan det ses ca. dobbelt så mange tilfeller av RSV i perioden etter Covid-19 pandemien sammenlignet med

perioden før pandemien. 47 tilfeller i perioden før (30,7% av alle positive nasofarynks-prøver for RSV) og 102 tilfeller i perioden etter Covid-19 (66,7% av alle positive nasofarynksprøver for RSV). For pasientforløp hvor det ble påvist flere agens ved nasofarynks-luftveisPCR var det flere tilfeller i perioden etter Covid-19 pandemien (31 tilfeller) sammenlignet med før Covid-19 pandemien (23 tilfeller), men prosentvis nesten lik fordeling, hhv 11,5% og 12,6%. For resterende agens er det ikke store sprik i fordelingen i de ulike periodene. Under Covid-19 pandemien var det flest tilfeller av rhinovirus (41 tilfeller, 74,5%).

4.2.6.3 Diagnosekoder som går igjen

For hele perioden var de fire mest frekvente diagnosekodene J06.9 Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier (217 tilfeller, 30,1%), J21.0 Akutt bronkiolitt som skyldes respiratorisk syncytialvirus (126 tilfeller, 17,5%), J22 Uspesifisert akutt infeksjon i nedre luftveier (54 tilfeller, 7,5%) og J15.9 Uspesifisert bakteriell pneumoni (44 tilfeller, 6,1%).

Dette var også de fire mest vanlige diagnosekodene i perioden før, samt i perioden etter Covid-19 pandemien. I perioden under Covid-19 pandemien var J06.9 Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier klart vanligst, med relativt lik fordeling blant de andre diagnosekodene.

4.2.6.4 Respirasjonsstøtte

72 pasientforløp ble gjennomgått og registrert om de hadde fått respirasjonsstøtte under innleggelse. Dette ble undersøkt hos pasienter med tilleggsdiagnose akutt respirasjonssvikt, respirasjonssvikt hos nyfødt, og pustestans. Disse diagnosekodene ble brukt som mål på hvilke pasienter som fikk respirasjonsstøtte. Pasienter som ikke fikk registrert noen av disse diagnosekodene ble antatt å ikke ha fått respirasjonsstøtte. Av pasientforløpene som ble gjennomgått hadde alle mottatt respirasjonsstøtte. Av disse var 11 (15,3%) innlagt i perioden før Covid-19 pandemien, 2 var innlagt under Covid-19 pandemien (2,8%) og 59 var innlagt i perioden etter Covid-19 pandemien (81,9%). Det var behov for respirasjonsstøtte ved signifikant flere pasientforløp i perioden etter Covid-19 pandemien sammenlignet med perioden før og under Covid-19 pandemien (p-verdi <0,001).

Det var også sammenheng mellom agens og behov for respirasjonsstøtte (p-verdi = 0,004), der man kan se økt behov hos pasienter innlagt med RS-virus.

4.2.6.5 Antibiotikabehandling

Det var totalt 123 pasienter hvor journal ble gjennomgått for å kartlegge antibiotika-behandling som ble gitt uavhengig av resultatet av nasofarynksprøven. Pasientene som ble gjennomgått var de registrert med diagnosekoden «J15 – bakteriell pneumoni», samt pasienter med tilleggsdiagnose akutt respirasjonssvikt, respirasjonssvikt hos nyfødt og pustestans, altså gruppen som er gjennomgått og som omtales videre i avsnittet er en selektert gruppe. Denne gruppen valgte vi da vi ønsket å se på de vi vurderte som sykest, altså pasienter med bakteriell pneumoni og respirasjonssvikt. Av gjennomgåtte pasienter var det 41 (33,3%) som ikke fikk antibiotika under innleggelse, 76 (61,8%) fikk antibiotika under innleggelse, 5 (4,1%) fikk antibiotika av andre årsaker enn luftveisinfeksjon og 1 (0,8%) fikk studiemedisin som følge av inklusjon i studie. Alle pasienter registrert med diagnosekode J15 – bakteriell pneumoni fikk antibiotika i forløpet.

Før Covid-19 pandemien var det totalt 36 pasienter som ble gjennomgått, der 31 av dem (86,1%) fikk antibiotika grunnet manglende bedring under oppholdet. Under Covid-19 pandemien var det 6 pasienter som ble gjennomgått, der 5 (83,3%) fikk antibiotika-behandling grunnet manglende bedring under oppholdet. Etter Covid-19 pandemien var det 81 pasienter som ble gjennomgått, der 40 (49,4%) av dem fikk antibiotika grunnet manglende bedring under oppholdet, mens 36 (44,4%) ikke fikk antibiotika-behandling. 5 (6,2%) fikk antibiotika-behandling av annen årsak enn luftveisinfeksjonen.

4.2.7 Agens

4.2.7.1 RS-virus

Det var totalt 506 pasienter innlagt med positiv nasofarynks-luftveisPCR. Av disse var det totalt 153 (30,2%) pasienter innlagt med positiv nasofarynks-prøve for kun RSV. Av disse 153 pasientene var 74 jenter (48,4%). 24 pasienter (13,6% av alle med RSV ved nasofarynks-luftveisPCR) hadde RSV i tillegg til et eller flere andre virus, disse ble ikke inkludert i analysene for RSV. I vårt datasett var det 47 pasienter (25,8% av alle med positiv nasofarynks-luftveisPCR i perioden) med nasofarynks-luftveisPCR positiv for kun RSV innlagt i perioden før Covid-19 pandemien. Under pandemien var det 4 (7,3%) pasienter innlagt med kun RS-virus. Etter Covid-19 pandemien var det 102 (37,9%) pasienter. Median innleggelsesvarighet (IQR) for pasienter innlagt med påvist RS-virus på nasofarynks-

luftveisPCR var 3 dager (2,4). Median alder (IQR) i denne pasientgruppen var 0 år (0,1). Av pasienter innlagt med RS-virus hadde 30 pasienter (19,6%) behov for respirasjonsstøtte.

Figur 4 viser en framstilling av sesongvariasjonen av RSV fra og med mai 2018 til og med mai 2023 hos innlagte pasienter på barneavdelingen ved UNN, med påvist RSV på nasofarynks-luftveisPCR. Antall tilfeller av RS-virus når en topp før Covid-19 pandemien i perioden desember 2018 – april 2019. Frekvensen under Covid-19 pandemien var tydelig lavere enn i de to andre periodene. Det var en klar topp etter Covid-19 pandemien, i perioden oktober 2021 – desember 2021. Denne insidenstoppen hadde klart flere tilfeller en tidligere topp i starten av 2019.

4.2.7.2 Rhinovirus

Det var totalt 159 pasienter (31,4% av alle positive nasofarynks-luftveisPCR) innlagt med positiv nasofarynks-prøve for kun rhinovirus under hele perioden. Av disse 159 pasientene var 69 jenter (43,4%). I perioden før Covid-19 pandemien var det 60 pasienter (33,0%) som var innlagt og som hadde positiv rhinovirus på nasofarynks-luftveisPCR. Under pandemien var det 41 (74,5%). I perioden etter pandemien var det 58 pasienter (21,6%). Median innleggelsesvarighet (IQR) blant pasientene med positiv rhinovirus på nasofarynks-luftveisPCR var 1 dag (1,3). Median alder (IQR) i denne pasientgruppen var 1 år (0,4). 9 pasienter (5,7%) med utslag på rhinovirus på nasofarynks-luftveisPCR hadde behov for respirasjonsstøtte under innleggelse. Den vanligste diagnosekoden (42%) blant denne pasientgruppen var J06.9 – Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier.

Figur 5 viser sesongvariasjonen av rhinovirus fra og med mai 2018 til og med mai 2023 hos innlagte pasienter på barneavdelingen ved UNN. Tilfellene med rhinovirus holdt seg på et noenlunde stabilt, lavt nivå i 2019, før det nådde en topp midt i Covid-19 pandemien, i perioden juni 2020 – desember 2020. I 2021 gikk det tilbake til et lavere nivå, før hyppigheten steg igjen på slutten av 2022.

4.2.7.3 SARS-CoV-2

Det var 2 pasienter med nasofarynks-luftveisPCR positiv for SARS-CoV-2 som ble innlagt i perioden etter Covid-19 pandemien. Begge disse pasientene var gutter. I de to andre periodene var det ingen innlagte med SARS-CoV-2. Median innleggelsesvarighet for disse

pasientene var 2,5 dager (gj. snitt 2,5 dager). Median alder var 2,5 år (gj. snitt 2,5 år). Ingen av disse pasientene hadde behov for respirasjonsstøtte eller antibiotikabehandling i forløpet. Begge disse pasientene ble innlagt med diagnosekoden J06.9 – Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier.

