

UVEDBA LABORATORIJSKEGA SPREMLJANJA RESPIRATORNEGA SINCICIJSKEGA VIRUSA V SLOVENIJI

INTRODUCTION OF LABORATORY-BASED SURVEILLANCE OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN SLOVENIA

Maja Sočan¹, Miroslav Petrovec², Nataša Berginc¹, Bojan Drinovec³, Edita Eberl-Gregorič⁴,
Jerneja Fišer⁵, Tatjana Harlander⁶, Anamarija Juriševič-Dodič³, Petra Deželak Kramberger⁷,
Tjaša Žohar-Čretnik⁸

Prispelo: 6. 9. 2007 - Sprejeto: 30. 11. 2007

Izvirni znanstveni članek
UDK 616.9

Izvleček

Izhodišča: Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj akutnih okužb spodnjih dihal dojenčkov in majhnih otrok v prvem letu življenja in pogost povzročitelj bronhiolitisa z življenjsko nevarnimi zapleti. Pojavlja se v zimskem času. S humaniziranim monoklonskim protitelesom palivizumabom je možno preprečiti okužbo z RSV in posledično hospitalizacijo pri otrocih z visokim tveganjem. Z epidemiološkim spremljanjem RSV je potrebno ugotoviti začetek, obdobje kroženja in prenehanje sezone RSV ter določiti optimalen čas za dajanje palivizumaba pri otrocih, ki izpolnjujejo merila za prejemanje palivizumaba.

Material in metode: V Sloveniji smo pričeli v sezoni 2006/2007 z laboratorijskim spremljanjem okužb z RSV. Vsi mikrobiološki laboratoriji, ki izvajajo testiranje na RSV v Sloveniji, vnesejo podatek o številu testiranih bolnikov (RSV pozitivnih in RSV negativnih) na spletno stran, ki je dostopna preko gesla. Podatke vnašajo: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, mikrobiološki laboratoriji zavodov za zdravstveno varstvo Maribor, Celje, Kranj, Koper, Novo mesto in laboratorija Splošne bolnišnice v Novi Gorici ter Laboratorij za viruse Inštituta za varovanje zdravja.

Rezultati: V Sloveniji je bilo od oktobra 2006 do začetka aprila 2007 testiranih 3796 bolnikov. RSV okužbo smo potrdili pri 719 (18,9 %) bolnikih. V tej sezoni smo prve primere RSV okužbe opazili že v 42. tednu, delež pozitivnih je postopno naraščal in dosegel vrh v zadnjih dneh januarja in začetku februarja (5. teden 2007). V istem obdobju smo zaznali najvišjo incidenco akutnih okužb dihal pri otrocih do 4. leta starosti. Skoraj enako visoka incidenca akutnih okužb dihal je bila pri otrocih te starostne skupine tri tedne kasneje, ko je intenzivno krožil virus influence.

Zaključki: Ugotavljamo, da je laboratorijsko spremljanje RSV pomembna podpora odločitvi o začetku dajanja palivizumaba otrokom, ki izpolnjujejo merila, zato želimo v prihodnje s tem nadaljevati.

Ključne besede: respiratorni sincicijski virus, spremljanje, otroci

Original scientific article
UDK 616.9

Abstract

Background: Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common causative agent of acute lower respiratory tract infections in infants and young children worldwide. RSV causes bronchiolitis with life-threatening complications. The majority of RSV infections occur in the winter period. A humanized monoclonal antibody palivizumab was developed to prevent RSV disease and RSV hospitalization in high-risk children. The availability of palivizumab for

¹Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana
Kontaktni naslov: e-pošta: maja.socan@ivz-rs.si

²Inštitut za Mikrobiologijo in imunologijo Medicinske Fakultete v Ljubljani, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

³Zavod za zdravstveno varstvo Koper, Vojkovo nabrežje 4a, 4000 Koper

⁴Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

⁵Splošna bolnišnica Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13/A, 5290 Šempeter pri Gorici

⁶Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mej vrti 5, 7000 Novo mesto

⁷Zavod za zdravstveno varstvo Maribor, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor

⁸Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Ipavčeva 18, 3000 Celje

preventing RSV infection stresses the importance of RSV surveillance, which should involve monitoring the onset, peak and termination of the RSV season, and determining optimal time for palivizumab administration in children who fulfill the criteria for RSV prophylaxis.

