

# Nieuwe inzichten in epidemiologie en pathogenese van infecties met respiratoir syncytieel virus

New insights in epidemiology and pathogenesis of respiratory syncytial virus infections

**Auteurs** J.M. Tjeldink, M.O. Blanken en L. Bont

**Trefwoorden** beleid, bronchiolitis, epidemiologie, pathogenese, respiratoir syncytieel virus

**Key words** bronchiolitis, epidemiology, management, pathogenesis, respiratory syncytial virus

## Samenvatting

Respiratoir syncytieel virus (RSV) is de meest voorkomende verwekker van lagereluchtweg-infecties (LLWI) bij zuigelingen gedurende de wintermaanden. Ongeveer 1% van de totale bevolking wordt in het eerste levensjaar gehospitaliseerd wegens een LLWI door RSV. Bij ongeveer de helft van deze patiënten blijven terugkerende episodes van piepende ademhaling bestaan na RSV-LLWI. Recent onderzoek toont aan dat ouderen met comorbiditeit een groter risico op een ernstige RSV-infectie hebben.

De pathogenese van RSV-LLWI is nog niet volledig begrepen. Adaptieve immuniteit speelt een rol bij de bescherming tegen het virus, maar er zijn ook aanwijzingen voor een overmatige T-celrespons die symptomen kan versterken. Nieuwe data wijzen erop dat deze duale rol in de pathogenese van RSV-LLWI ook geldt voor dendritische cellen. Een vaccin voor RSV bestaat niet, maar preventie door middel van monoklonale antistoffen is mogelijk bij kinderen met een groot risico. Een effectieve behandeling van een RSV-infectie is echter nog niet beschikbaar. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat antivirale middelen, glucocorticosteroiden, bronchusverwijdende medicatie of immuunglobulines effectieve behandelingen zijn. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van klinische en pathofysiologische aspecten van RSV-LLWI met de nadruk op nieuwe ontwikkelingen.

*(Tijdschr Infect 2007;2:137-42)*

## Summary

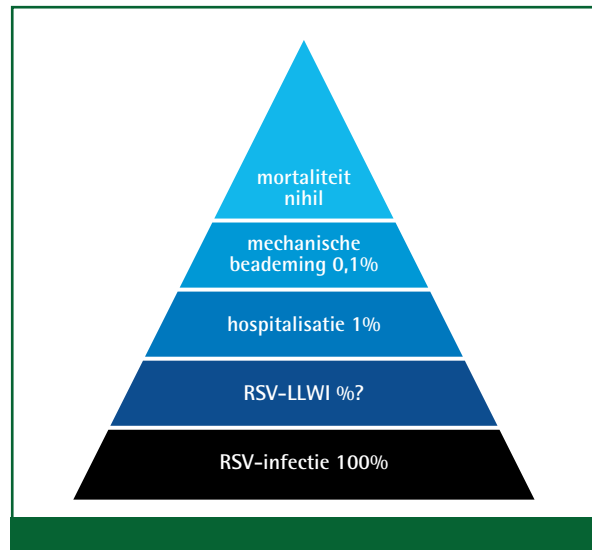
Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of lower respiratory tract infections (LRTI) in infants during the winter months. During the first year of life about 1% of the population is hospitalized for RSV LRTI. About half of these children will develop recurrent episodes of wheeze. Recently it has become clear that elderly with co-morbidity have an increased risk of severe RSV infection. The pathogenesis of RSV LRTI is not yet fully understood. Adaptive immune responses play a protective role, but there is also evidence that an exaggerated immune response aggravates severity of disease. A similar dual role has recently been suggested for dendritic cells. A RSV vaccine is not yet available, but prevention by monoclonal antibodies is possible in children with an increased risk. No effective treatment is available either. There is not enough evidence that antiviral treatment, glucocorticosteroids, bronchus dilating treatment or immunoglobulines are effective. In this article the clinical and pathophysiological aspects of RSV LRTI are reviewed, with special emphasis on recent developments.