4.2.7.4 Flere agens

60 (11,9%) pasienter hadde flere agens påvist på nasofarynks-luftveisPCR gjennom hele perioden. 27 pasienter var jenter (45,0%). Én av disse fikk påvist 3 agens på nasofarynks-luftveisPCR, resten fikk påvist 2 agens. Av pasientene med 2 agens var det 34 pasienter som hadde rhinovirus som et av agensene og 24 pasienter som hadde RS-virus som et av agensene. Dette var de to hyppigste virusene hos pasienter med flere agens, både i kombinasjon med hverandre eller i kombinasjon med andre virus. 13 hadde coronavirus OC43 som ett av agensene og 12 hadde adenovirus som et av agensene.

Det var 23 innlagte pasienter i perioden før Covid-19 pandemien (12,6% av alle med positiv nasofarynks-luftveisPCR i perioden) som fikk påvist flere enn ett agens på nasofarynks PCR. Under pandemien var det 6 pasienter (10,9%) i denne gruppen. Etter pandemien var det 31 pasienter (11,5%).

Median innleggelsesvarighet (IQR) for pasienter med påvist mer enn ett virus på nasofarynks-luftveisPCR var 2 dager (1,4). Median alder (IQR) i denne pasientgruppen var 0,5 år (0,1).

Av pasientene i denne gruppen var det 6 (10,0%) som hadde behov for respirasjonsstøtte. Diagnosekoden som hadde flest pasienter fra denne gruppen var J21.0 – Akutt bronkiolitt som skyldes respiratorisk syncytialvirus (16 pasienter)

Figur 6 viser sesongvariasjon av antall pasienter innlagt på barneavdelingen med flere agens påvist ved nasofarynks-luftveisPCR i perioden f.o.m. mai 2018 t.o.m. mai 2023. Antall tilfeller av flere agens holder seg stabilt i 2018-2020. Insidensen nådde en topp i perioden etter Covid-19 pandemien, fra oktober 2021 – desember 2021, før nivået stabiliserte seg igjen i 2022 og 2023.

4.2.8 Pasientforløp hvor det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR

Av 720 ble det i 110 pasientforløp ikke tatt nasofarynks-luftveisPCR. Dette tilsvarer 15,3%. Vi ønsket å finne ut hvilke barn som hadde nytte av nasofarynks-luftveisPCR og hva som skilte denne pasientgruppen fra de andre. Vi så derfor nærmere på gruppen som ikke hadde tatt nasofarynks-luftveisPCR for å se om denne i stor grad skilte seg ut som annerledes fra den gruppen som fikk tatt prøve.

4.2.8.1 Alder, kjønn, innleggelsesvarighet

Median alder (IQR) blant pasienter der det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR var 2 år (0,4). Alderen i gruppen der det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR var signifikant høyere enn gruppen der det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR (p-verdi = 0,010). Av disse pasientene var 41 jenter (37,3%). Median innleggelsesvarighet (IQR) var 1 dag (1,2). Dette gir en signifikant kortere innleggelsesvarighet hos pasientgruppen der nasofarynks-luftveisPCR ikke ble tatt sammenliknet med pasientgruppen hvor nasofarynks-luftveisPCR ble tatt (p-verdi = 0,001).

4.2.8.2 Diagnosekoder som går igjen

Blant pasientforløp der det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR var diagnosekoden J06.9 – Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier (56,4%) vanligst, etterfulgt av J22 – Uspesifisert akutt infeksjon i nedre luftveier (10,0%), J15.9 – Uspesifisert bakteriell pneumoni (9,1%)

4.2.8.3 Gruppen hvor det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR

Sammenliknet med gruppen hvor det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR var det i denne gruppen signifikant høyere alder (p-verdi = 0,010) og kortere innleggelsestid (p-verdi = 0,001). Forskjellene i innleggelsestid er dog praktisk sett selv om den er signifikant, ikke så stor at den kan brukes til å skille mellom gruppene.

4.3 Klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR

4.3.1 Pasientgruppe med nytte av nasofarynks-luftveisPCR

Av 610 nasofarynks-luftveisPCR var det 2 (0,3%) prøver som førte til antibiotika-bytte, 3 (0,5%) førte til start av antibiotika-behandling, 9 (1,5%) førte til avslutning av antibiotika-behandling, 79 (13,0%) ble brukt i klinisk behandlingsvurdering, 18 (2,9%) ble inkludert i studier, hvorav 13 i NAPiC og 5 i INSTAR. I et (0,2%) pasientforløp ble det beskrevet i

epikrise at pasienten ble isolert etter nasofarynkssvar forelå. En (0,2%) pasient ble utskrevet tidligere enn planlagt. For 497 (81,5%) pasientforløp hadde nasofarynks-luftveisPCR ingen klinisk konsekvens. Dette er framstilt i figur 7.

4.3.2 Pasientgruppen som ikke hadde klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR

4.3.2.1 Alder, kjønn, innleggelsesvarighet, agens og diagnosekoder som går igjen

Median alder for denne pasientgruppen var 1 år. Av alle 497 (81,5%) som ikke hadde klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR var 225 (45,3%) jenter. Median innleggelsesvarighet hos disse pasientene var 2 (1,3) dager.

Det var flest tilfeller av RS-virus (129 tilfeller (25,96%)) og Rhinovirus (128 tilfeller (25,75%)) i denne pasientgruppen. 91 av pasientene hadde negativ eller inkonklusiv nasofarynks-luftveisPCR (18,3%).

130 pasienter (26,2%) hadde diagnosekoden J06.9 - Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier. 110 pasienter (22,1%) hadde diagnosekoden J21.0 – akutt bronkiolitt som skyldes respiratorisk syncytialvirus. Dette var de klart største diagnosekodene blant pasientgruppen som ikke hadde klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR.

4.3.3 Negativ, inkonklusiv og positiv nasofarynks-luftveisPCR – sammenlikning

Fordelingen av positive, negative og inkonklusive nasofarynks-luftveisPCR er framstilt i tabell 3.

Median alder (IQR) i gruppen med negativ nasofarynks-luftveisPCR var 2 år (0,6), mens median alder (IQR) i gruppen med positiv nasofarynks-luftveisPCR var 1 år (0,2). Det var signifikant høyere alder i gruppen med negativ nasofarynks-luftveisPCR sammenliknet med positiv nasofarynks-luftveisPCR (p-verdi <0,001).

Median innleggelsesvarighet (IQR) var 2 dager (1,4) for hele gruppen der det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR. For gruppen med positiv nasofarynks-luftveisPCR var median innleggelsesvarighet (IQR) 2 dager (1, 4). For gruppen med negativ prøve var median innleggelsesvarighet (IQR) 2 dager (1, 3). Det var ingen signifikant forskjell i innleggelsesvarighet mellom de tre gruppene (negativ, positiv eller inkonklusiv nasofarynks-prøve) (p-verdi = 0,469).

I gruppen med positiv nasofarynks-luftveisPCR var det 230 jenter (45%). I gruppen med negativ nasofarynks-luftveisPCR var det 44 jenter (51%). Det var ingen signifikant kjønnsforskjell i de forskjellige gruppene (negativ, inkonklusiv og positiv nasofarynks-luftveisPCR) (p-verdi = 0,610).

4.3.4 Pasienter med behov for respirasjonsstøtte og nytte av nasofarynks-luftveisPCR

Som nevnt tidligere hadde 72 pasienter en tilleggsdiagnose som omfattet akutt respirasjonssvikt og alle disse hadde behov for respirasjonsstøtte i forløpet. Av pasientene med behov for respirasjonsstøtte var det i 69 (95,8%) av forløpene tatt nasofarynks-luftveisPCR. I 50 av disse forløpene (72,5%) hadde ikke nasofarynks-prøven klinisk behandlingsekvens. I pasientgruppen som ikke fikk respirasjonsstøtte var det 82,6% av pasientene som ikke hadde klinisk konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR. I 14 (20,3%) pasientforløp ble nasofarynks-luftveisPCR brukt i klinisk behandlingsevurdering, 1 (1,4%) førte til at antibiotika-behandling ble avsluttet. 4 (5,8%) pasientforløp ble inkludert i studier som NAPiC eller INSTAR.

4.3.5 Pasienter med behov for antibiotika og nytte av nasofarynks-luftveisPCR

Av pasienter gjennomgått for antibiotika-behandling, fikk totalt 82 pasienter antibiotika-behandling uavhengig av resultatet på nasofarynks-prøven. 76 pasienter fikk antibiotika grunnet manglende bedring, 1 pasient hadde fått antibiotika som ble seponert under innleggelse, 5 hadde fått antibiotika av annen årsak, 41 pasienter fikk ikke antibiotika.

Vi har tatt utgangspunkt i de 77 pasientene som fikk antibiotika grunnet manglende bedring og pasienten som fikk antibiotika som ble seponert under innleggelse for å se nærmere på deres nytte av nasofarynks-luftveisPCR. Det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR i 65 av disse pasientforløpene. Av disse var det 5 prøver som ble brukt i klinisk behandlingsevurdering. 1 prøve førte til antibiotika-bytte, 2 førte til start av antibiotika-behandling, 1 førte til slutt av antibiotika-behandling. 4 pasienter ble inkludert i NAPiC og fikk studiemedisin (antibiotika eller placebo). 1 pasient ble isolert på bakgrunn av nasofarynkssvar.

4.3.6 Alder og klinisk konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR

Figur 8 viser fordelingen av pasienter over og under median alder for de ulike konsekvensene nasofarynks-luftveisPCR gav. For de pasientforløp der det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR

var median alder 1 år (0,3). Det var til sammen 610 pasientforløp der det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR. 234 (38,4%) var under median alder.

4.3.7 Agens og nytte av nasofarynks-luftveisPCR

Vi har sett på hvordan nasofarynks-luftveisPCR førte til ulike behandlingsekvenser for de ulike agens hos pasienter med positiv nasofarynks-luftveisPCR.

Tabell 4 viser behandlingsekvens for nasofarynks-luftveisPCR for RSV, rhinovirus, SARS-CoV-2 og flere agens. Vi har i våre resultater funnet at de fleste nasofarynks-luftveisPCR ikke førte til noen endring i behandling hos denne pasientgruppen. For rhinovirus var det flest prøver som ble brukt i behandlingsevurdering. Det var kun 2 tilfeller av SARS-CoV-2, ved begge disse tilfellene ble nasofarynkssvar brukt i behandlingsevurdering.

4.4 Besvarelse av nasofarynks-luftveisPCR

4.4.1 Svartid av nasofarynks-luftveisPCR

Ved journalgjennomgang fant man at det var tatt nasofarynks-luftveisPCR i 610 av pasientforløpene. I lab-uttrekk fra mikrobiologen ble det registrert 590 nasofarynks-luftveisPCR. 20 nasofarynkssvar manglet dermed i lab-uttrekk. 17 av disse var hurtigtester. 3 manglet av ukjent årsak. Det var i tillegg ved 3 av nasofarynks-luftveisPCR bare registrert dato og tidspunkt for godkjent svar av SARS-CoV-2. I analyser som beskriver svartid ble kun de resterende 587 nasofarynks-luftveisPCR inkludert.

19 av disse nasofarynks-luftveisPCR var tatt i forkant av innleggelse, enten ved poliklinisk konsultasjon, hos fastlege, på legevakt eller ved annet UNN sykehus. Disse ble ikke inkludert i analysene for svartid, da de ikke ble tatt under innleggelse, men de ble inkludert i analyser angående nasofarynkssvar i forhold til utskrivelse.

Svartiden ble definert som prøve registrert i DIPS til svar forelå i DIPS. Gjennomsnittlig svartid av nasofarynks-luftveisPCR totalt for hele perioden var 44,71 timer. Median svartid (IQR) for hele perioden var 42 timer (25,58).

4.4.2 Svartid av nasofarynks-luftveisPCR før, under og etter Covid-19 pandemien

I perioden før Covid-19 pandemien var gjennomsnittlig svartid på nasofarynks-luftveisPCR 44 timer, median svartid (IQR) var 41 timer (28,51). Under Covid-19 pandemien var gjennomsnittlig svartid 51 timer, median svartid (IQR) var 46 timer (35,64). I perioden etter pandemien var gjennomsnittlig svartid 44 timer, median svartid (IQR) var 40 timer (22,62). Det var ingen signifikant forskjell i median svartid i de ulike tidsperiodene (p-verdi = 0,077).

4.4.3 Nasofarynks-luftveisPCR svartid i forhold til utskrivelse

Tabell 5 viser antall og prosentandel av nasofarynkssvar som kom før og etter utskrivelse i periodene før, under og etter Covid-19 pandemien. Tabellen viser en tendens til at resultatet på nasofarynks-luftveisPCR oftere kom etter utskrivelse under Covid-19 pandemien i forhold til de andre to periodene. Median besvarelsestid før Covid-19 pandemien var 0,5 dager før utskrivelse. Under Covid-19 pandemien var det 1 dag etter utskrivelse, mens etter Covid-19 pandemien var det samme dag som utskrivelse.

Det var signifikant flere som fikk nasofarynkssvaret etter utskrivelse under Covid-19 pandemien sammenliknet med de to andre tidsperiodene (p-verdi < 0,001).

4.4.4 Pasientgruppe med nasofarynks-luftveisPCR svar etter utskrivelse

Vi ønsket å se nærmere på gruppen som fikk nasofarynks-resultatet etter utskrivelse, da prøven i disse tilfellene ikke har bidratt i den kliniske behandlingsvurderingen. Det var totalt 189 pasienter som fikk prøveresultatet etter utskrivelse. Blant dem var det 92 jenter (48,7%). De hadde en median alder (IQR) på 1 år (0,4), samt median innleggelsesvarighet (IQR) på 1 dag (1,1). Denne gruppen hadde høyest forekomst av Rhinovirus (37,6%) og RS-virus (14,3%). 21,2% hadde negativ eller inkonklusiv nasofarynks-luftveisPCR. I 4 (2,1%) pasientforløp ble det gitt respirasjonsstøtte. De hyppigste diagnosekodene i denne gruppen var J06.9 – Uspesifisert akutt infeksjon i øvre luftveier, J22 – Uspesifisert akutt infeksjon i nedre luftveier, J21.0 – Akutt bronkiolitt som skyldes respiratorisk syncytialvirus.

Gjennomsnittlig svartid for nasofarynks-luftveisPCR i denne pasientgruppen var 60,23 timer. Median svartid (IQR) var 53 timer (42, 76).

5 Diskusjon

5.1 Viktigste funn

Vi ønsket i vår studie å undersøke den kliniske nytten av nasofarynks-luftveisPCR, ved å studere 720 innleggelser. Av disse ble nasofarynks-prøver tatt i 610 pasientforløp, hvorav 83,0% av prøvene var positive. 81,5% av alle nasofarynks-prøver som ble tatt resulterte ikke i endringer i behandlingsregimet. Kun 2,3% av prøvene førte til en direkte endring, oppstart eller avslutning av antibiotikabehandling. 13% (av alle pasienter der det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR) fikk ingen direkte behandlingsekvens av nasofarynks-prøven, men den ble brukt i klinisk behandlingsvurdering.

I gruppen som ikke hadde nytte av nasofarynks-luftveisPCR var det hyppigst forekomst av RS-virus og rhinovirus, og 10% av pasientene trengte respirasjonsstøtte.

Sammenligningen mellom negative og positive nasofarynks-luftveisPCR-resultater viste ingen signifikante forskjeller i innleggelsesvarighet, men aldersforskjellen var signifikant høyere blant gruppen med negativ prøve.

Blant pasienter som trengte respirasjonsstøtte, hadde 72,5% ingen klinisk nytte av nasofarynks-prøven, mens for pasienter som ble gjennomgått for antibiotikabehandling og fikk antibiotika hadde 81,3% ingen klinisk nytte av nasofarynks-prøven.

Analyse av populasjonen viste ingen signifikante forskjeller i antall positive eller negative resultater på nasofarynks-luftveisPCR før, under og etter pandemien. Rhinovirus var det mest prevalente viruset under pandemien. Sesongvariasjon viste at RS-virus toppet like etter pandemien. To pasienter ble innlagt med SARS-CoV-2, uten behov for antibiotika eller respirasjonsstøtte. Pasienter der det ikke ble tatt nasofarynks-luftveisPCR var eldre barn med kortere innleggelsesvarighet. 67,8% av pasientene fikk svar før utskrivelse og 32,2% etter utskrivelse. Rhinovirus var det vanligste agens i gruppen som fikk svar etter utskrivelse. Svartiden for resultatene varierte ikke signifikant mellom de tre tidsperiodene.

5.2 Klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR

Våre resultater viser at nasofarynks-luftveisPCR som regel ble tatt på barna innlagt på UNN med luftveissymptomer, men at prøven sjeldent førte til en direkte klinisk konsekvens for det enkelte barn, selv om de fleste prøvene var positive. I flere tilfeller kom ikke svaret på prøven

før etter utskrivelse og kunne dermed ikke bidra i den kliniske behandlingsvurderingen. I våre data var det 32,2% som fikk svar på prøven etter utskrivelse. Hos disse pasientene var rhinovirus det hyppigste agens (37,6%). De hadde kortere median innleggelsesvarighet (1 dag) enn populasjonen som helhet (2 dager). Dette kan tyde på at hos pasienter med milde sykdomsforløp med rhinovirus vil innleggelsesvarigheten være kortere enn svartiden og de vil derfor ikke ha nytte av prøven. En annen årsak til at prøvesvar kommer etter utskrivelse kan ha vært økt svartid på grunn av søndager og helligdager. Dette ble ikke tatt hensyn til i analysene angående svartid.