Material and methods: In Slovenia, laboratory RSV surveillance was introduced in the 2006/2007 RSV season. All public health laboratories in the country agreed to participate in the programme. RSV surveillance is implemented in the following laboratories: regional public health institutes of Maribor, Celje, Kranj, Koper and Novo mesto, the laboratory of virology of the Institute of Public Health, the microbiology laboratory of the Nova Gorica Hospital and the laboratory of the Institute of Microbiology and Immunology, Medical Faculty, University of Ljubljana. All these laboratories enter the number of patients tested and the number of RSV positive cases on a password-protected web site on a weekly basis.

Results: From October 2006 to April 2007, 3,796 patients were tested for RSV infection, and 719 (18.9 %) were found to be positive. The first RSV positive samples were confirmed in week 42. The percentage of positive samples was steadily increasing and reached its peak at the end of January/beginning of February (week 5, year 2007). The highest incidence rate of acute respiratory infections in children less than four years of age was recorded in the same week. Three weeks later, during the period of intensive circulation of influenza A virus, acute respiratory infections in this age group reached approximately the same incidence rate as during the full-blown RSV epidemic.

Conclusion: Laboratory based RSV surveillance has an important supportive role in defining the timing of palivizumab administration in children who fulfill the criteria for prophylaxis. We plan to continue RSV surveillance in forthcoming seasons.

Key words: respiratory syncytial virus, surveillance, children

Uvod

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je najpogostejši povzročitelj bronhiolitisa in pljučnice dojenčkov in majhnih otrok (1,2). Najtežji potek okužbe z RSV je pri prezgodaj rojenih otrocih in otrocih z bronhopulmonalno displazijo ali prirojenimi boleznimi srca (3). Pri šolarjih in odraslih poteka okužba z RSV kot blažja okužba zgornjih dihal. Okužbe z RSV pri šolarjih in odraslih večinoma niso prepoznane, saj RSV povzroča podobne klinične znake kot številni drugi respiratorni virusi (4,5). Širjenje okužb z respiratornimi virusi poskušamo omejiti s splošnimi higienskimi ukrepi, kot sta pogosto umivanje rok in pravilna higiena kašlja. Čeprav sta oba ukrepa načeloma učinkovita, se v vsakdanjem življenju premalo upoštevata. Posebej pri otrocih, ki obiskujejo vrtec, ni najbolj enostavno doseči, da si vselej umijejo roke potem, ko si jih onesnažijo z izločki dihal ob smrkanju in kašljanju. Otroci iz vrtca prenesajo okužbe dihal v domače okolje - na starše in sorojence.

Okužbo z RSV pri majhnih otrocih preprečujemo z dajanjem humaniziranega monoklonskega protitelesa palivizumaba (3). Palivizumab je namenjen samo posebej ogroženim otrokom (6). Priporočljiv je za:

- vse otroke, rojene pred 26. tednom nosečnosti, ki so ob pričetku sezone stari do 6 mesecev;
- otroke s kronično pljučno boleznijo (bronhopulmonalno displazijo), ki so v zadnjih 6 mesecih pred pričetkom sezone RSV potrebovali zdravljenje (kisik, inhalacije, steroide) in so stari do 24. mesecev;

- otroke, rojene v 26. do 28. tednu gestacije z dodatnimi dejavniki tveganja (prisotna vsaj dva od treh dejavnikov: vsaj en sorojenec v predšolski starosti ali več sorojencev v šolski starosti; slabe socialnoekonomske razmere; kajenje v domačem okolju);
- otroke s hemodinamsko pomembno prirojeno srčno napako do starosti 24 mesecev.

Dajejo se ustrezni odmerki palivizumaba petkrat v enomesečnih presledkih v času trajanja sezone RSV. Epidemiološki podatki kažejo, da na severni polobli RSV kroži od decembra do aprila. Lažji RSV sezoni običajno sledi težja sezona. Število okužb z RSV doseže vrh v decembru ali pa šele v marcu, aprilu. Z razvojem palivizumaba, zdravlila za preprečevanje okužbe z RSV, je spremljanje okužb z RSV postalo zelo pomembno. Zaznati moramo začetek, vrh in konec sezone, da lahko določimo najbolj ugoden čas za dajanje palivizumaba ogroženim otrokom (7).