## Inleiding

In 1957 werd het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij chimpansees ontdekt. Vervolgens bleek dat RSV de meest voorkomende verwekker is van lagere-luchtweginfecties (LLWI) bij kinderen tot 12 maanden oud. Alle kinderen maken voor zij 24 maanden oud zijn ten minste 1 infectie met RSV door. Bij de meeste kinderen leidt dit uitsluitend tot symptomen aan de bovenste luchtwegen, zoals een neusverkoudheid. Bij anderen treedt ook een LLWI op die gepaard gaat met hoesten, benauwdheid en een piepende uitademing. In geval van tekenen van een bronchusobstructie wordt gesproken van bronchiolitis. Gedurende de wintermaanden worden jaarlijks ongeveer 1.000-2.000 kinderen opgenomen wegens RSV-bronchiolitis, waarvan 100-150 worden beademd op een pediatrie afdeling Intensive Care (IC). Na herstel van de bronchiolitis ontwikkelt 40-70% van de kinderen terugkerende episodes van piepen (postbronchiolitis piepen). Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is onduidelijk.<sup>1</sup> Bekende risicofactoren voor ernstig verloopende RSV-bronchiolitis zijn prematuriteit, aangeboren cardiale afwijkingen en een neonatale leeftijd onder de 5 weken. In dit overzichtsartikel wordt ingegaan op nieuwe inzichten in de epidemiologie, de pathogenese en de therapie van RSV-LLWI.

## Virologie

RSV is een enkelstrengs RNA-virus van het geslacht *Pneumoviridae* uit de familie *Paramyxoviridae*. Andere *Paramyxoviridae* zijn het morbillivirus (mazelen) en het para-influenzavirus. RSV is opgebouwd uit 15.222 nucleotiden die samen 10 grote eiwitten vormen.<sup>2</sup> Het fusie- (F-) en bindings- (G-) glycoproteïne zijn de grootste oppervlakteantigene determinanten. Zij induceren de neutraliserende antilichamen. Functioneel zorgt het G-eiwit voor de hechting aan het epitheel en het F-eiwit medeert de membraanfusie. Er zijn 2 antigene subtypes van RSV, A en B, die onderscheiden worden door verschillen in het G-eiwit. Jaarlijks circuleren beide subtypes gedurende de winter epidemieën. Het virus infecteert zowel de bovenste als de onderste luchtwegen. Het is niet aangetoond dat antigene of genetische verschillen tussen natuurlijke RSV-isolaten gerelateerd zijn aan de ernst van de ziekte. Virusreplicatie wordt vooral gezien in epitheelcellen, waarna de productie van cytokinen, chemokinen en adhesiemoleculen wordt geïnduceerd. Een actieve replicatie van RSV kan ook in dendritische cellen

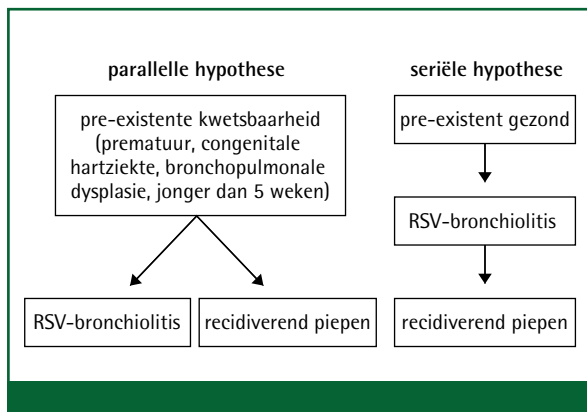


Figuur 1. Epidemiologie van infecties die veroorzaakt zijn door respiratoir syncytieel virus (RSV). De percentages van de totale populatie zijn weergegeven naar ernst van de ziekte. LLWI=lagereluchtweginfectie.

worden gezien.<sup>3</sup> Transmissie van RSV geschiedt niet via aerosolen, maar vrijwel uitsluitend via geïnfecteerd materiaal en handen.