2,6% av alle prøvene førte til en direkte endring av behandling eller innleggelsesforløpet, dette inkluderte start/stopp/endring av antibiotika-behandling, isolasjon og tidligere utskrivelse. Behandling for virale luftveisinfeksjoner retter seg hovedsakelig mot symptomer. Ved barneavdelingen på UNN gis det ingen behandling som retter seg direkte mot virale agens. Antibiotika-behandling startes som regel på bakgrunn av klinisk bilde, ofte ved mistanke om bakteriell superinfeksjon. Det er derfor nærliggende å tenke at nasofarynks-prøven sjeldent har en betydning for behandlingsforløpet av den enkelte pasient, men heller kan bidra til å bekrefte mistanke om tilstedeværelse av viralt agens. Dette kommer også frem i vårt datagrunnlag, der vi så at i tilfeller der nasofarynks-luftveisPCR førte til en klinisk konsekvens ble det hyppigst brukt til å bidra til/støtte opp under den kliniske vurderingen. I studien av J. O. Wishaupt et al. undersøkte de om nasofarynks-luftveisPCR fikk en klinisk konsekvens. De fant ingen forskjell i innleggelsesvarighet eller antall innleggelser mellom de to undersøkte gruppene. De så også på antibiotika-behandling. Der antibiotika-behandling ble gitt, gav det ingen forskjell i lengde på behandlingen. Denne studien styrker mistanken om at nasofarynks-luftveisPCR sjeldent får en direkte klinisk konsekvens for pasienten.

Det kunne vært nyttig å identifisere spesifikke grupper som kan nyttiggjøre seg av nasofarynks-luftveisPCR for å begrense prøvetaking kun til de pasientene som vil ha nytte av svaret. For å kunne si noe om dette har vi sett nærmere på gruppen uten klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR for å se om vi fant noe «mønster» som kan gjøre at man avstår fra prøvetaking i denne gruppen. Gruppen uten klinisk nytte av nasofarynks-luftveisPCR skilte seg ikke nevneverdig ut fra populasjonen som helhet og det er derfor vanskelig å peke på noe spesifikt som kunne «plukke» disse ut. Vi så også nærmere på gruppen med negativ prøve for å kunne bestemme et «mønster» for disse slik at de kan plukkes ut til å ikke «trenge» nasofarynks-luftveisPCR. Pasientgruppen med negativ nasofarynks-luftveisPCR hadde høyere alder sammenliknet med gruppen med positiv nasofarynks-luftveisPCR, ellers var det

lite som skilte disse gruppene. Pasientgruppen som fikk prøvesvar etter utskrivelse hadde en kortere median innleggelsesvarighet enn populasjonen som helhet (1 dag vs. 2 dager). Det vanligste agens i denne gruppen var rhinovirus. Ellers var det ingen tydelige forskjeller fra populasjonen som helhet.

Våre resultater viste ingen tydelige karakteristika for pasienter hvor det er nyttig å ta nasofarynks-luftveisPCR, men man kan ikke utelukke at noen subgrupper vil ha større nytte av prøven. For å kunne si mer om dette vil man ved senere studier måtte se på andre parametre som kan bidra til å skille gruppene.

Nasofarynks-luftveisPCR kan være nyttig for å kunne si noe om pasientens videre forløp, samt hvordan den epidemiologiske fordelingen av ulike agens varierer gjennom en sesong. Dette beskrives også i Heimdals doktoravhandling (3). Hun skriver om to grunner til å ta nasofarynks-luftveisPCR: 1) at det kan bidra i den kliniske behandlingsbeslutningen, samt 2) at man kan holde et overblikk over samfunnsmessig byrde av de ulike luftveisagens. Dette kan bidra til forskning og utvikling av helseinstitusjoner samt behandlingsalternativer. I vår studie har vi sett at på individnivå vil prøven ofte ha liten direkte betydning for den kliniske behandlingsbeslutningen, men at den på samfunnsnivå vil kunne ha en større betydning, slik også Heimdals beskriver (3).

5.3 Beskrivelse av populasjonen

Det er tydelig at Covid-19 pandemien hadde konsekvens for den epidemiologiske fordelingen av ulike luftveisagens. Det kom en klar topp av RSV ved letting av restriksjoner i etterkant av Covid-19 pandemien. Denne toppen samstemmer med det FHI beskriver som et tidlig og kraftig utbrudd på høsten i 2021 (13). Pasienter som ble innlagt i perioden etter Covid-19 pandemien hadde økt behov for respirasjonsstøtte. Det kan diskuteres om dette skyldes RSV som hadde sin topp i denne perioden, da det fremkommer i våre resultater at pasienter innlagt med dette viruset hadde lengre median innleggelsesvarighet (3 dager), noe som kan tyde på mer alvorlig sykdomsforløp. Pasientgruppen med høyest insidens av RSV var barn på 1-2mnd (14). Dette kan også ses i våre data, som viste at det er en lavere median alder blant barn med RSV sammenliknet med den generelle populasjonen. De yngste barna i vår populasjon hadde også lengre innleggelsestid enn barna over median alder. Ved slike utbrudd vil bekreftelse av luftveisagens kunne være nyttig med tanke på kohortisolasjon og personer i risikogrupper.

32% fikk svar på nasofarynks-prøven etter utskrivelse. Det så ut til at det var flere under Covid-19 pandemien som fikk svar etter utskrivelse (49,4%). Likevel så vi ingen forskjell i svartid mellom periodene, men heller en kortere innleggelsesvarighet hos pasientene innlagt under Covid-19 pandemien. Dette kan mulig ses i sammenheng med at det under pandemien var flest innleggelser med rhinovirus, samt en tendens til høyere alder blant pasientene. Dette vil trolig gi et mildere sykdomsforløp og dermed kortere innleggelsesvarighet. Median innleggelsesvarighet hos pasienter med rhinovirus var 1 dag, median i hele populasjonen var 2 dager. Under Covid-19 pandemien var det pålagt å teste alle med luftveisinfeksjoner med tanke på smittespredning og isolasjon. Vi så i våre data at det ble tatt nasofarynks-luftveisPCR på flere pasienter i denne perioden (94,8%) enn i de andre periodene (hhv. 80,0% før Covid, 86,1% etter Covid). Det ble tatt flere prøver etter Covid-19 pandemien sammenlignet med før pandemien, noe som kan tyde på at Covid-19 pandemien har hatt innvirkning på testrutinene hos barn med luftveisinfeksjon ved barneavdelingen ved UNN. Likevel ser det ikke ut til at Covid-19 pandemien har ført til noen nevneverdig endring i svartid av nasofarynks-prøver. Våre data viste at det kun var 2 pasienter innlagt på barneavdelingen ved UNN med påvist SARS-CoV-2 på nasofarynks-luftveisPCR. Ingen av disse hadde behov for respirasjonsstøtte. Dette tyder på at det var få barn som hadde et alvorlig sykdomsforløp som følge av infeksjon med SARS-CoV-2. Ifølge FHI er de fleste som blir innlagt med viruset blant den eldre befolkningen, eventuelt personer med underliggende sykdom (21).

5.4 Styrker

Datagrunnlaget i denne studien omfattet mange pasientforløp over en tidsperiode på ca. 5 år. Alle innleggelser blant barn med luftveisinfeksjon i vår definerte tidsperiode ble inkludert. Få pasientforløp ble ekskluderte. Det er dermed liten risiko for seleksjonsbias og resultatene vil kunne være representative for en stor populasjon.

Ved journalgjennomgang som ga datagrunnlag ble informasjon innhentet fra epikriser, labsvar, innleggelsesdato, utskrivelsesdato og diagnosekoder for innleggelse. I tillegg ble det gjort et uttrekk av laboratoriet som hentet ut informasjon angående nasofarynks-prøvene for de aktuelle pasientforløpene. Dette var info om innsendte nasofarynks-luftveisPCR ble bekreftet mottatt, samt dato og tidspunkt for prøvetaking, innsending og svar fra mikrobiologen. Vi har med andre ord sett på flere faktorer fra hvert innleggelsesforløp, i tillegg til at laboratoriet har bidratt med ytterligere informasjon, samt bekreftet at

nasofarynks-luftveisPCR er mottatt. Dette har bidratt til at informasjon angående nasofarynks-prøve med stor sikkerhet er korrekt og troverdig.