V jeseni 2006 smo v Sloveniji prvič vzpostavili laboratorijsko spremljanje RSV. V prispevku predstavljamo rezultate spremljanja.

Material in metode

Laboratorijski podatki

V sezoni 2006/2007 smo pričeli laboratorijsko spremljati respiratorni sincicijski virus. Vsi mikrobiološki laboratoriji,

ki rutinsko testirajo na okužbo z RSV, so na spletno stran, zaščiteno z geslom, vsak teden vnesli dva podatka: število vseh bolnikov, testiranih na RSV in število pozitivnih izvidov. Podatke so vnašali: Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, mikrobiološki laboratoriji zavodov za zdravstveno varstvo (ZZV) Maribor, Celje, Kranj, Koper, Novo mesto in Splošne bolnišnice v Novi Gorici ter Laboratorij za viruse Inštituta za varovanje zdravja (IVZ). Z zbiranjem podatkov smo pričeli oktobra 2006. Demografskih podatkov, kot sta spol in starost testiranih oseb, nismo zbirali. Predvidevamo, da je večina bolnikov majhnih otrok, ki so zdravljeni v bolnišnici zaradi suma na okužbo spodnjih dihal z RSV, predvsem zaradi bronhiolitisa. Izjema je Laboratorij za viruse IVZ. Kužnine, ki prispejo v ta laboratorij (brisi nosu in žrela), so namenjene zaznavanju virusa influence, zato je nabor bolnikov drugačen po starostni strukturi in klinični sliki. Bolniki imajo običajno klinično sliko, ki ustreza gripi in izhajajo iz vseh starostnih skupin. Praviloma je več vzorcev mlajših preiskovancev - približno polovica je mlajša od 18 let. Vzorci izhajajo iz osnovnega zdravstva in ene terciarne bolnišnice (Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Ljubljana). Laboratoriji potrjujejo RSV v kužninah dihal z naslednjimi metodami:

- Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani: direktna imunofluorescenca (DIF - IMAGENTM RSV, Dako Cytomation), občutljivost in specifičnost metode: 93 % oz. 98 %.
- ZZV Maribor: direktna imunofluorescenca (Biognost RSV FITC (Bios) za direktno IF-metodo); občutljivost in specifičnost metode: 100 % oz. 100 %.
- ZZV Celje: direktna imunofluorescenca z monoklonskimi protitelesi (Monofluo screen RSV, Bio Rad, Marnes-la-Coquette, France), občutljivost in specifičnost metode: 100 % oz. 100 %.
- ZZV Kranj: direktna imunofluorescenca z monoklonskimi protitelesi (DIF - IMAGENTM RSV, Dako Cytomation), občutljivost in specifičnost metode: 93 % oz. 98 %.
- ZZV Koper: direktna imunofluorescenca (DIF - IMAGENTM RSV, Dako Cytomation), občutljivost in specifičnost metode: 93 % oz. 98 %.
- ZZV Novo mesto: hitri imunokromatski test na membrani za kakovostno določanje RSV antigena (NOW RSV test Kit, Binax), za nazofaringealne brise občutljivost in specifičnost:

93 % oz. 93 %, za izpirke nosno žrelnega prostora 89 % oz. 100 %.

- Laboratorij Splošne bolnišnice Nova Gorica: (NOW RSV test Kit, Binax), za nazofaringealne brise občutljivost in specifičnost: 93 % oz. 93 %, za izpirke nosno žrelnega prostora 89 % oziroma 100 %.
- Laboratorij za viruse IVZ: verižna reakcija s polimerazo s subtipizacijo RSV. Kot presejalno metodo smo uporabili verižno reakcijo s polimerazo z reverznim prepisom (QIAGEN, OneStepRT-PCRkit, 210212). Metodo, ki združuje pare začetnih oligonukleotidov za dokazovanje nukleinskih kislin RSV, influence A, influence B, adenovirusov in enterovirusov, smo povzeli po literaturi (8). Občutljivost detekcije metode je 1 do 100 kopij specifičnega zaporedja virusne nukleinske kisline, specifičnost metode pa je določena glede na detekcijo virusov s komercialno dostopnim encimsko imunskim testom in znaša 95 %. Metoda tipizacije je tudi povzeta po literaturi: reverzni prepis (PE Biosystems, GeneAmp Gold RNA PCR Core Kit, 4308207) in verižna reakcija s polimerazo za dokazovanje nukleinskih kislin RSV A in RSV B (QIAGEN, Multiplex PCR kit, 206143) (9). Občutljivost metode: detekcija 40 kopij specifičnega zaporedja virusne nukleinske kisline; specifičnost metode: 100 % glede na detekcijo virusov s komercialno dostopnim encimsko imunskim testom.