## Epidemiologie

RSV is een seizoensvirus dat luchtweginfecties bij kinderen en volwassenen veroorzaakt. In gematigde klimaten wordt de jaarlijkse epidemische verheffing gezien gedurende de wintermaanden (oktober tot april). In tropische gebieden valt de piekincidentie juist gedurende het regenseizoen. In sommige subtropische gebieden worden RSV-infecties het hele jaar door gezien. Meer dan de helft van de kinderen wordt geïnfecteerd met RSV gedurende het eerste levensjaar.<sup>4</sup> Voor de leeftijd van 2 jaar is 100% geïnfecteerd met RSV (zie *Figuur 1*). Hiermee is het de meest voorkomende verwekker van LLWI bij kinderen. De piekincidentie van RSV LLWI ligt tussen de leeftijd van 6 weken tot 6 maanden. Van de kinderen die een RSV-infectie doormaken in het eerste levensjaar, ontwikkelt ongeveer 10% een LLWI. Van deze kinderen wordt 10-20% gehospitaliseerd. Bij 7-21% van de opgenomen kinderen met RSV-LLWI is beademing noodzakelijk. In geïndustrialiseerde landen is de RSV-geassocieerde sterfte nihil. In ontwikkelingslanden is echter een mortaliteit tot 7% gemeld. Groepen met een groter risico op een ernstig verloopende RSV-infectie zijn prematuur geboren kinderen met of zonder chronisch longlijden



**Figuur 2.** Pathogenese van lagereluchtweginfecties die veroorzaakt zijn door respiratoir syncytieel virus (RSV) en postbronchiolitis piepen: parallele versus seriële hypothese.

en kinderen met aangeboren hartafwijkingen. Ook neonaten hebben een duidelijk groter risico op een ernstig beloop van een RSV-LLWI.

RSV veroorzaakt tevens een significante morbiditeit en mortaliteit bij ouderen. Dit geldt met name voor patiënten die een beenmerg- of longtransplantatie hebben ondergaan. In een prospectieve cohortstudie van Falsey et al. werd bij 3-7% van gezonde ouderen (>65 jaar) en bij 4-10% van de volwassenen met chronisch obstructief longlijden (COPD) of hartziekte RSV als verwekker geïdentificeerd.<sup>5</sup> De ernst van de ziekten ten gevolge van de RSV-infectie was aanzienlijk, met een hoog percentage IC-opnames (15%) en mortaliteit (8%). Deze percentages zijn vergelijkbaar die van influenza-infecties bij deze populaties.

### Symptomatologie

Een typische RSV-bronchiolitis begint met een simpele neusverkoudheid. Na een paar dagen ontstaan symptomen van hevig hoesten en benauwdheid. Indien een piepende uitademing als teken van bronchusobstructie wordt waargenomen, wordt gesproken van bronchiolitis. In de regel zijn er belangrijke voedingsproblemen. In een enkel geval is mechanische beademing nodig wegens respiratoire insufficiëntie of terugkerende apneu. Vooral bij neonaten kan bronchiolitis zich manifesteren met een apneu. De oorzaak van een apneu bij RSV is niet alleen van obstructieve aard, ook een centrale apneu kan optreden. Als er noodzaak is de kinderen op te nemen, verschilt de duur van deze opname sterk per land. In Nederland ligt de opnameduur rond de 7 dagen. Volledig herstel van de LLWI duurt echter vaak enkele weken.

Bij 40-70% van de kinderen worden aansluitend op de ziekenhuisopname voor RSV-LLWI terugkerende episodes van piepen gevonden. Postbronchiolitis piepen is vrijwel altijd geassocieerd met virale bovensteluchtweginfecties. Postbronchiolitis piepen is van voorbijgaande aard en niet geassocieerd met allergisch astma.<sup>6</sup> Op de schoolleeftijd zijn luchtwegklachten niet meer geassocieerd met een doorgemaakte RSV-LLWI. Er zijn geen aanwijzingen dat RSV een reïnfectie en postbronchiolitis piepen veroorzaakt. Postbronchiolitis piepen kan wel met het persisteren van RSV in de lagere luchtwegen samenhangen. In een muizenmodel is de mogelijkheid van het latent persisteren van RSV aangetoond.<sup>7</sup> Bij volwassenen met COPD is eveneens gesuggereerd dat het persisteren van RSV een verklaring is voor de achteruitgang van de longfunctie.<sup>8</sup>

### Pathogenese

De pathogenese van RSV-infecties en postbronchiolitis piepen is slechts gedeeltelijk bekend. Over de etiologie van ernstige RSV-infecties bestaan 2 alternatieve hypothesen (zie *Figuur 2*).