5.5 Svakheter

Da vi hadde stort antall av pasienter å gjennomgå under journalgjennomgang ble kun epikrise lest og lagt til grunn for registrering av data. Andre journalnotat fra innleggelse og inntakjournal ble ikke lest. Dette muliggjør at vi kan ha gått glipp av noe informasjon dersom det ikke er skrevet i epikrise. Informasjon angående hvilken klinisk konsekvens nasofarynks-luftveisPCR gav er hentet fra epikrise. Dermed må nasofarynkssvar og pasientforløp ha vært godt beskrevet i epikrise for at klinisk konsekvens av prøven skal ha blitt registrert. Dersom det er gjort vurderinger angående behandling i etterkant av nasofarynks-luftveisPCR som ikke er kommet fram i epikrise vil dette ikke ha blitt registrert. Dette er en svakhet i vår studie som bidrar til mindre sikre resultater hva angår konsekvens av nasofarynks-resultat.

Data ved journalgjennomgang ble manuelt registrert, noe som kan gi en risiko for feilregistrering. Dette er også en mulig feilkilde i vår oppgave. I tillegg ble bare en diagnosekode registrert. Hos de pasienter med flere diagnosekoder ble resterende diagnosekoder registrert som tilleggsdiagnoser. Ved første journalgjennomgang ble ikke informasjon angående respirasjonsstøtte og antibiotikabehandling hentet ut for alle pasienter, kun for de der denne informasjonen hadde betydning for endring av behandling som følge av nasofarynks-luftveisPCR. Endring i antibiotikabehandling som følge av nasofarynkssvar ble derimot registrert hos alle pasienter. Enkelte grupper av pasienter ble i ettertid gjennomgått på nytt for å undersøke for disse faktorene (respirasjonsstøtte og antibiotika-behandling), valg av disse pasientgruppene er beskrevet under metodedel. Dette medfører mindre populasjon for disse faktorene og gjør at resultater som omhandler disse er mer usikre. Ved en evt. senere oppgave på dette temaet vil dette være viktige faktorer å få registrert for alle pasienter, særlig informasjon om antibiotikabehandling.

Når det gjelder registrering og analysing av svartid for nasofarynks-luftveisPCR må det tas i betraktning at prøvetidspunkt registreres manuelt av den som rekvirerer prøven. Dette medfører usikkerhet rundt svartiden som er oppgitt i vår oppgave.

Vi har ved gjennomføring av journalgjennomgang og skriving av masteroppgave gjort oss noen erfaringer om hva vi kunne gjort annerledes for å kunne kommet fram til noen mer

tydelige svar. Vi kunne på et tidligere tidspunkt, før journalgjennomgang, hatt en mer tydelig definisjon av variabler, spesielt når det kom til registrering av konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR. I tillegg kunne vi registrert antibiotikabehandling hos alle pasienter, ikke bare dersom antibiotika ble gitt som følge av nasofarynks-luftveisPCR. Dette ville vært en nyttig parameter å undersøke videre.

6 Implikasjon av funn og konklusjon

Nasofarynks-luftveisPCR er en inngripende undersøkelse som kan medføre ubehag for pasienten. Hos barn bør man prøve å minimere bruk av inngripende/ubehagelige undersøkelser i størst mulig grad. Slike undersøkelser bør derfor gjøres i tilfeller med god indikasjon. Vår studie tyder på at nasofarynks-luftveisPCR tas ved de fleste innleggelser på UNN hos barn med luftveissymptomer, men sjeldent har nytte for pasientens kliniske behandlingsvurdering. Det kommer ikke frem i vår studie hvilke pasientgrupper det kan være nyttig å bekrefte agens ved en nasofarynks-luftveisPCR, men det er mulig at enkelte subgrupper kan ha nytte av prøven. Prøven kan være nyttig for å kunne si noe om forløpet der vi ser noen ulike trender mellom de ulike agens, samt for pasienter med nære relasjoner i risikogrupper. I tillegg kan denne prøven være nyttig på samfunnsnivå for å vise epidemiologisk fordeling og trender av ulike agens, samt for isolasjon av pasienter. Det bør derfor gjøres større studier rundt temaet, slik at man kan komme med mer konkrete anbefalinger for når prøven bør tas.

Referanseliste

1. Guibas GV, Papadopoulos NG. Viral Upper Respiratory Tract Infections. *Viral Infections in Children, Volume II*. 2017:1-25.
2. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
3. Heimdal I. The Burden of Human Coronavirus in Norwegian Children Hospitalized with Respiratory Tract Infections [Doktorgradsavhandling, Faculty of Medicine and Health Sciences]: Norwegian University of Science and Technology, NTNU; 2022.
4. Pneumonia in children: World Health Organization; [updated 11.11.2022; cited 2023 13.02]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
5. Håvard Ove Skjerven KØ, Jon Olav Hunderi, Torbjørn Nag. Akuttveileder i pediatri: 7.4 Akutt bronkiolitt: Helsebiblioteket; 2019 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/akuttveileder-i->

[pediatri/7.lunge-og-luftveissykdommer-inkludert-luftveisinfeksjoner/7.4-akutt-bronkiolitt#-helsebiblioteket-innhold-retningslinjer-pediatri-akuttveileder-i-pediatri-7lunge-og-luftveissykdommer-inkludert-luftveisinfeksjoner-74-akutt-bronkiolitt](#).

6. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019;74(1):40-52.
7. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Nordbø SA, Døllner H. Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway. *J Infect Dis*. 2019;219(8):1198-206.
8. Norway CRISI. Antibiotika ved pneumoni hos førskolebarn 2024 [Prosjekt-ID: 578451]. Available from: <https://app.cristin.no/projects/show.jsf?id=578451>.
9. Norway CRISI. INSTAR-studien: En randomisert, dobbeltblind studie for å forebygge astma hos barn 2023 [Prosjekt-ID: 640127]. Available from: <https://app.cristin.no/projects/show.jsf?id=640127>.
10. Wurzel DF, Marchant JM, Clark JE, Mackay IM, Wang CY, Sloots TP, et al. Respiratory virus detection in nasopharyngeal aspirate versus bronchoalveolar lavage is dependent on virus type in children with chronic respiratory symptoms. *J Clin Virol*. 2013;58(4):683-8.
11. Robert S, Lhommet C, Le Brun C, Garot D, Legras A, Mankikian J, Goudeau A. Diagnostic performance of multiplex PCR on pulmonary samples versus nasopharyngeal aspirates in community-acquired severe lower respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2018;108:1-5.
12. Høiby N, Skinhøj P. *Klinisk mikrobiologi og infeksjonsmedisin*. 4. udg. ed. København: FADL; 2014.
13. Folkehelseinstituttet. RS-virusinfeksjon - veileder for helsepersonell 2023 [updated 13.12.2023]. Available from: <https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/rs-virusinfeksjon/?term=#referanser>.
14. Havdal LB, Bøås H, Bekkevold T, Kran AB, Rojahn AE, Størdal K, et al. The burden of respiratory syncytial virus in children under 5 years of age in Norway. *J Infect*. 2022;84(2):205-15.
15. T. Bruun HL. Rhinovirus - veileder for helsepersonell: Folkehelseinstituttet; 2024 [updated 02.04.2024]. Available from: <https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/rhinovirusinfeksjon/?term=#referanser>.
16. Nikolaos G, Papadopoulos MM, Mariza Tsolia, Apostolos Bossios, Eleni Astra, Anargiroula Prezerakou, Dimitrios Gourgiotis, and Dimitrios Kafetzis. Association of Rhinovirus Infection with Increased Disease Severity in Acute Bronchiolitis. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2002;165.
17. Teo KW, Patel D, Sisodia S, Roland D, Gaillard EA, Tang JW. Rhinovirus persistence during the COVID-19 pandemic-Impact on pediatric acute wheezing presentations. *J Med Virol*. 2022;94(11):5547-52.
18. Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver MB, Dwyer DE, Irwin M, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(47).
19. Winther B, McCue K, Ashe K, Rubino JR, Hendley JO. Environmental contamination with rhinovirus and transfer to fingers of healthy individuals by daily life activity. *J Med Virol*. 2007;79(10):1606-10.
20. Maison N, Omony J, Rinderknecht S, Kolberg L, Meyer-Bühn M, von Mutius E, et al. Old foes following news ways?-Pandemic-related changes in the epidemiology of viral respiratory tract infections. *Infection*. 2024;52(1):209-18.

21. Folkehelseinstituttet. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19 2022 [updated 07.02.2022. Available from:

<https://www.fhi.no/ss/korona/koronavirus/coronavirus/fakta/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=>.

22. Methi F, Stordal K, Telle K, Larsen VB, Magnusson K. Hospital Admissions for Respiratory Tract Infections in Children Aged 0-5 Years for 2017/2023. Front Pediatr. 2021;9:822985.

23. Vilde Bergstad Larsen KS, Kjetil Telle, Fredrik Methi, Karin Magnusson. A comparison of health care use after severe COVID-19, respiratory syncytial virus, and influenza in children. medRxiv The Preprint Server For Health Sciences. 2021;Version 1.