Epidemiološko in virološko spremljanje akutnih okužb dihal in gripi podobne bolezni

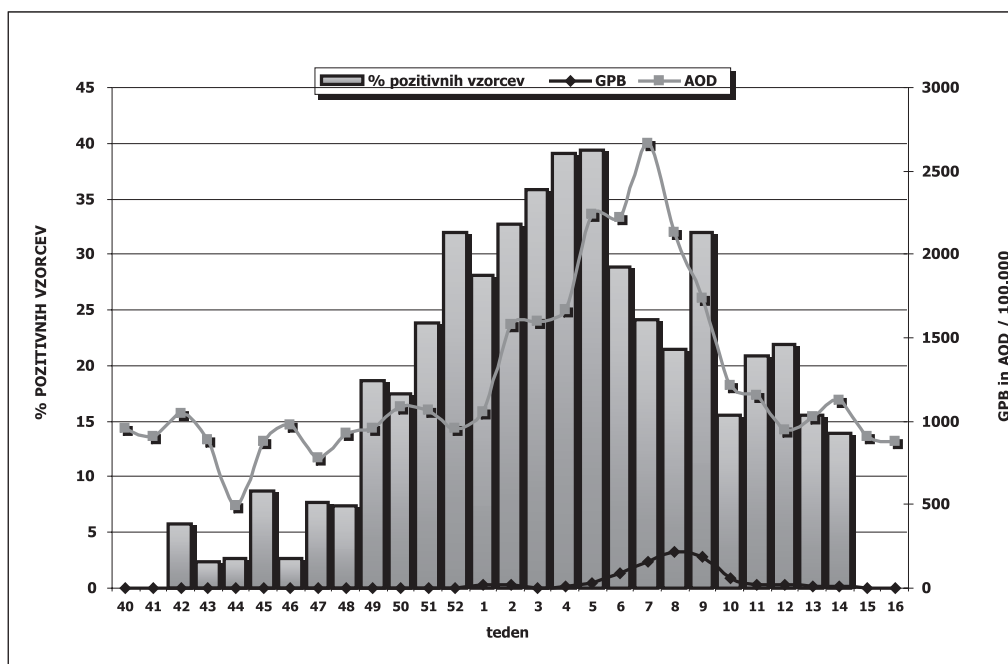
Tedenske podatke o incidenčni stopnji akutnih okužb dihal (AOD) in gripi podobne bolezni (GPB) smo zbrali preko mreže za spremljanje gripe in AOD (10). Agregirani podatki so zbrani na vzorcu populacije, ki je reprezentativen za Slovenijo. Starostne skupine so izbrane tako, da so harmonizirane z Evropsko mrežo za spremljanje gripe (EISS, European Influenza Surveillance Scheme): 0-3, 4-7, 8-14, 15-19, 20-64 in več kot 65 let.

Rezultati

Spremljanje RSV se je pričelo s prvim tednom oktobra 2006 (40. teden leta 2006). Podatki, ki jih predstavljamo, so bili zbrani do vključno konca 14. tedna 2007 (8. april 2007). V tem obdobju je bilo v Sloveniji na RSV testiranih 3796 bolnikov, od tega pozitivnih 719 (18,9 %) bolnikov. Največ testov na RSV je opravil IMI MF (48,4 %), sledi

