
Palivizumab mot respiratorisk syncytialvirus?

KRONIKK

LEIF BRUNVAND

Email: leif.brunvand@ullevaal.no

Barnesenteret

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Palivizumab (Zynagis) er et fabrikkfremstilt monoklonalt antistoff med spesifisitet mot respiratorisk syncytialvirus (RSV). Det markedsføres for tiden aktivt i USA, Canada og Europa. En større klinisk studie med premature barn og barn med bronkopulmonal dysplasi viser at forebyggende behandling med preparatet gir reduksjon i antall RSV-relaterte sykehusinnleggelser. Det er imidlertid ikke vist effekt på overlevelse eller forekomst av alvorlig RSV-infeksjon. I Norge vil det, hvis reduksjonen i antall innleggelser hos oss tilsvarer tallene i denne studien, koste ca. 1 million kroner å hindre én sykehusinnleggelse, som i gjennomsnitt varer fire til seks dager.

4,8 % av barna som ble behandlet med palivizumab i IMPact-RSV-studien fikk, til tross for adekvat behandling, en RSV-infeksjon med behov for sykehusinnleggelse. Disse barna fikk et mer problematisk sykdomsforløp, og i den kliniske studien måtte hele 15 % (sju) av barna respiratorbehandles. To av disse døde. I placebogruppen måtte 2 % (ett barn) respiratorbehandles, og ingen døde.

Det er åpenbart at denne ene studien, som ikke viser klar effekt på forekomst av alvorlig RSV-infeksjon, ikke gir et godt nok medisinsk grunnlag for å anbefale behandling med palivizumab til premature barn og/eller barn med bronkopulmonal dysplasi.

Respiratorisk syncytialvirus (RSV) ble første gang påvist hos sjimpanser i 1956. Viruset er nå kartlagt i detalj. Det gir en øvre og/eller nedre luftveisinfeksjon, spesielt hos barn under to år. Viruset opptrer i årlige epidemier med varighet på 3 – 4 måneder, og er påvist i alle verdensdeler. Barn under seks ukers alder, premature barn, barn med kroniske sykdommer som medfødt hjertefeil og kronisk lungesykdom, nevrologisk syke barn, barn med immunsvikt og underernærte barn kan bli alvorlig syke, men

dødeligheten på grunn av RSV-infeksjon er lav i land med gode generelle helseforhold. Epidemiologiske studier har vist at opptil 80 % av ett år gamle barn og opptil 95 % av to år gamle barn har antistoffer i blodet som uttrykk for gjennomgått infeksjon (1).

Respiratorisk syncytialvirus er en av de viktigste årsakene til øvre og nedre luftveisinfeksjoner hos barn under to år. 1 – 2 % av barn under ett år trenger innleggelse i sykehus, og ca. 2 % av disse barna vil ha behov for assistert ventilasjon.

Helt siden viruset ble isolert og dets betydning for barnehelsen ble forstått, har man arbeidet med å utvikle en vaksine. En gjennomgått infeksjon gir kortvarig immunitet (tre til fire måneder). De fleste barn vil ha to til fire RSV-infeksjoner i løpet av de første seks leveår (1). Andre gangs infeksjon er som regel noe mildere i sitt forløp.

Det har, til tross for 30 års forskning, ikke vært mulig å fremstille en effektiv vaksine. En formalinbehandlet vaksine ble i 1966 utprøvd i flere klinisk studier. I en av studiene ble 464 barn under sju år gitt tre vaksiner. 47 % av barna viste god immunrespons, med signifikant stigning av nøytraliserende antistoff mot RSV. De vaksinerte, også de med god immunrespons, ble imidlertid ikke beskyttet mot RSV-infeksjon. Sju av 51 (13,7 %) barn i aldersgruppen 6 – 11 måneder, mot én av 116 (0,86 %) uvaksinerte kontrollbarn i samme aldersgruppe, ble innlagt i sykehus med RSV-lungebetennelse (2). Studiene ble stoppet da resultatene var entydig negative.

I USA har man de siste årene vunnet erfaring med bruk av et kommersielt tilgjengelig hyperimmunserum (Respigam) med høy aktivitet mot viruset. Preparatet er utprøvd på premature barn og på barn med bronkopulmonal dysplasi. Bruk av Respigam har redusert antall RSV-relaterte sykehusinnleggelser (3). En studie viste imidlertid at hjertesyke barn behandlet med medikamentet hadde økt perioperativ mortalitet (4), og preparatet er kontraindisert til barn med komplisert medfødt hjertefeil.

Etterspørselen etter Respigam i USA har vært større enn tilgangen på produktet. Preparatet gis intravenøst over flere timer, og barna påføres en relativt stor væske- og proteinbelastning. Det ble ut fra dette utviklet et monoklonalt antistoff, kalt palivizumab. Palivizumab er et monoklonalt antistoff mot F-proteinet (F for fusion), som er lokalisert på overflaten av viruset. F-proteinet er nødvendig for koblingen mellom virus og epitelcelle og dermed introduksjon av viruset i epitelcellen. F-proteinet vil etter infeksjon lokaliseres på overflaten av den infiserte cellen og føre til fusjon mellom epitelcellene og danning av et epitelialt syncytium. F-proteinet på respiratorisk syncytialvirus viser svært liten typevariasjon. Palivizumab er vist å kunne nøytralisere virus fra ulike geografiske områder, og nøytraliserer både gruppe A- og gruppe B-serotyper (5). Stoffet forebygger RSV-pneumoni i dyreeksperimentelle studier. Preparatet har få bivirkninger og tolereres godt. Preparatet gis som en intramuskulær injeksjon med et volum på 0,15 ml/kg og er godt kartlagt i fase I- og fase II-studier (6).

Impact-RSV-studien

Impact-RSV-studien var en klinisk multisenterstudie, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, der effekter og bivirkninger av palivizumab ble undersøkt. Anbefalt bruk av preparatet er basert på denne ene studien (7). Den inkluderte totalt 1 502 premature barn (svangerskapsalder $\geq$ 35 uker) og barn med bronkopulmonal dysplasi, 500 i placebogruppen, 1 002 i behandlingsgruppen. Hjertesyke barn ble ekskludert. De

inkluderte barna fikk hver 4. uke enten en intramuskulær injeksjon med palivizumab (15 mg/kg) eller placebo, til sammen fem doser. Demografiske data viser to relativt godt balanserte grupper. Studiens primære endepunkt var innleggelse i sykehus med RSV-infeksjon. 48 barn (4,8 %) i behandlingsgruppen ble innlagt med RSV-infeksjon, 53 barn (10,6 %) i placebogruppen, hvilket vil si en total reduksjon i antall innleggelser på 55 % i behandlingsgruppen. Det ble ikke avdekket alvorlige bivirkninger ved bruk av legemidlet (7).

Problemer vedrørende bruk av palivizumab

Ut fra en klar reduksjon i innleggelsesfrekvens kunne man forventet en tilsvarende effekt i reduksjon av antall barn med alvorlig RSV-infeksjon. Til tross for adekvat gjennomført palivizumabprofylakse ble 48 barn (4,8 %) sykehusinnlagt pga. RSV-infeksjon. Relativt flere i behandlingsgruppen ble respiratorbehandlet (sju mot en), de hadde lengre liggetid i intensivhet (13,3 mot 12,7 dager) og antall dødsfall var høyere (to mot null). Hva kan årsaken være til dette tilsynelatende paradoksale funn?

Man kan tenke seg tre ulike forklaringsmodeller:

- –Resultatene kan være uttrykk for tilfeldig variasjon på grunn av små tall. Død og respiratorbehandling var ikke på forhånd erklærte endepunkter i studien.
- Utvalgenes sammensetning kan ha vært skjeve. Dette er lite sannsynlig på grunn av balanserte demografiske data.
- – Noen barn (barn med kronisk lungesykdom?) kan bli dårligere i forløpet av en RSV-infeksjon etter behandling med palivizumab enn uten behandling. Som nevnt tidligere ble vaksinasjonsforsøket stanset fordi det åpenbart ikke hadde noen god klinisk effekt på alvorlig sykdom, på tross av god antistoffrespons. Respiratorisk syncytialvirus gir en overflatisk infeksjon i luftveisepitelet. Luftveisepitelet infiseres fra innsiden av luftveiene, og antistoffer i blodbanen kan vanskelig hindre dette. Etter en RSV-infeksjon får man trolig både en IgA-respons og en cellulær immunrespons. Det er således ikke usannsynlig at et intramuskulært administrert monoklonalt antistoff (IgG) mot viruset kan gi en mer lavgradig, protrahtert infeksjon, med et mer alvorlig klinisk bilde hos enkelte grupper av barn, slik IMpact-RSV-studien kan antyde.

Det var ingen sikker forskjell mellom gruppene med hensyn til forekomst av øvre og nedre luftveisinfeksjoner (tab 1). Dette til tross for at respiratorisk syncytialvirus er en av de vanligste årsakene til øvre og nedre luftveisinfeksjoner i denne aldersgruppen. Deler man opp gruppene i undergrupper, finner man størst effekt (reduksjon i antall sykehusinnleggelser) hos de friske, lett premature barna. Dette er et paradoks for klinikerne. Klinikerne står med et alvorlig lungesykt prematurt barn og sier til seg selv: ”Dette barnet må for all del ikke få en RSV-infeksjon.” Denne gruppen barn kommer imidlertid ut med den dårligste behandlingseffekten i IMpact-RSV-studien.

Medikamentkostnadene er betydelige (8). Etter IMpact-RSV-studien har man beregnet at ved å behandle 16 barn, hindres én sykehusinnleggelse. Det vil si at det koster ca. en million kroner å hindre én innleggelse. Dette er kun medikamentkostnader. I tillegg kommer kostnader ved organisering og konsultasjon i forbindelse med injeksjonene etter utskrivning (totalt fem injeksjoner for hvert barn).

Tabell 1

Registrering av øvre og nedre luftveisinfeksjoner i IMpact-RSV-studien

	Placebo n = 500		Palivizumab n = 1 002	
	Antall	(%)	Antall	(%)
Otitt	200	(40,0)	420	(41,9)
Bronkiolitt	50	(10,0)	96	(9,6)
Pneumoni	43	(8,6)	79	(7,9)

Markedsføring av medikamentet

IMpact-RSV-studien ble publisert i *Pediatrics*. Presentasjonen var svært positiv. Diskusjonen rundt de intensivbehandlede barn kan virke overfladisk. Abstraktet, som også er tilgjengelig på Medline, konkluderer med at "Monthly intramuscular administration of palivizumab is safe and effective for prevention of serious RSV illness in premature children and those with BPD".

Det er lett å spille på frykt. RSV-infeksjon kan gi små barn alvorlige pusteproblemer og er en fryktet, om enn sjelden livstruende sykdom i vestlige land. Markedsføringen etter IMpact-RSV-studien har vært formidabel. I Norge markedsføres medikamentet som et preparat som endelig kan forebygge RSV-infeksjon (fig 1), noe som i beste fall kan sies å være en halv sannhet. Medikamentet ble godkjent for klinisk bruk i USA høsten 1998 (9). Ikke lenge etter dette kom den amerikanske barnelegeforeningen med anbefalte retningslinjer for bruk av palivizumab (9), og flere europeiske land har fulgt etter. I Norge kan det søkes om godkjenningss fritak ved henvendelse til Statens legemiddelkontroll.



Figur 1 Faksimile av reklamebrosjyre for palivizumab. Brukes til markedsføring av medikamentet i Norge

Preparatet er ikke utprøvd på hjertesyke barn, og er ikke godkjent for bruk på hjertesyke barn i USA. Ved bruk av palivizumab på hjertesyke barn i Norge bør man inntil videre følge vanlige regler for legemiddelutprøving. Det vil si at man bør ha tillatelse fra regional etisk komité og skriftlig, informert samtykke fra foreldre før start av behandling.

På grunn av kostnadene er medikamentet i de fleste europeiske land forbeholdt de sykeste premature barna. Det er foreløpig ingen konsensus med henblikk på indikasjoner for bruk av preparatet i Norge. Allikevel kjøper nå sykehus etter sykehus inn medikamentet for tusenvis av kroner for oppstart av behandling før hjemreise. Hvem skal dekke medikamentutgiftene etter at barnet er utskrevet fra sykehus? Er det pasienten selv, er det sykehuset eller er det Rikstrygdeverket? Det dreier seg ikke om et livsviktig preparat og heller ikke om et preparat som kan forhindre alvorlig sykdom.

Konklusjon

Palivizumab er et svært dyrt preparat. Dets effekt er kun dokumentert i én stor klinisk studie. Studien viser en reduksjon i antall RSV-relaterte sykehusinnleggelser, men ikke sikker effekt på antall barn med behov for respiratorbehandling, og ikke sikker effekt på død. Det er ut fra dette per i dag ikke god nok medisinsk dokumentasjon for å kunne anbefale medikamentet til bruk på premature barn eller på barn med bronkopulmonal dysplasi.

LITTERATUR

1. Muelenaer PM, Henderson FW, Hemming VG, Walsh EE, Anderson LJ, Prince GA et al. Group-specific serum antibody responses in children with primary and recurrent respiratory syncytial virus infections. *J Infect Dis* 1991; 164: 15 – 21.
2. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. Respiratory virus immunisation. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 435 – 48.
3. 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.
4. Simoes EAF, Sondheimer H, Top FH jr., Meissner HC, Kramer AA, Groothuis J. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998; 133: 492 – 9.
5. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1215 – 24.
6. Saè-Llorens X, Castano E, Null D, Steichen J, Sanchez PJ, Ramilo O et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 787 – 91.
7. 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.
8. Lee SL, Robinson JL. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999; 103: 535 – 6.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211 – 6.

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juli 2026.