De parallele hypothese veronderstelt dat pre-existente factoren een rol spelen bij de ontwikkeling van ernstige ziekte in geval van een RSV-infectie. Deze pre-existente factoren leiden tot langetermijnluchtwegmorbiditeit die reeds op de vroege kinderleeftijd begint. RSV-LLWI is dan slechts de eerste indicatie van de langetermijnluchtwegmorbiditeit. Onrijpheid van het immuunsysteem en van de luchtwegen zijn voorbeelden van pre-existente factoren. De jonge leeftijd van kinderen met RSV-LLWI suggereert dat de immaturiteit van fysiologische functies centraal staat in de pathogenese. Tijdens een RSV-LLWI wordt een verlaagde IFN- $\gamma$ -expressie waargenomen in de luchtwegen en in het perifere bloed, waarbij de IFN- $\gamma$ -expressie omgekeerd gerelateerd is aan de ernst van de ziekte.<sup>9-11</sup> Het is goed mogelijk dat deze afwijkingen (gedeeltelijk) pre-existent aanwezig zijn als teken van immaturiteit van de cellulaire immunrespons van de neonaat.<sup>12</sup> Recent onderzoek toont dat een RSV-infectie van dendritische cellen deze cellulaire immunrespons verder verzwakt. De Graaf et al. hebben aangetoond dat een RSV-infectie van myeloïde en plasmacytoïde dendritische cellen in vitro leidt tot een verminderd vermogen om T-cellen te activeren. Hierbij nemen zowel de T-celproliferatie als de cytokineproductie af.<sup>13</sup> Er zijn aanwijzingen dat deze suppressie van dendritische

cellen wordt gemedieerd door de niet-structurele eiwitten van RSV (NS1 en NS2).<sup>14</sup>

Ook onrijpheid van toll-like receptoren (TLR's) zou een rol kunnen spelen in de pathogenese van RSV-bronchiolitis. TLR's zijn membraangebonden receptoren die zich op antigeenpresenterende cellen bevinden en die geconserveerde structuren van micro-organismen herkennen. Er zijn 10 humane TLR's bekend, die verschillende antigenen van micro-organismen herkennen. TLR3 wordt geactiveerd door dubbelstrengs RNA, zoals dat gevormd wordt tijdens de replicatie van RNA-virussen. De TLR3-respons is zwak bij neonaten en zou daarom een rol kunnen spelen in de pathogenese van RSV-LLWI. In een muismodel toonden Rudd et al. aan dat TLR3-negatieve muizen een significant toegenomen mucussecretie lieten zien na een RSV-infectie.<sup>15</sup> Deze overproductie van mucus in de luchtwegen wordt ook gezien bij kinderen met een ernstige RSV-infectie en draagt bij aan de obstructie van de luchtwegen. Momenteel wordt in een groot geboortecohort onderzocht of een verlaagde TLR3-respons voorafgaat aan RSV-bronchiolitis. Ook een afwijkende longfunctie bij de geboorte en een klein kaliber van de neonatale luchtwegen worden als mogelijke factoren in de pathogenese van RSV-bronchiolitis genoemd.<sup>6,16</sup> Intra-uteriene en neonatale blootstelling aan sigarettenrook is een bekende risicofactor voor ernstig verlopende RSV-LLWI.<sup>17,18</sup> Genetische factoren lijken minder belangrijk voor het risico op RSV-LLWI dan bij bijvoorbeeld allergie en astma. Wel zijn polymorfismen van een aantal immunologische genen beschreven in verband met het risico op RSV-LLWI.<sup>19</sup> Dit zijn zowel genen van het aangeboren immuunsysteem als Th2-genen.

Het is ook mogelijk dat een RSV-infectie op zichzelf leidt tot luchtwegschade (seriële hypothese). Hierbij speelt een overmatige immuunrespons (immuun-gemedieerde pathogenese) een cruciale rol. De rol van T-cellen in de pathogenese van RSV wordt sterk benadrukt in de literatuur. Klassieke experimenten in T-celgedepleteerde mBALB/c-muizen toonden dat T-cellen nodig zijn voor de eliminatie van RSV, maar ook dat ziekte en immunopathologie van de luchtwegen niet optreden bij muizen zonder competente T-cellen.<sup>20,21</sup> De relevantie van het diermodel voor RSV-bronchiolitis bij kinderen is niet vastgesteld en mogelijk beperkt. Weinig lymfocyten worden gevonden in de luchtwegen bij kinderen tijdens RSV-bronchiolitis. Waarschijnlijk zijn slechts enkele procenten van de T-cellen in de lagere luchtwegen