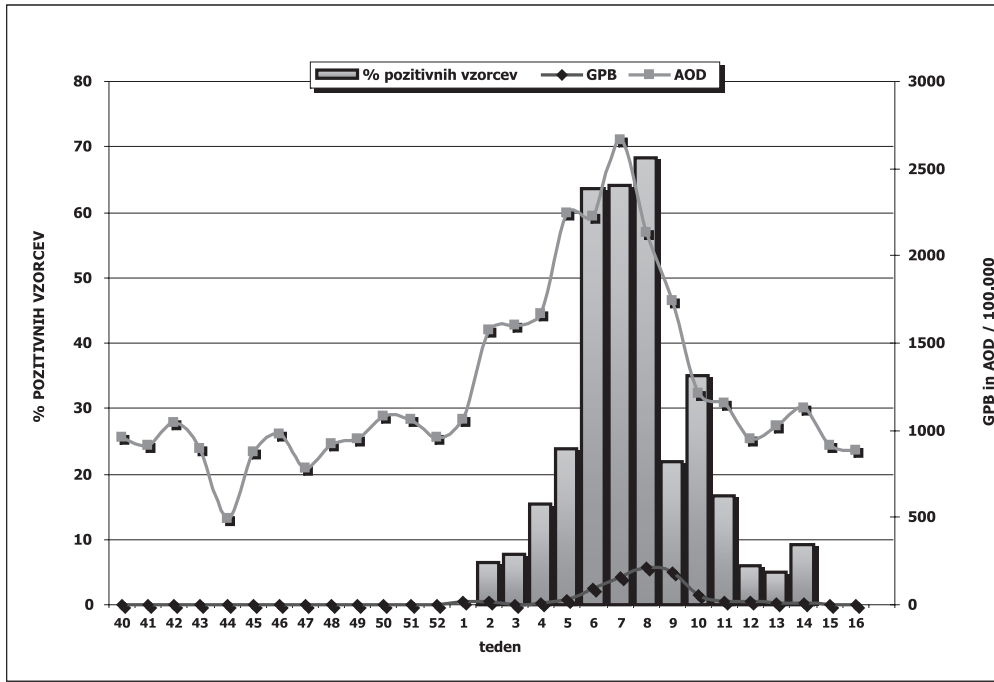
IVZ (23 %), ki je imel izrazito nižji delež pozitivnih (zgolj 1,4 %) v primerjavi z ostalimi laboratoriji. Slednje je posledica razlike v naboru bolnikov oz. vzorcev, ki jih prejme IVZ v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi laboratoriji, zato smo se odločili, da bomo predstavili rezultate spremljanja okužb RSV brez rezultatov IVZ. Prvi pozitiven vzorec na RSV je izhajal iz kranjske regije v 42. tednu, nato so RSV okužbo dokazali na IMI MF v 43. tednu, na ZZV Maribor v 45. tednu, na ZZV Koper v 46. tednu in na ZZV Novo mesto ter v Mikrobiološkem laboratoriju SB Nova Gorica v 3. tednu leta 2007. Na IVZ je bil prvič pozitiven vzorec v 47. tednu. V 14. tednu je bilo še vedno pozitivnih 12 (13,9 %) od 86 bolnikov. Vrh RSV sezone predstavlja 5. teden leta 2007, ko je bilo pozitivnih 95 (39,9 %) od 241 bolnikov (Slika 1). Po podatkih mreže za spremljanje gripe je bilo največ vzorcev bolnikov z gripi podobno boleznijo v 7. tednu (12.-18. februar 2007) z najvišjim deležem pozitivnih

na influenco A (68,2 %) teden dni kasneje (Slika 2). Epidemiološki podatki, zbrani na vzorcu populacije, se pričakovano ujemajo z virološkimi - najvišja incidenčna stopnja GPB je bila v 8. tednu, AOD pa v 7. tednu. Izjema sta dve starostni skupini: najstarejša in najmlajša. Starejši od 65 let so vrh obolevanja z gripo in AOD dosegli teden kasneje, v 8. oz. 9. tednu, kar je značilno za širjenje epidemije gripe, ki običajno najkasneje doseže starejši del populacije. Pri majhnih otrocih (do 4. leta starosti) pa je bila incidenčna stopnja AOD najvišja v 5. tednu (8106/100 000), kar sovpada z največ potrjenimi okužbami RSV. Obolevnost malčkov z akutnimi okužbami dihal se je po 5. tednu zmeroma znižala, se naglo povzpela in dosegla drug, skoraj enak vrh v 8. tednu (7996/100 000) (Slika 3). V tej starostni skupini je bila incidenčna stopnja gripi podobne bolezni najvišja v 9. tednu.



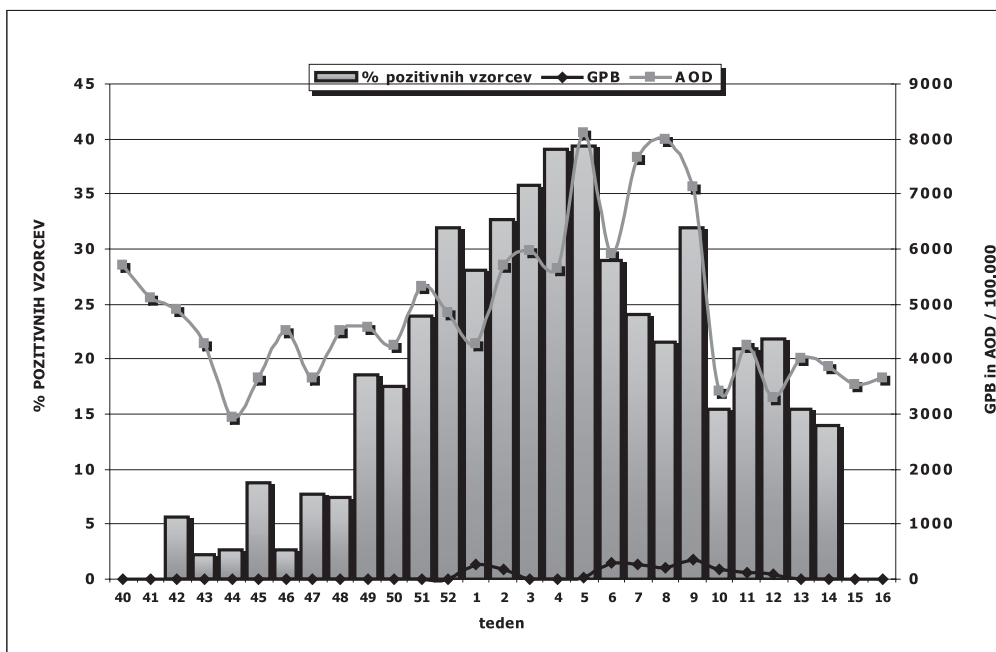
Slika 1. Delež pozitivnih bolnikov na RSV in tedenska incidenčna stopnja akutnih okužb dihal in gripi podobne bolezni v sezoni 2006/2007.

Figure 1. Percentage of RSV positive patients, and weekly incidence of acute respiratory infections and influenza-like illness in season 2006/2007.



Slika 2. Delež pozitivnih vzorcev na influenco A, incidenčna stopnja akutnih okužb dihal in gripi podobne bolezni po tednih v sezoni 2006/2007.

Figure 2. Percentage of influenza A positive patients, and weekly incidence rate of acute respiratory infections and influenza-like illness in season 2006/2007.



Slika 3. Delež pozitivnih bolnikov na RSV in tedenska incidenčna stopnja akutnih okužb dihal in gripi podobne bolezni pri otrocih do 4. leta starosti v sezoni 2006/2007.

Figure 3. Percentage of RSV positive patients, and weekly incidence rate of acute respiratory infections and influenza-like illness in children aged ≤ 4 years in season 2006/2007.

Razprava

Osnovni namen epidemiološkega spremljanja katere koli nalezljive bolezni je, da bolje razumemo širjenje nalezljive bolezni in predlagamo ukrepe. Večina držav Evropske unije in razvite države drugod po svetu že vrsto let sistematično zbira epidemiološke in virološke podatke o gripi, precej manj pa podatke o RSV. Enotnega pristopa spremljanja okužb in izbruhov, ki jih povzročata RSV, ni (11). EISS (European Influenza Surveillance Scheme) je mreža Evropske skupnosti, namenjena spremljanju influence, zbira pa tudi podatke o okužbah z RSV, ki jih je zaradi neenotne metodologije težko interpretirati (10).