Figur og tabell

Tabeller

Tabell 1

Tabell 1: Antall innleggelser fordelt på periodene før, under og etter Covid-19 pandemien.

	Frekvens	Prosent	Innleggelser per måned
Før Covid-19 pandemien	270	37,5	12,27
Under Covid-19 pandemien	77	10,7	5,13
Etter Covid-19 pandemien	373	51,8	15,54
Totalt	720	100	11,80

Tabell 2

Tabell 2: Oversikt over antall innleggelser hvor det ble tatt eller ikke tatt nasofarynks-luftveisPCR i periodene før, under og etter Covid-19 pandemien.

	Før Covid-19 pandemien	Under Covid-19 pandemien	Etter Covid-19 pandemien
--	------------------------	--------------------------	--------------------------

Tatt nasofarynks-luftveisPCR	216 (80,0%)	73 (94,8%)	321 (86,1%)
Ikke tatt nasofarynks-luftveisPCR	54 (20,0%)	4 (5,2%)	52 (13,9%)
Totalt	270 (100,0%)	77 (100,0%)	373 (100,0%)

Tabell 3

Tabell 33: Antall og prosentandel av positive, negative og inkonklusive nasofarynks-luftveisPCR fordelt på periodene før, under og etter Covid-19 pandemien.

	Før Covid-19 pandemien	Under Covid 19-pandemien	Etter covid-19 pandemien	Totalt
Positiv	182 (84,3%)	55 (75,3%)	269 (83,8%)	506 (83,0%)
Negativ	31 (14,4%)	16 (21,9%)	39 (12,1%)	86 (14,1%)
Inkonklusiv	3 (1,4%)	2 (2,7%)	13 (4,0%)	18 (2,9%)
Totalt	216 (100%)	73 (100%)	321 (100%)	610 (100%)

Tabell 4

Tabell 44: Viser konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR for pasienter med RSV, rhinovirus, SARS-CoV-2 og flere agens.

	Ingen klinisk konsekvens	Endret/start/slutt av antibiotika-behandling	Brukt i behandlingsvurdering	Inkludert i studier	Totalt
RS-virus	129 (84,9%)	3 (2,0%)	16 (10,5%)	4 (2,6%)	152 (100%)
Rhinovirus	128 (80,5%)	2 (1,3%)	21 (13,2%)	8 (5,0%)	159 (100%)

SARS-CoV-2	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2
Flere agens	48 (81,3%)	3 (5,1%)	5 (8,5%)	3 (5,1%)	59

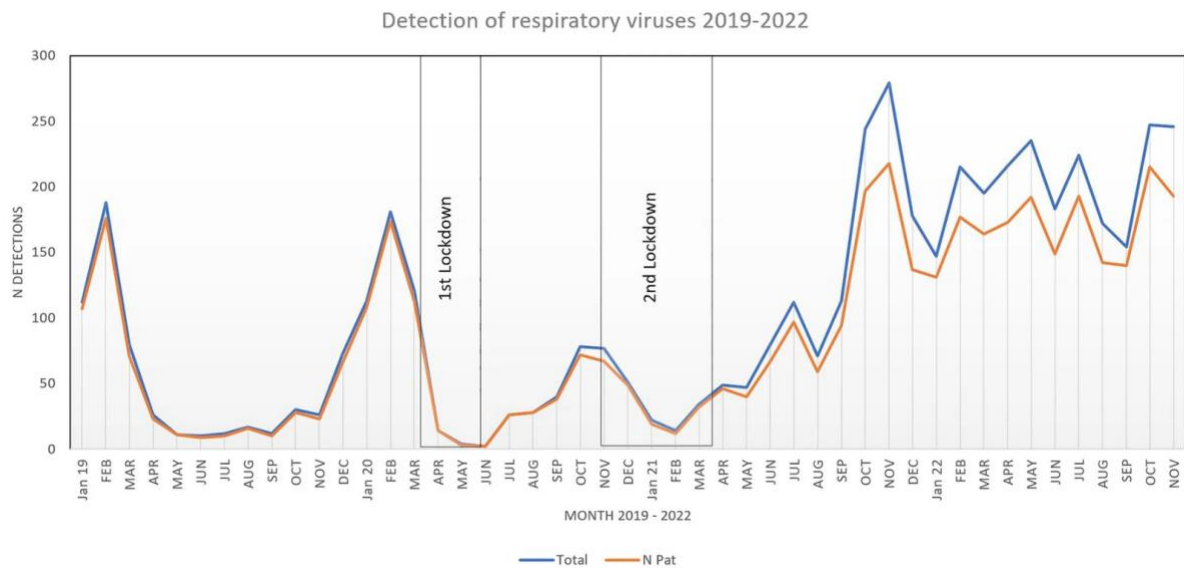
Tabell 5

Tabell 5: Antall nasofarynks-luftveisPCR prøvesvar som kom før og etter utskrivelse for periodene før, under og etter Covid-19 pandemien. Svar registrert på dato. Alle pasienter med svar dato lik utskrivelsesdato er i tabellen tatt med i gruppen som fikk svar før utskrivelse.

	Før Covid-19 pandemien	Under Covid 19-pandemien	Etter covid-19 pandemien	Totalt
Nasofarynks-luftveisPCR svar før utskrivelse	146 (68,2%)	22 (47,2%)	218 (72,4%)	398 (67,8%)
Nasofarynks-luftveisPCR svar etter utskrivelse	68 (31,8%)	38 (52,8%)	83 (27,6%)	189 (32,2%)
Totalt	214 (100%)	72 (100%)	301 (100%)	587 (100%)