van met RSV geïnfecteerde kinderen specifiek gericht tegen RSV. Op basis van de relatie tussen een RSV-infectie en het daaropvolgend ontstaan van recidiverend piepen, is veel onderzoek gericht op Th2 (allergie)-deviatie tijdens een RSV-infectie. Hierbij zijn tegengestelde resultaten gevonden. Eosinofiele granulocyten worden niet gezien in de luchtwegen van kinderen met RSV-bronchiolitis. Een Th2-immuunrespons lijkt beslist niet het belangrijkste mechanisme van de immunopathogenese van primaire RSV-bronchiolitis. De dominante cel in de luchtwegen van kinderen met RSV-bronchiolitis is de granulocyt.<sup>22</sup> De leukocyten in de vloeistof na bronchoalveolaire lavage bestaan voor 76% uit granulocyten. Toch is opvallend weinig bekend over de rol van dit celtype. Massale chemoattractie van granulocyten wordt verklaard door hoge IL8-productie tijdens een RSV-infectie. Een vertraagde apoptose van neutrofiële granulocyten tijdens RSV-LLWI draagt waarschijnlijk bij aan de toegenomen schade van de luchtwegen.<sup>23</sup> Samenvattend is het duidelijk dat een overmatige immuunrespons pathologie bevordert in het muismodel, waarbij verschillende immuuncompetente cellen een rol spelen. Toekomstige klinische studies zullen gericht zijn op het vertalen van deze experimentele studies naar RSV-bronchiolitis bij zuigelingen.

### Preventie en behandeling

Een vaccin tegen RSV is nog altijd niet beschikbaar. Een studie met formaline-geïnactiveerd RSV in de jaren 60 van de vorige eeuw verliep desastreuus.<sup>24</sup> Een infectie met RSV bij gevaccineerde kinderen werd niet voorkomen. Bij deze gevaccineerde kinderen werd zelfs een ernstiger beloop gezien van een volgende RSV-infectie, met belangrijke mortaliteit. Recentelijk werd een recombinant levend-verzwakt RSV-vaccin beschreven met een meetbare inductie van specifieke antistoffen bij jonge kinderen.<sup>25</sup> Over het klinisch beschermend effect zijn nog geen data. Bij gebrek aan een vaccin zijn andere preventieve strategieën ontwikkeld. Palivizumab, een gehumaniseerde monoklonale antistof tegen het RSV F-eiwit, voorkomt ziekenhuisopname bij kinderen met een groot risico.<sup>26</sup> Het is niet duidelijk of het de infectie voorkomt of de ziekteprogressie na infectie. Een specifieke therapie van RSV-bronchiolitis is niet beschikbaar. Antivirale medicatie (ribavirine), systemische corticosteroïden en bronchusverwijdende medicatie zijn in de regel niet effectief. Mogelijk zijn systemische corticosteroïden effectief bij een

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Lagereluchtweginfecties door het respiratoir syncytieel virus (RSV) zijn de meest voorkomende oorzaak van hospitalisatie en van opnames op een afdeling Intensive Care bij zuigelingen.
2. Maandelijks toediening van palivizumab aan patiënten met een groot risico voorkomt ongeveer 50% van de RSV-gerelateerde hospitalisaties.
3. In de pathogenese spelen zowel pre-existente factoren (onder andere immunologische onrijpheid) als immuun-gemedieerde mechanismen een belangrijke rol.

subgroep van beademde patiënten met een typische bronchiolitis.<sup>27</sup> Momenteel wordt in een Nederlandse 19-centrum, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie het effect van inhalatie met 'fine-particle' beclometason tijdens RSV-LLWI op de luchtwegmorbiditeit op korte en lange termijn onderzocht. Op dit moment is de behandeling van RSV-LLWI uitsluitend symptomatisch.