Aktivno spremljanje RSV poteka v ZDA v okviru NRVES (National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System). Klinični in javnozdravstveni mikrobiološki laboratoriji povsem prostovoljno pošiljajo tedenske podatke o številu izoliranih ali s hitrimi metodami potrjenih okužb z RSV. V ZDA je večina potrjenih okužb z RSV od oktobra do marca, zelo majhno število preko poletja (13). Po navodilu CDC (Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta) morata biti izpolnjeni dve merili za razširjeno kroženje RSV (widespread activity): več kot 50 % laboratorijev je v preteklih dveh tednih potrdilo vsaj enkrat RSV v prejetih vzorcih, več kot 10 % vseh testiranih kužnin pa je bilo pozitivnih na RSV. Definicija, ki se uporablja v ZDA, opredeljuje razširjenost RSV, ni pa uporabna za odločitve o začetku dajanja palivizumaba. Preventivno dajanje palivizumaba je potrebno pričeti pred intenzivnim širjenjem RSV.

V južni Nemčiji so v devetletnem obdobju laboratorijskega spremljanja RSV ugotovili, da se izmenjujeta dva epidemiološka vzorca pojavljanja okužb z RSV: prva sezona se začne sorazmerno pozno in je blaga, sledi ji druga, običajno zgodnja in bistveno bolj intenzivna sezona. Delež pozitivnih vzorcev je bil v vseh sezonah približno enak, število vzorcev pa bistveno večje v bolj intenzivni sezoni. Začetek izbruha so definirali s prvim od dveh zaporednih tednov, ko so potrdili z okužbo RSV pri vsaj dveh bolnikih. V poletnih mesecih so našli le sporadične primere okužb z RSV. Izmenjevanje lahke s težko sezono so opisali tudi na Finskem, Švedskem in v Švici (14,15,16). Meteorološki dejavniki, kot so temperatura, padavine, moč vetra in vlažnost, niso vplivali na obseg in trajanje izbruha RSV (15).

V Veliki Britaniji so poskušali na osnovi analiz podatkov treh različnih podatkovnih zbirk (laboratorijskega spremljanja RSV, števila obiskov

majhnih otrok (0 do 4 let) pri zdravniku zaradi akutnega bronhitisa in sprejemov v bolnišnico zaradi akutnega bronhitisa in bronhilitisa) določiti najugodnejši čas za prvi odmerek palivizumaba (7). Porast akutnih bronhitisov je sovpadal z močno povečanim številom potrjenih okužb majhnih otrok z RSV. Sprejemi v bolnišnico pa so se povečali šele po dveh do štirih tednih. Epidemiologi HPA (Health Protection Agency, Velika Britanija) so na osnovi zbranih podatkov preteklih desetih let predlagali, da je v Veliki Britaniji optimalni čas za začetek dajanja palivizumaba drugi teden oktobra (42. teden), tik pred začetkom sezone RSV. Na osnovi svojih epidemioloških podatkov so v Švici zaključili drugače: v letu, ko je okužb z RSV manj, je dovolj zgodaj, če se palivizumab prične dajati v 50. tednu (začetek decembra). V intenzivnih sezonah RSV, ki so hkrati zgodnejše, pa naj ogroženi otroci pričnejo dobivati zaščito v 43. tednu (proti koncu oktobra) (16).

Največ sprotih podatkov o RSV v Evropi je na spletnih straneh EISS (17). Časovni poteki epidemičnih krivulj se med posamičnimi državami precej razlikujejo: npr. letošnji vrh sezone je bil v Franciji v 52. tednu, v Angliji dva tedna kasneje. Vrh RSV sezone je bil v Evropi dosežen v prvem tednu decembra. Ker se število pozitivnih vzorcev med državami močno razlikuje, je razumljivo, da so na zbrane podatke najbolj vplivale države, ki so velike, in tiste, ki imajo največ pozitivnih vzorcev. Zato je zelo vprašljivo, ali lahko dostopne epidemiološke podatke drugih evropskih držav uporabimo pri nas. Splošno sprejeta metoda za spremljanje okužb z RSV ne obstaja, kar botruje razlikam med državami. Drugo vprašanje je tudi, ali je obseg in trajanje epidemije enako dolgo v vseh državah in na vseh območjih. Spremljanje okužb z RSV v eni od južnih držav ZDA je pokazalo, da je RSV intenzivno krožil bistveno dlje kot v severnih državah. Dokler ne bodo priporočili enotne metodologije zbiranja epidemioloških podatkov o okužbah z RSV v Evropski uniji, menimo, da je najbolj smiselno zajemati podatke na enak način, kot jih sistemi, ki imajo že dolgoletne izkušnje (npr. v ZDA).