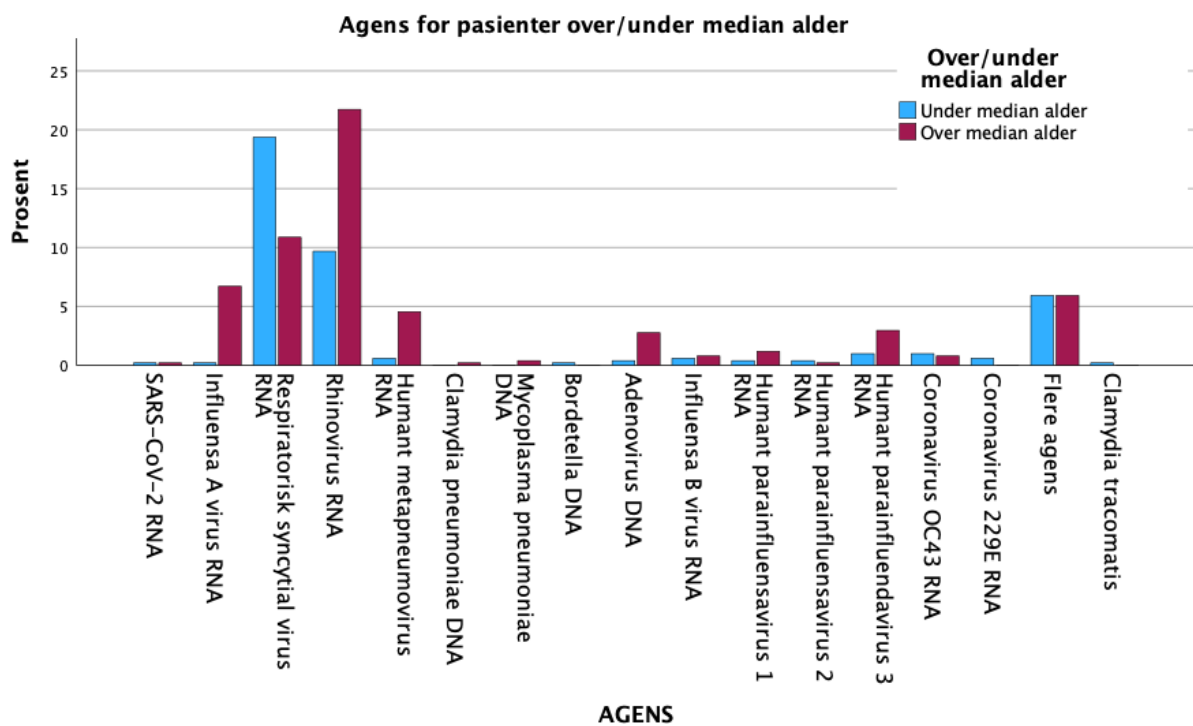
Figurer

Figur 1



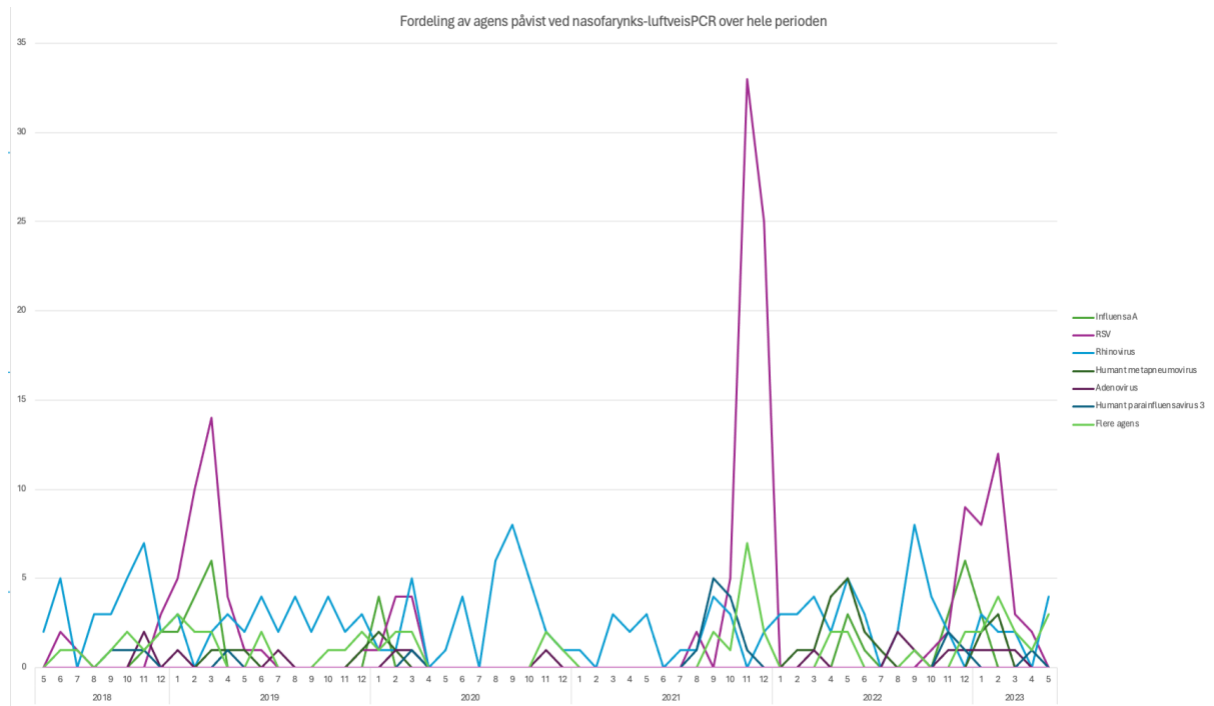
Figur 1: Deteksjon av respiratoriske virus 2019-2022. Figuren viser månedlig variasjon av luftveivirus hos barna inkludert i studien av N. Maison et al. (20) – i perioden 2019-2022. Blå strek: pasienter med påvist Influenza A/B, RSV, Parainfluenzavirus, Metapneumovirus, Adenovirus, sesongbaserte koronavirus, SARS-CoV 2 eller rhinovirus, oransje strek: totalt antall pasienter med påvist luftveivirus. Figuren er hentet med tillatelse fra studien av N. Maison et al. (20).

Figur 2



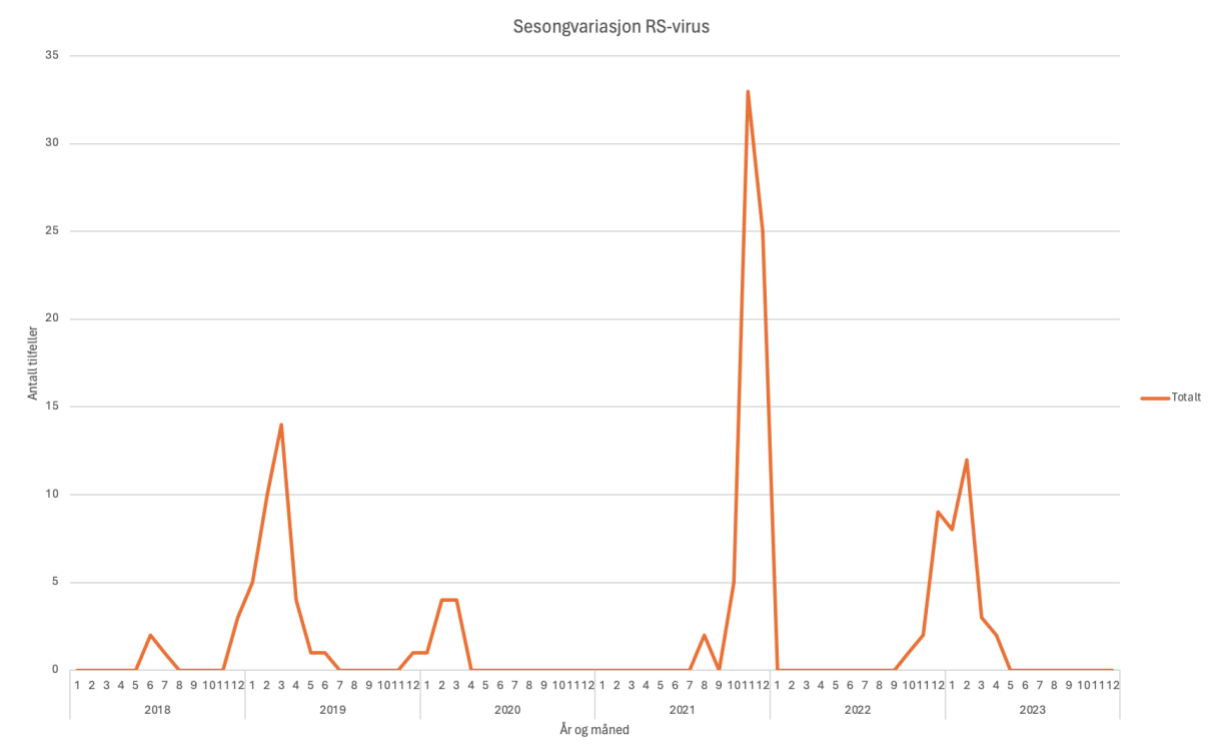
Figur 2: Prosentandel av de ulike agens på nasofarynks-luftveisPCR for pasienter under og over median alder.

Figur 3



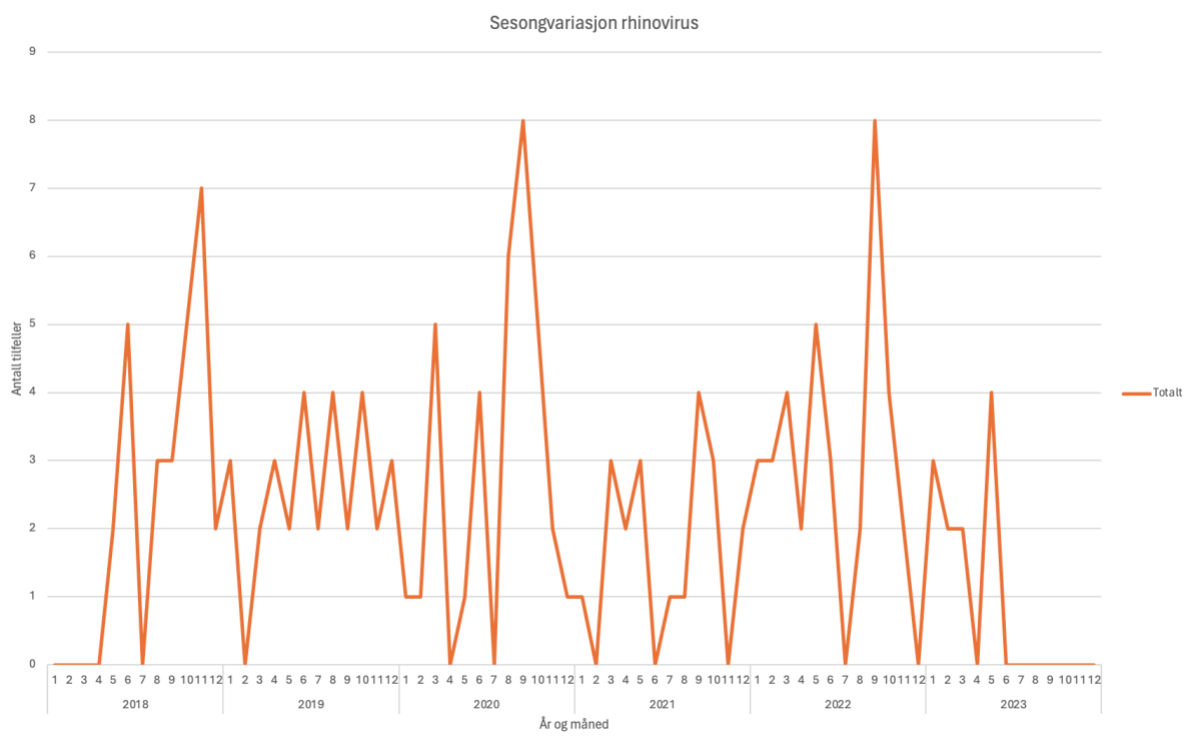
Figur 3: Agens påvist ved nasofarynks-luftveisPCR fremstilt for hele perioden. Bare agens med totalt 10 tilfeller eller mer over hele perioden er fremstilt.

Figur 4



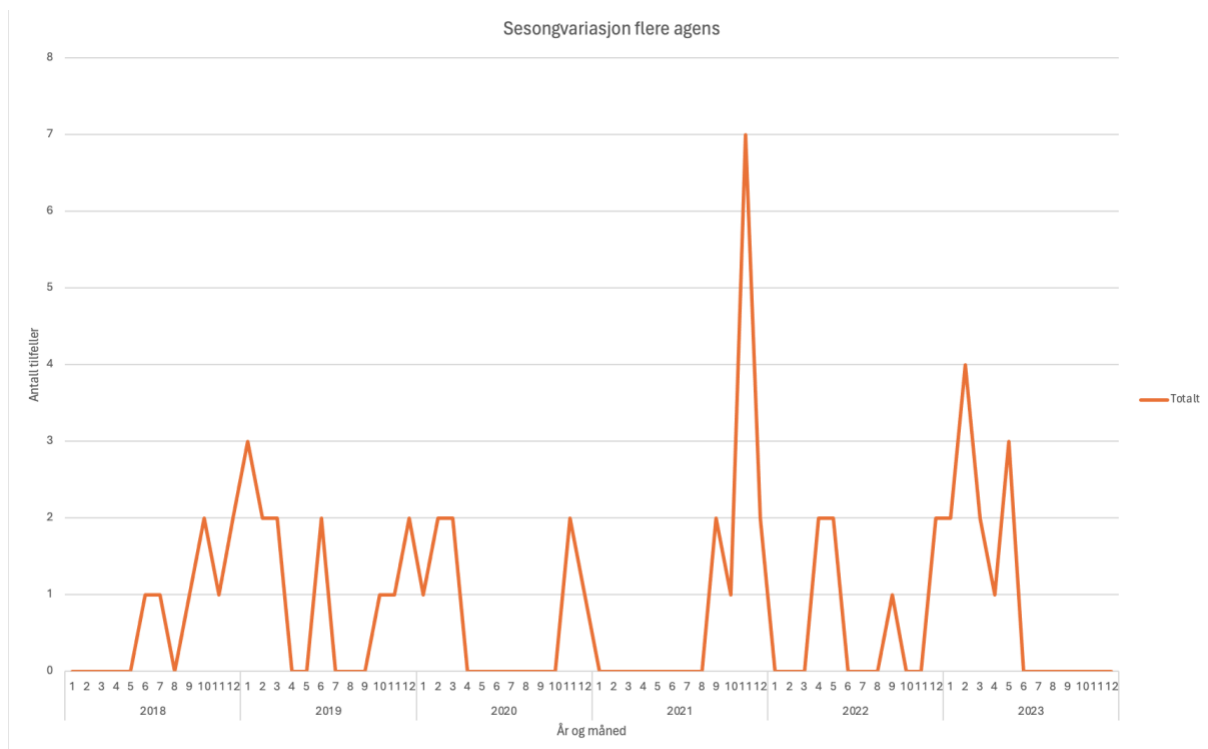
Figur 4: Sesongvariasjon av RSV hos pasienter innlagt på barneavdelingen med påvist RSV på nasofarynks-luftveisPCR i perioden f.o.m. mai 2018 t.o.m. mai 2023.

Figur 5



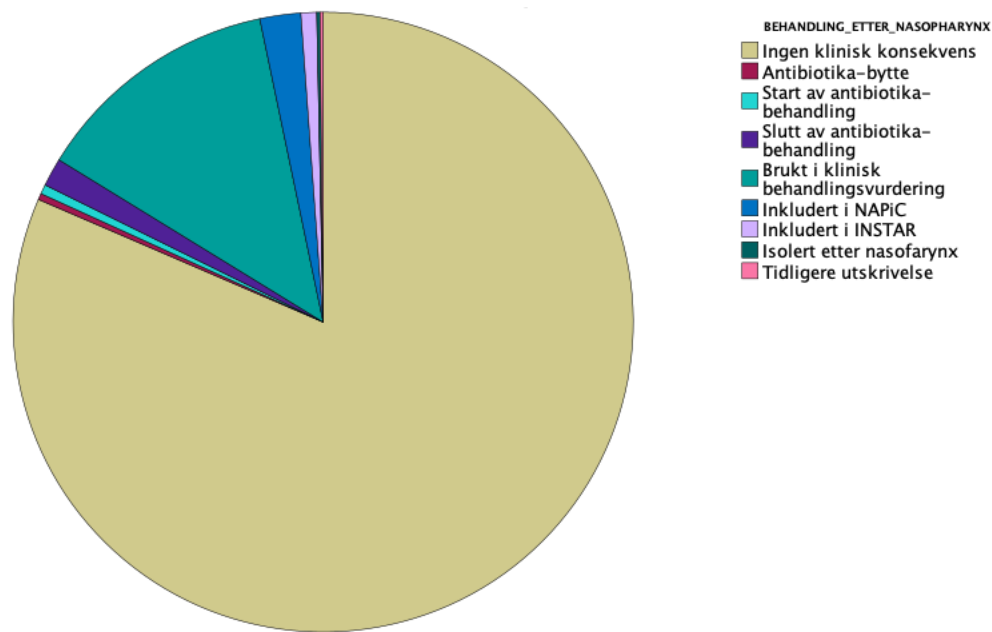
Figur 5: Sesongvariasjon av rhinovirus hos pasienter innlagt på barneavdelingen med påvist rhinovirus på nasofarynks-luftveisPCR i perioden f.o.m. mai 2018 t.o.m. mai 2023.

Figur 6



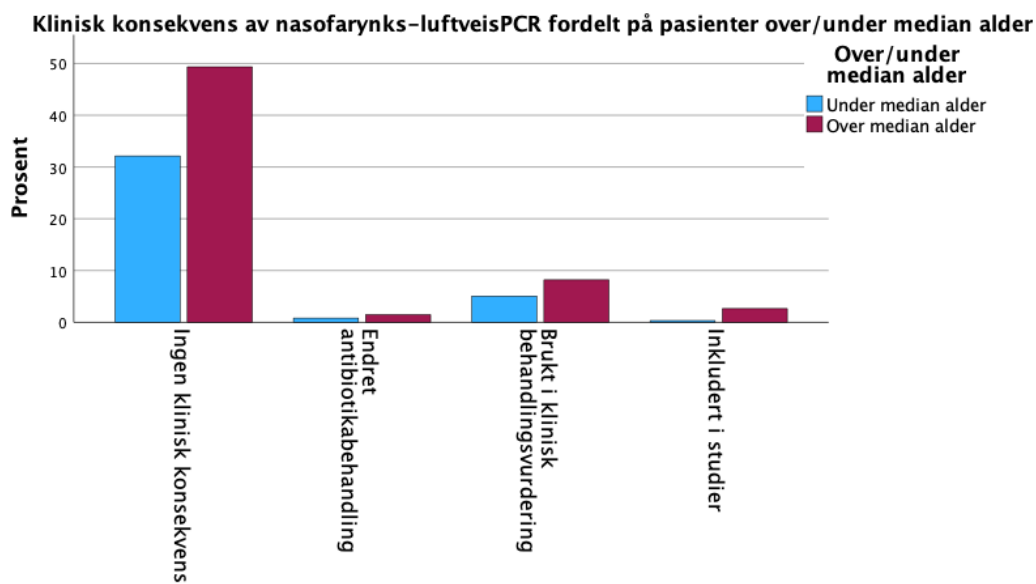
Figur 6: Fremstilling av antall pasienter innlagt ved barneavdelingen på UNN med flere agens påvist ved nasofarynks-luftveisPCR i perioden f.o.m. mai 2018 t.o.m. mai 2023.

Figur 7



Figur 7: Konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR. Diagrammet viser de ulike konsekvensene av nasofarynks-luftveisPCR. Inkludert pasienter med og uten klinisk konsekvens av nasofarynks-luftveisPCR.

Figur 8



Figur 8: Viser fordeling av pasienter over og under median alder for de ulike konsekvensene av nasofarynks-luftveisPCR.

I gruppen «endret antibiotika-behandling» er både antibiotika-bytte, start av antibiotika-behandling og avslutning av antibiotika-behandling inkludert. «Inkludert i studier» består av pasienter inkludert i både NAPIc og INSTAR. I gruppen «brukt i behandlingsvurdering» er pasienten som ble isolert som følge av nasofarynkssvar og pasienten som ble tidligere utskrevet inkludert sammen med pasientforløpene der nasofarynkssvaret ble brukt i den kliniske vurderingen.