### Conclusie

In dit overzichtsartikel is besproken dat RSV een belangrijke verwekker is van LLWI bij zuigelingen en bij immuungecompromitteerde ouderen. Onrijpheid van het immuunsysteem en het kleine kaliber van de luchtwegen lijken een bepalende rol te spelen in de pathogenese. Recente gegevens in de literatuur tonen een belangrijke rol voor de aangeboren immunrespons. Virusgerelateerde factoren lijken een beperkte rol te spelen. Er bestaat nog geen effectieve therapie voor een RSV-infectie. Ook actieve immunisatie is tot op heden niet mogelijk, maar toediening van specifieke monoklonale antistoffen biedt een mogelijkheid tot bescherming van kinderen met een groot risico. Toekomstig onderzoek dient zich te richten op de rol van pre-existente factoren in de pathogenese van een ernstige RSV-infectie. Uiteraard blijft de ontwikkeling van een veilig en effectief vaccin de grootste uitdaging.

### Referenties

1. Bont L, Aalderen WM, Kimpfen JL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:221-7.
2. Collins PL, Hill MG, Camargo E, Grosfeld H, Chanock RM,

Murphy BR. Production of infectious human respiratory syncytial virus from cloned cDNA confirms an essential role for the transcription elongation factor from the 5' proximal open reading frame of the M2 mRNA in gene expression and provides a capability for vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11563-7.

3. De Graaff PM, Heidema J, Poelen MC, Van Dijk ME, Lukens MV, Van Gestel SP, et al. HLA-DP4 presents an immunodominant peptide from the RSV G protein to CD4 T cells. *Virology* 2004;326:220-30.

4. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.

5. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.

6. Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13. *Lancet* 1999;354:541-5.

7. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJ. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:801-5.

8. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:871-6.

9. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JM, et al. Local interferon-gamma levels during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection are associated with disease severity. *J Infect Dis* 2001;184:355-8.

10. Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhofer G, et al. Reduced Interferon-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1263-8.

11. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Peripheral blood cytokine responses and



disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 1999;14:144-9.

12. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat Rev Immunol* 2004;4:553-64.

13. De Graaff PM, De Jong EC, Van Capel TM, Van Dijk ME, Roholl PJ, Boes J, et al. Respiratory syncytial virus infection of monocyte-derived dendritic cells decreases their capacity to activate CD4 T cells. *J Immunol* 2005;175:5904-11.

14. Lo MS, Brazas RM, Holtzman MJ. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 mediate inhibition of Stat2 expression and alpha/beta interferon responsiveness. *J Virol* 2005;79:9315-9.

15. Rudd BD, Smit JJ, Flavell RA, Alexopoulou L, Schaller MA, Gruber A, et al. Deletion of TLR3 alters the pulmonary immune environment and mucus production during respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 2006;176:1937-42.

16. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.

17. Gurkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoc F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:465-8.

18. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143(5 Suppl):118-26.

19. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:108-19.

20. Graham BS, Perkins MD, Wright PF, Karzon DT. Primary respiratory syncytial virus infection in mice. *J Med Virol* 1988;26:153-62.

21. Cannon MJ, Openshaw PJ, Askonas BA. Cytotoxic T cells clear virus but augment lung pathology in mice infected with respiratory syncytial virus. *J Exp Med* 1988;168:1163-8.

22. Everard ML, Swarbrick AS, Wright M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with acute respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994;71:428-32.

23. Jones A, Qui JM, Bataki E, Elphick H, Ritson S, Evans GS, et al. Neutrophil survival is prolonged in the airways of

healthy infants and infants with RSV bronchiolitis. *Eur Respir J* 2002;20:651-7.

24. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405-21.

25. Karron RA, Wright PF, Belshe RB, Thumar B, Casey R, Newman F, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005;191:1093-1104.

26. The IMPact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.

27. Van Woensel JB, Van Aalderen WM, De Weerd W, Jansen NJ, Van Gestel JP, Markhorst DG, et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax* 2003;58:383-7.

Ontvangen 22 december 2006, geaccepteerd 21 maart 2007.

## Correspondentieadres

Mw. drs. J.M. Tjink, arts-assistent  
Drs. M.O. Blanken, arts-assistent  
Dr. L. Bont, kinderarts

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Pediatrie Infectieziekten en Immunologie  
Huispostnummer KE.04.133.1  
Postbus 85090  
3508 AB Utrecht  
E-mailadres: l.bont@umcutrecht.nl

Correspondentie graag richten aan de derde auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.