Naši podatki sezone 2006/2007 kažejo, da je bilo največ potrjenih okužb z RSV v zadnjih dneh januarja in prvih dneh februarja, takrat ko je bila najvišja incidenčna stopnja akutnih okužb dihal pri najmlajših otrocih. Če uporabimo nemško definicijo začetka kroženja RSV, potem se je kroženje RSV v Sloveniji začelo v 45. tednu leta 2006 (6. do 12. november). Razširjeno kroženje RSV pa je v skladu z definicijo CDC nastopila v 52. tednu.

Zaključek

V letu 2006 smo prvič sistematično zbirali dostopne podatke o okužbah z RSV. Prve primere smo zaznali že v oktobru, največ jih je bilo proti koncu januarja 2007. Želimo vzpostaviti in vzdrževati sistem spremljanja, ki bo omogočal zanesljivo oceno o začetku in koncu sezone kroženja RSV. Zaenkrat bomo uporabljali dva kazalca: laboratorijsko potrditev RSV v kužninah bolnikov in incidenčne stopnje AOD pri majhnih otrocih. Postavlja se vprašanje, ali oboje zadostuje za naglo zaznavo začetka sezone RSV. Večje število vzorcev, predvsem iz osnovnega zdravstva, bi morda prispevalo k boljšemu spremljanju RSV oz. hitrejši zaznavi začetka sezone. Ena od možnosti je, da bi pediatri, ki sodelujejo pri spremljanju gripe, predlagali, da bi pred sezono gripe (predvsem v septembru in oktobru) jemali mikrobiološke vzorce otrokom, mlajšim od enega leta, z nahodom, subfebrilno temperaturo in kašljem.

Literatura

1. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2007; 38: 221-6.
2. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, Goldberg MD, Dagan R. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 320-4.
3. Pokorn M, Čižman M, Primožič J, Babnik J, Kopriva S, Roškar Z. Strokovna izhodišča za uporabo specifičnih monoklonskih protiteles (palivizumab) za preprečevanje okužb z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) v Sloveniji *Zdrav Vestn* 2002; 10: 645-6.
4. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *J Infect Dis* 2007; 195: 1046-51.
5. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 792-6.
6. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 2007. *Uradni list RS* 2007; 22: 2732.
7. Goddard NL, Cooke MC, Gupta RK, JSN Van Tam. Timing of monoclonal antibody for seasonal RSV prophylaxis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 159-62.
8. Gröndahl B, Puppe W, Hoppe A, Kühne I, Weigl JA, Schmitt HJ. Rapid Identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: Feasibility Study. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1-7.
9. Stockton J, Ellis JS, Saville M, Clewley JP, Zambon MC. Multiplex PCR for typing and subtyping influenza and respiratory syncytial viruses. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2990-5.
10. Prosenč K, Sočan M. Epidemiological and virological surveillance of influenza and influenza like illness in Slovenia. *Rad Hrvat Akad Znan Umjet Med Znan* 2006; 30: 37-51.
11. Terletskaja-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infectious Diseases* 2005; 5: 20.
12. Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, Mosnier A, van Gageldonk-Lafeber AB, Paget JW. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza surveillance System. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 128.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brief report: respiratory syncytial virus activity--United States, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 1277-9.
14. Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis* 1991; 163: 464-9.
15. Reyes M, Eriksson M, Bennet R, Hedlund KO, Ehrnst A. Regular pattern of respiratory syncytial virus and rotavirus infections and relation to weather in Stockholm, 1984-1993. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 640-6.
16. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. *Infection* 2003; 31: 75-80.
17. Anon. EISS - Weekly Electronic Bulletin. Pridobljeno 20.8.2007 s spletne strani: http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi.