

Profylax vid hög risk önskvärd men lokal epidemiologi bör avgöra

Sammanfattat

- En monoklonal antikropp för profylax mot RS-virusinfektion har nyligen registrerats. För att underlätta bedömningen av indikationer för profylax, gick vi igenom ett material av sjukhusvårdade RS-virusinfekterade barn med hänsyn till riskfaktorer för svårt infektionsförlopp.
- Vartannatårsmönster med tidiga, stora epidemier alternerande med sena, små medför i Stockholm stora, regelbundna variationer i insjuknandefrekvens. Risken för att sjukhus- och intensivvård krävs är förhöjd framför allt hos barn med kronisk lungsjukdom/bronkopulmonell dysplasi. Hos barn med okomplicerad underburenhet är den endast måttligt ökad.
- Vid ställningstagande till behandling och profylax av RS-virusinfektioner bör klinikern betänka att alla interventioner förbrukar resurser och kan ha oönskade bieffekter. Med kunskap om lokal epidemiologi kan förhållandet kostnad–nytta sannolikt förbättras.

Respiratoriskt syncytialvirus (RS-virus) är den vanligaste orsaken till luftvägsinfektioner med behov av sjukhusvård hos barn. De årliga epidemierna varierar regelbundet i Stockholm, med en »tidig», stor epidemi, vanligtvis med sitt maximum i januari, ena året, och en »sen», mindre epidemi med maximum i mars–april andra året (Figur 1) [1]. Huvuddelen av de drabbade är för övrigt friska spädbarn. Underburna barn och barn med kronisk lungsjukdom löper ökad risk för ett svårare sjukdomsförlopp.

Profylax önskvärd

Den är allmänt vedertaget att förebyggande av RS-virusinfektioner är önskvärdt. Försök att framställa vaccin har inte lyckats. I stället har man använt passiv immunisering och i tre studier påvisat skyddseffekt [2-4]. I de två första användes ett polyklonalt immunglobulin framställt från givarblod med hög titer mot RS-virus. I den tredje användes

monoklonala antikroppar framställda med genteknik. Båda preparaten har godkänts av Food and Drug Administration (FDA) i USA för profylax till barn med ökad risk, dvs för tidigt födda barn och barn med kronisk lungsjukdom [5]. De monoklonala antikropparna har nu godkänts även i Europa. Båda preparaten minskade behovet av sjukhusvård på grund av RS-virusinfektion till hälften såväl hos underburna som hos barn med kronisk lungsjukdom (Tabell I).

De nämnda riskfaktorerna för svår RS-virusinfektion är allmänt accepterade. Oftast har de dock identifierats på centra för vård av barn med kroniska sjukdomar, där denna typ av barn är överrepresenterade. Vi har trots omfattande litteratursökning inte hittat någon

studie som utgått från risker i en oselektad population, vilket är nödvändigt för att man skall kunna beräkna vinsten av förebyggande behandling.

Vid S:t Görans barnkliniker, numera Astrid Lindgrens barnsjukhus, har vi registrerat riskfaktorer och komplikationer prospektivt de senaste 20 åren hos barn som sjukhusvårdats till följd av RS-virusinfektion. Cirka 90 procent av barnen har bott inom sjukhusets upptagningsområde, de återstående har remitterats för intensivvård eller på grund av underliggande kronisk sjukdom. Det stora upptagningsområdet och den långa registreringstiden har möjliggjort populationsbaserade riskberäkningar.

Metod

Nasofarynxsekret för bestämning av RS-virus (immunfluorescens) har tagits på samtliga barn med luftvägssymtom och en förväntad vårdtid på mer än ett dygn (bl a för att möjliggöra kohortvård) [1].

Samtliga barn har klassificerats efter förekomst av riskfaktorer för svårare infektionsförlopp och behov av intensivvård under vårdtiden.

Resultat

I Tabell II visas antal sjukhus- respektive intensivvårdade RS-virusinfekterade 0–1 år gamla barn med hjärtfel, underburenhet samt barn utan riskfaktor. Barn med kronisk lungsjukdom har medräknats upp till 24 månaders ålder (i överensstämmelse med de i Tabell I sammanfattade studierna). Vid beräkning av antalet barn i riskpopulationer-

Tabell I. Skyddseffekt av RSV-immunglobulin i två studier, PREVENT (polyklonalt preparat) [2] respektive IMpact (monoklonalt preparat) [4]. Inom parentes anges procentuella andelar.

	PREVENT		IMpact	
	RSV-Ig n=250	Kontroll n=260	RSV-Ig n=1 002	Kontroll n=500
<i>Sjukhusvårdade</i>				
Underburna	6/93 (7)	9/111(8)	9/506 (2)	19/234 (8)
Kronisk lungsjukdom	14/157 (9)	26/149 (17)	39/496 (8)	34/266 (13)
<i>Episoder</i>				
Luftvägsinfektioner	41	69	220	80
Otitis	68	112	400	210

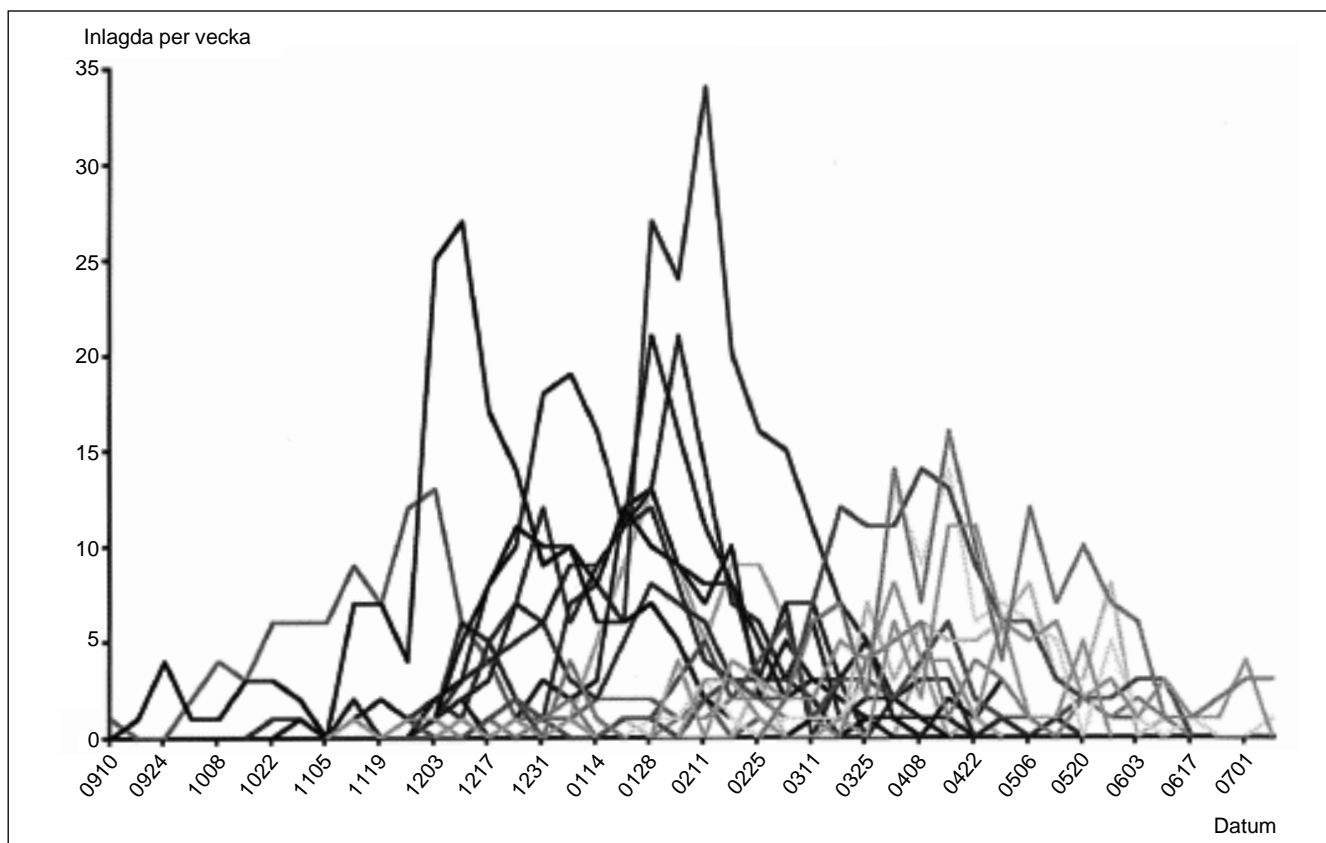
Författare

RUTGER BENNET

med dr, bitr överläkare

MARGARETA ERIKSSON

docent, överläkare, båda vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm.



Figur 1. Tidsmässig fördelning av 18 RS-virus epidemier. Tio »tidiga» epidemier illustreras av blå-grå kurvor, åtta »sena» av röd-gula. Alla tidiga epidemier har udda startår (1979–80 till 1997–98) och alla sena har jämna (1982–83 till 1996–97). (1980–81 förekom endast ett fåtal fall som inte har medtagits.) De största epidemierna sammanfaller med »baby-boomen» 1991–96.

na har vi använt oss av de procentuella antaganden som redovisas i tabelltexten. I Tabell II ingår enbart barn bosatta i S:t Görans barnklinikers upptagningsområde.

I tabellen ser man den ökade risken i de ovan beskrivna grupperna, där barn med kronisk lungsjukdom hamnar i en särställning. Risken för ett sådant barn att läggas in på sjukhus på grund av RS-virusinfektion var 12 (oddskvot, 95 procents konfidensintervall 8–17) gånger högre än för ett friskt barn, och risken för intensivvård hela 30 (18–49) gånger högre.

Skillnaden i sjuklighet mellan »tidiga» och »sena» epidemier är påfallande – sjukligheten är ungefär dubbelt så hög under »tidiga» epidemier.

Diskussion

Resultatet av vår sammanställning bekräftar fynden från många andra stu-

dier, dvs ökad risk för svår RS-virusinfektion hos barn med vissa underliggande sjukdomar, men visar även att den stora majoriteten av barn med såväl lindrig som svår RS-virusinfektion tidigare varit friska.

Alternerande epidemier av den typ som vi beskriver finns rapporterade från andra länder på norra halvklotet, bl a Finland och Kanada (Figur 1). Fenomenet förefaller inte vara lika framträdande i USA eller Centraleuropa. Vi fann att det vanligen tar 8–10 veckor från de första fallen till epidemins maximum [1]. Av Figur 1 och Tabell II framgår också den stora kvantitativa skillnaden mellan tidiga och sena epidemier. Den lägre smittsamheten under de sena epidemierna kan kanske förklaras av varmare väder och därmed lägre exponeringsrisk.

Fördelen med profylax med det polyklonala preparatet är att man får

skydd även mot andra luftvägsinfektioner. Nackdelen är att det behöver tillföras intravenöst. Det monoklonala preparatet kan ges intramuskulärt, men man får skydd enbart mot RS-virusinfektion. Båda preparaten ger ungefär samma skyddseffekt mot RS-virusinfektion, dvs en halvering av tiden för sjukhusvård (Tabell I).

Risken för sjukhusvårdskrävande RS-virusinfektion i vårt upptagningsområde överensstämmer i stort sett med den risk man såg efter profylax i de två amerikanska studierna (Tabell II). Na-

Tabell II. Procentuell risk per 100 personår för sjukhusvårdskrävande respektive intensivvårdskrävande RS-virusinfektion i norra Stockholm under fem »tidiga» och fem »sena» epidemier 1987–1996.

	Personår per femårsperiod ¹	»Tidiga» epidemier				»Sena» epidemier			
		Sjukhusvårdade		Intensivvårdade		Sjukhusvårdade		Intensivvårdade	
		Antal	Risk	Antal	Risk	Antal	Risk	Antal	Risk
Spädbarn									
Utan riskfaktor	40 000	635	1,5	86	0,2	323	0,8	46	0,1
Hjärtfel	320	14	4	9	2,8	7	2	2	0,6
Underburna	1 200	51	4	19	1,6	13	1	1	0,08
Kronisk lungsjukdom	200	23	12	15	7,5	7	3,5	4	2

¹ Riskgruppernas andel av spädbarnspopulationen har antagits vara följande: Medfödda hjärtfel 0,8 procent, underburna (<35 v) utan lungsjukdom 3 procent, kronisk lungsjukdom inklusive bronkopulmonell dysplasi (till 2 års ålder) 2 × 0,25 procent.

ANNONS

turligtvis kan de barn som rekryterades till studierna inte jämföras med en population, och det är osäkert om studiepatienternas grundsjukdomar var svårare eller lindrigare än genomsnittligt.

Om alla underburna skulle behandlas och risken för sjukhusvårdskrävande infektion halveras, skulle ett 50-tal barn behandlas »i onödan» för varje förhindrat vårdtillfälle. För barn med kronisk lungsjukdom är risken för sjukhusvårdskrävande infektion högre, och ca 15 barn skulle under en »tidig» epidemi behandlas för varje förhindrat vårdtillfälle.

Både antalet behandlade barn och mängden immunglobulin per barn skulle kunna minskas om man t ex gav bara två eller tre injektioner efter start av »tidiga» epidemier (i stället för nu rekommenderade fem med start varje år i november). Förekomst av äldre syskon (80 procent av sjukhusvårdade och 40 procent av populationen har sådana) eller vistelse i förskola är andra faktorer som skulle kunna vägas in.

Amerikanska kostnad-nytta-undersökningar fann ingen eller liten vinst av profylax (beroende av hur snäva kriterier för profylax man använde) i monetära termer [6]. Slutomdömet blev ändå att nyttan motiverar kostnaden för behandling av studerade riskgrupper. Förutom till kostnaden i pengar bör man även ta hänsyn till att preparatet använts på ett begränsat antal barn och att ännu okända biverkningar därför kan uppträda.

En studie där man givit det polyklonala preparatet till barn med medfödda hjärtmissbildningar visade ingen skyddseffekt [3]. Tvärtom sågs en viss ökning av operationskomplikationer hos barn med cyanotiska vitier. En riktad studie av tillförsel av den monoklonala antikroppen till barn med hjärtmissbildningar pågår för närvarande.

Barn med grava funktionshinder, muskelsjukdomar eller missbildningar i andningsorganen har inte studerats, och skyddseffekten i dessa grupper är okänd. I en kanadensisk studie fann man att antikropps-nivån hade betydelse för sjukdomsförloppet hos barn under 6 månader men inte hos äldre barn [7]. Det är därför fullt möjligt att tillförsel av extra antikroppar till äldre barn inte skulle ge önskad effekt.

Slutsats

Utöver kännedom om riskfaktorer som underburenhet och lungsjukdom kan kunskap om RS-virusets lokala epidemiologi och smittriskan i det enskilda fallet (syskon, förskola) bidra till att maximera nyttan av passiv immunisering mot RS-virusinfektion. Skillnaden i sjuklighet mellan »tidiga» och »sena» epidemier är åtminstone i Stockholm av

den storleksordningen att den inte kan förbigås när man skall väga för- och nackdelar med profylax.

I bedömningen av vilka barn som skall erbjudas profylax bör man också ta hänsyn till att preparatet hittills använts i så liten omfattning att eventuella sällsynta biverkningar inte är kända.

Referenser

1. 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.
2. The PREVENT study group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9.
3. Simoes EA, Sondheimer HM, Top Jr FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998; 133: 492-9.
4. The IMPact 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.
5. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Law BJ, Weisman LE, Dorkin HL et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 223-31.
6. Hall CB, Stevens TP, Swantz RJ, Sinkin RA, McBride JT. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 850-3.
7. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997; 99: E9.

Det stillasittande liv som präglar alltför många i de rika nationerna har negativa följder för hälsan. Fetma har blivit en folksjukdom, benskörhet blir allt vanligare och hjärt - kärlsystemet "äldras" snabbare än nödvändigt. Motion på recept är ofta en bra medicin.

Det är bakgrunden till den serie på 24 artiklar som Läkartidningen samlat i särtrycket av serien "Människan i rörelse". Den har tagits fram i samarbete med Svensk idrottsmedicinsk förening med syftet att redovisa de praktiskt viktiga erfarenheter och kunskaper som är av värde i läkarens vardagsarbete med inaktiva patienter, med motionärer som fått besvär av träningen, med astmatiker och gravida som undrar om de kan fortsätta motionera eller tävla. Här får läkaren hjälp att besvara de vanliga frågor som patienter ställer om motion och träningskador, och serien tar också upp de långsiktiga följderna samt etiska kontroverser kring idrott och idrottsmedicin. Priset är 150 kronor.

Människan i rörelse



Beställer härmed.....ex av "Människan i rörelse"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker