



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2018 30 stp

Institutt for folkehelsevitenskap

Hovedveileder: Geir Aamodt

Forekomst og risikofaktorer av koinfeksjoner hos barn <18 år med luftveissykdom behandlet ved norske sykehus

Occurrence and risk factors of co-infections in
children <18 years with respiratory disease treated
at Norwegian hospitals

Elin Englund

Folkehelsevitenskap

Fakultet for landskap og samfunn

Forord

Jeg startet min yrkeskarriere som sykepleier på OUS Ullevål på barneakutten. Der ble jeg fort interessert i forskningsprosjektet som omhandlet luftveissyke barn, og fikk en deltidsstilling som studiesykepleier. Da jeg startet på min mastergrad i folkehelsevitenskap ved NMBU, fortsatte jeg arbeidet som studiesykepleier og fikk etter hvert også mulighet til å skrive denne oppgaven i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Jeg er takknemlig for muligheten jeg ble gitt til å forske på luftveissyke barn på sykehus, og jeg sitter igjen både tilfreds og fornøyd med det ferdige produktet.

Først og fremst vil jeg takke NorEPIS og Folkehelseinstituttet som ga meg muligheten til å skrive denne oppgaven. Jeg har fått tilgang til et stort og omfattende datamateriell, og jeg har lært utrolig mye i prosessen. Takk til min veileder Elmira Flem (overlege, forsker) og samtlige i NorEPIS teamet ved Folkehelseinstituttet; Håkon Bøås, Terese Bekkevold, Beatriz Valcarcel Salamanca og Liliana Vázquez Fernández.

Jeg vil varmt takke min veileder Geir Aamodt (PhD, forsker) ved NMBU. Jeg sitter igjen med en god analytisk forståelse, og jeg har lært utrolig mye om arbeidet med databehandling, statistikk og epidemiologi.

Helt til slutt vil jeg ydmykt takke alle barn og foreldre som ønsket å være med i forskningsprosjektet til NorEPIS.

Oslo, 15. mai 2018,
Elin Englund

Innholdsfortegnelse

Forord.....	2
Sammendrag	5
Abstract.....	7
Figuroversikt i kappen	9
Tables in the article.....	9
Forkortelser	10
1 Introduksjon.....	11
1.1 Oppgavens oppbygning	11
1.2 Begrepsavklaring	11
1.3 Klinisk bilde hos luftveissyke barn.....	11
1.4 Luftveisinfeksjoner hos barn og unge – en global og nasjonal utfordring	12
1.5 Aktualitet for folkehelsevitenskap.....	13
2 Problemstilling.....	15
3 Bakgrunn.....	16
3.1 Nåværende kunnskap om smittestoff som forårsaker luftveisinfeksjoner.....	16
3.2 Koinfeksjoner.....	17
3.3 Nåværende kunnskap om koinfeksjoner hos barn behandlet på sykehus med luftveissykdom.....	18
4 Metode	20
4.1 NorEPIS-studien	20
4.2 Studiedesign.....	20
4.3 Utvalg.....	21
4.4 Inklusjon og eksklusjonskriterier	21
4.5 Laborativerutiner ved sykehusene	22
4.6 Spørreskjema.....	22
4.6.1 Spørreskjema utfylt av foresatte	23
4.6.2 Spørreskjema utfylt av mottagende lege og studiesykepleier.....	23
4.6.3 Spørreskjema ved utskrivelse	24

4.7 Databearbeiding	24
4.8 Dataanalyse	25
4.9 Etikk	26
5 Resultater	27
5.1 Studiepopulasjonen	27
5.2 Enkle infeksjoner	28
5.3 Koinfeksjoner	29
5.4 Assosiasjoner mellom koinfeksjoner og risikofaktorer	30
5.5 Stratifiserte analyser	32
6 Diskusjon	34
6.1 Forekomst av luftveisinfeksjoner	34
6.2 Koinfeksjoner og alvorlighetsgrad	36
6.3 Koinfeksjoner og andre risikofaktorer	37
6.4 Styrker og svakheter ved studien	37
6.4.1 Seleksjonsskjevhet	38
6.4.2 Informasjonsskjevhet	38
6.4.3 Konfundering	39
7 Konklusjon og implikasjoner	40
8 Referanser	41
Vedlegg 1 Artikkel: “Occurrence and risk factors of co-infections in children <18 years with respiratory disease treated at Norwegian hospitals”	
Vedlegg 2 Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjekt	
Vedlegg 3 Samtykke til deltakelse i prosjektet	
Vedlegg 4 Spørreskjema for foresatte	
Vedlegg 5 Spørreskjema for lege og sykepleier	

Sammendrag

Bakgrunn og hensikt: Virale luftveisinfeksjoner hos barn er en av de vanligste årsakene til at barn oppsøker helsetjenesten i Norge i dag. Flere studier viser påvisning av koinfeksjoner i omlag 30 % av barn med luftveisinfeksjoner, men den prognostiske rollen disse virale interaksjonene utgjør er ikke like klart. Det er blandede funn på både forekomst og risikofaktorer for sykehusinnlagte barn med koinfeksjoner. Hensikten med denne studien var å kartlegge forekomst av koinfeksjoner hos luftveissyke barn behandlet på sykehus i Norge. I tillegg ville vi identifisere pasienter med koinfeksjoner og risikofaktorer knyttet til disse. Kunnskapen om slike risikofaktorer for koinfeksjoner vil være nyttig i senere helsefremmende arbeid.

Metode: Studien omhandler 2528 luftveissyke barn behandlet på sykehus. Prosjektet er et delprosjekt gjennomført i regi av forskningsnettverket NorEPIS (Norwegian Enhanced Immunisation Surveillance Network) etablert av Folkehelseinstituttet (FHI). Det benyttes et utvalg av pasienter med luftvei- og annen akutt sykdom rekruttert fra barnemottakene ved fem norske sykehus fra to influensasesonger (2015-2017). PCR nasofarynksaspirat ble tatt av barnet innen de første 48 timer på sykehuset, og analysert ved de respektive sykehuslaboratoriene. Prøven ble analysert avhengig av sykehus, men hovedsakelig for respiratorisk syncytial virus, influensa virus, humant rhinovirus og 11 andre smittestoff. Det ble samlet inn opplysninger om barnets helse og klinisk diagnostikk på spørreskjemaer.

Resultater: Av de 2528 inkluderte barna hadde 314 (12,4 %) påviste koinfeksjoner (2 eller fler virus). Av disse var det 33 barn (1 %) som hadde 3 eller fler påviste virus. Den vanligste kombinasjon blant de doble koinfeksjonene var RSV/HRV etterfulgt av RSV/AdV. Resultater fra regresjonsanalyser viste en signifikant sammenheng mellom nakkestivhet og risiko for koinfeksjoner, der det ble påvist en 6,92 ganger større risiko for koinfeksjoner for de som var nakkestive (95% KI; 1,20-39,69). Resultater viste også en signifikant sammenheng mellom bruk av antivirale midler og risiko for koinfeksjoner ($p=0,014$).

Konklusjon: Studien har vist en forekomst av ulike smittestoff hos luftveissyke barn i Norge, og at en relativt stor andel av infiserte barn har en påvisning av mer en ett virus. Studien er med på å skape et klinisk bilde av epidemiologien til luftveissyke barn, og hvilke sammenhenger det er mellom koinfeksjoner og bakenforliggende faktorer. Resultatene både støtter opp om og fraviker funn i liknende studier. Studien har identifisert viktige faktorer for koinfeksjoner og hvilke virus som ofte opptrer sammen. Den vil være til hjelp for å fange opp barn med koinfeksjoner.

Abstract

Background and aim: Viral respiratory tract infection in children is one of the most common reasons for children seeking the health services in Norway today. Several studies show evidence of co-infections in about 30 % of children with respiratory infections, but the prognostic role of these viral interactions is not as clear. There are mixed findings on both occurrence and severity in hospitalized children with co-infections. The purpose of this study was to map the incidence of co-infections in respiratory sick children treated at hospitals in Norway. In addition, we would identify patients with co-infections and risk factors attached to those. Knowledge of such risk factors for co-infections will be useful in later work with health promotion.

Material and method: The study contains 2528 respiratory sick children treated at hospital. The project is a subproject carried out under the auspices of the NorEPIS (Norwegian Enhanced Immunization Surveillance Network), established by the Norwegian Institute of Public Health (NIPH). A selection of patients with respiratory- and other acute illness recruited from the children's acute ward at five Norwegian hospitals during two flu seasons was used (2015-2017). PCR nasopharyngeal aspiration was taken by the child within 48 hours of hospitalization, and analyzed at the respective hospital laboratories. The sample was analyzed depending on hospitals, but mainly analyzed for: respiratory syncytial virus, influenza viruses, human rhinovirus and 11 other pathogens. Information about the child's health and clinical diagnostics was collected on questionnaires.

Results: Out of the 2528 included children with respiratory symptoms, 314 (12%) had a detection of co-infections (2 or more viruses). Of these there were 33 children (1%) who had a detection of 3 or more viruses. The most common combination among the 281 dual co-infections was RSV/HRV followed by RSV/AdV. Results from regression analysis showed a significant association between neck stiffness and risk of co-infections, where there was a 6.92 times greater risk for co-infections for those who presented with neck stiffness (95% CI; 1.20-39.69). Results also showed a significant association between the use of antiviral agents and the risk of co-infection ($p=0.014$).

Conclusions: This study has shown the distribution of prevalence of different viruses circulating in respiratory sick children in Norway, and that a relatively large proportion of infected children also detected more than one virus. The study helps to create a clinical picture of the epidemiology, and what contexts there is between co-infections and underlying factors. The results both support and weaken from findings in similar studies. This study has identified important factors for co-infections and which viruses often occur together. It will help to catch up children with co-infections.

Figuroversikt i kappen

Figur 1	Forekomst av enkle infeksjoner i studiepopulasjonen	30
Figur 2	Antall smittestoff påvist i studiepopulasjonen	31

Tables in the article

Figure 1	Flow chart showing selection of participants of the NorEPIS study, 2015-2017	8
Figure 2	Age distribution of study participants in the NorEPIS study, 2015-2017	9
Table 1a	Demographic characteristics of the NorEPIS study participants, 2015-2017	20
Table 1b	Clinical characteristics of the NorEPIS study participants, 2015-2017	21
Table 2	Agents identified in the NorEPIS study participants, 2015-2017	23
Table 3	Co-infections detected among the NorEPIS study participants, 2015-2017	24
Table 4	Risk factors associated with co-infections in the NorEPIS study, 2015-2017	25
Table 5	Occurrence of co-infections between common respiratory infectious agents	26

Forkortelser

Generelle forkortelser

BiPAP	Bi Level Positive Airways Pressure
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-Reactive Protein
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
HHHFNC	Heated Humidified High Flow Nasal Canula
KI	Konfidens intervall
KMI	Kroppsmasseindeks
OR	Odds ratio
PEWS/PEVS	Pediatric Early Warning Scale/Pediatrisk tidlig varslingskår

Virusforkortelser

RSV	Respiratory syncytial virus
HRV	Human rhinovirus
AdV	Adenovirus
hMPV	Human metapneumovirus
PIV 1-4	Parainfluenzavirus type 1-4
EV	Enterovirus
FLU	Influenzavirus A og Influenzavirus B
CoV	Coronavirus
hBoV	Humant bocavirus
PERT	B. pertussis
CHLAM	Chlamydia pneumonia
MYCO	Mycoplasma pneumonia

1 Introduksjon

1.1 Oppgavens oppbygning

Dette mastergradsprosjektet består av to deler; først presenteres en innledende kappe og deretter en artikkel skrevet på engelsk. Kappen er et mer utfyllende dokument og går mer i detalj hva gjelder bakgrunn og metode. Jeg vil noen steder henvise til artikkelen; hovedsakelig i resultatdelen. Artikkelen er et manuskript til en forskningsartikkel som viser resultater fra min egen forskning, og den vil forsøkes publiseres i et internasjonalt fagfelle bedømt vitenskapelig tidsskrift. Ved hvert nytt kapittel som presenteres i kappen vil det kort gjøres rede for hva som skal presenteres for å legge til rette for en flytende og oversiktlig opplevelse for leseren. Aller først ønsker jeg å definere noen begrep, for deretter å gi leseren en innføring i det kliniske bildet ved luftveisinfeksjoner hos barn.

1.2 Begrepsavklaring

Verdens helseorganisasjon (WHO) beskriver begrepet *helse* som ikke bare fraværet av sykdom eller svakhet; men som en ressurs som gir folk mulighet til å leve et produktivt liv på det personlige, sosiale og økonomiske plan (WHO, 1948).

Folkehelse er befolkningens helsetilstand og hvordan helsen fordeler seg i en befolkning (Folkehelseloven, 2011).

Koinfeksjoner blir definert som en samtidig infeksjon av to eller flere agens (egen oversettelse) (Stedman, 2012).

1.3 Klinisk bilde hos luftveissyke barn

Virale luftveisinfeksjoner er en av de vanligste årsakene til at små barn blir akutt syke. Betegnelsen bronkiolitt er en klinisk diagnose for en akutt, nedre luftveisinfeksjon. Infeksjonen starter i de øvre delene av luftveiene for så å i løpet av få dager spre seg til de

nedre luftveiene (Oymar, Skjerven, & Mikalsen, 2014). De vanligste symptomene hos luftveissyke barn er hoste, hvesing og nedsatt matlyst. Den største årsaken til bronkiolitt hos små barn er viruset RSV, som ofte opptrer som epidemier i vintermånedene (Birkhaug et al., 2013). Luftveisinfeksjoner er forårsaket av flere typer forskjellige luftveivirus, og behandles ikke med antibiotika. Bakterier kan også gi luftveisinfeksjoner slik som en pneumokokk-lungebetennelse som krever antibiotikabehandling. De vanligste behandlingene av virale luftveisinfeksjoner er inhalasjoner, oksygentilskudd, fjerning av overflødig neseseekret og å overvåke væskebalansen til barnet (Norsk Barnelegeforening, 2012). Det er de aller minste barna som er mest utsatt for alvorlig pustebesvær, og typiske symptomer de kan stille med er inndragninger, forhøyet pustefrekvens og feber. De aller sykeste barna kan i særlig alvorlig tilfeller bli behandlet med ventilasjonsstøtte.

1.4 Luftveisinfeksjoner hos barn og unge – en global og nasjonal utfordring

Akutte nedre luftveisinfeksjoner er en av de største årsakene til både dødelighet og sykkelighet hos barn under 5 år på verdensbasis (T. Shi et al., 2017), samt hovedårsaken til sykehusinnleggelse av barn under 5 år (Shi, McLean, Campbell, & Nair., 2015). Det var i 2015 totalt 5,9 millioner barn under 5 år som døde på verdensbasis, der tidlige fødselskomplikasjoner tok flest liv, og lungebetennelse nest flest (Liu et al., 2016).

Luftveisinfeksjoner er en viktig årsak til barnedødelighet i utviklingsland (Folkehelseinstituttet, 2016b).

Norske barn har en svært god helse sett i en global sammenheng, og spedbarn- og barnedødeligheten i Norge og andre nordiske land er lavest i hele verden (Folkehelseinstituttet, 2015b). Det var ifølge Dødsårsaksregistret ingen barn i Norge som i 2015 døde av verken influensa, sykdommer i åndedretsorganene, kroniske sykdommer i luftveiene eller pneumoni (Folkehelseinstituttet, 2015a). Bronkiolitt en sykdom med lav mortalitet men med høy morbiditet i Norge (Birkhaug et al., 2013)

I følge SSB var det i 2016 over 11 000 barn mellom 0-18 år som ble henvist til sykehus med akutte luftveisinfeksjoner i Norge (Statistisk sentralbyrå, 2016b). Til sammenlikning var det samme år omkring 450 000 barn under 19 år som oppsøkte allmennlegetjenesten med luftveisinfeksjoner (Statistisk sentralbyrå, 2016a). Virale luftveisinfeksjoner opptrer som

nevnt ofte som epidemier i vintermånedene med høyeste tall på innleggelser i desember til april i Norge (Birkhaug et al., 2013), men tilfeller tilkommer også på sen vår og tidlig høst (Fjaerli, Farstad, & Bratlid, 2004). Omtrent 20-30 % av alle barn utvikler bronkiolitt i løpet av sine første leveår, så dette omhandler store deler av barnebefolkningen i Norge (Taussig et al., 2003). Ved å få et enda bedre kunnskapsgrunnlag om luftveissyke barn, vil det i en enda høyere grad kunne legges til rette for forebyggende tiltak. Eksempler på hva slik kunnskap kan brukes til er kunnskapsgrunnlag for å iverksette nye vaksinasjoner i barnevaksinasjonsprogrammet. Per dags dato utvikles det flere vaksiner mot RSV som i fremtiden kan beskytte mot dette viruset (WHO, 2017).

1.5 Aktualitet for folkehelsevitenskap

Målet med denne masteroppgaven var å få økt kunnskap om forekomst av sykdom, som er et viktig moment innen folkehelsevitenskap. For å bedre og fremme folkehelsen hos barnepopulasjonen er denne nødvendige kunnskapen essensiell, da barna representerer fremtiden. Det må legges til rette for at barn skal få så gode oppvekstvilkår som mulig (Helse- og omsorgsdepartementet, 2014). Dette innebærer blant annet å forebygge smittsomme sykdommer som eksempelvis luftveivirus. Forebygging av luftveisinfeksjoner er et prioritert forskningsområde, da det er den vanligste grunnen for sykehusinnleggelse i barndommen. Enkle grep som god håndvask er det viktigste forebyggende tiltak mot luftveivirus, men å bli beskyttet fra andre mulige smitteførende personer og å unngå passiv røyking er også forebyggende tiltak (Folkehelseinstituttet, 2016b).

Behandling knyttet til luftveisinfeksjoner medfører store kostnader for et samfunn, så vel som den store byrden det er for både barn og familie å være syk (Luksic et al., 2013; Oymar et al., 2014). Blant flere, har Sigurs og medarbeidere arbeidet med store studier for å se på sammenhenger mellom bronkiolitt i tidlig alder og utvikling av astma, og det er klart forhøyede risikoer for barna som var syke i barndommen (Sigurs et al., 2010). Slik sett kan et mål om å spare dagens barn for senere astmatisk sykdom også ses på som et viktig folkehelsemål, der et av målene i Folkehelseloven akkurat er å forebygge somatisk sykdom (Folkehelseloven, 2011).

Folkehelsen generelt speiler blant annet samfunnsutvikling, og forskjeller mellom grupper og oppvekst- og levekår vil vi finne igjen i fordelingen av god og dårlig helse i befolkningen. I grupper med lav utdanning er det blant annet en høyere spedbarnsdødelighet og en høyere risiko for tidlig fødsel (Folkehelseinstituttet, 2014).

Helsedirektoratets rapport ”Helse 2020” fastlegger ti grunnleggende funksjoner i folkehelsearbeid, der overvåkning av befolkningens helse og trivsel står oppført som den første (Helsedirektoratet, 2014a). En helhetlig og langsiktig satsning for en bedre folkehelse må starte tidlig med tyngdepunkt rettet mot barn, unge og deres familier (Helsedirektoratet, 2014b). Vi vet at en god helse i barneårene påvirker helsen senere i livet (Folkehelseinstituttet, 2015b).

Videre ønsker vi å nevne velferds- og livsstilssykdommer. Disse sykdommene er en stor helseutfordring i den vestlige verden (Nasjonal helseplan, 2007-2010). Denne studien skal ikke implisitt gå inn på sosiale forskjeller i samfunnet, men det er verdt å ha med seg at gode oppvekstvilkår legger grunnen for det voksne liv. God folkehelsepolitikk dreier seg om å arbeide for en jevnere sosial fordeling av faktorene som påvirker helsa vår (Helse- og omsorgsdepartementet, 2007). Forebyggende, effektive tiltak må derfor settes inn på mange arenaer (Nasjonal helseplan, 2007-2010). Sykdomsforebygging er et tradisjonelt felt innenfor folkehelse, og vaksinasjon mot barndomsinfeksjoner er et godt eksempel på primær forebygging (Webb & Bain, 2011). Folkehelseloven viser til fem grunnleggende prinsipper ved folkehelsearbeid, der det ene er føre-var prinsippet (Folkehelseloven, 2011). Vaksinasjon er et godt eksempel på å være føre-var, da målet med vaksinasjon generelt er å forhindre sykdom før det inntreffer.

2 Problemstilling

Målet med dette masterprosjektet var å undersøke forekomst av koinfeksjoner hos barn under 18 år inkludert i NorEPIS sin luftveisstudie, samt å kartlegge epidemiologiske karakteristika ved disse.

Følgende forskningsspørsmål undersøkes:

- 1) Hvilke luftveisagens påvises i luftveisprøver hos barn <18 år med akutt sykdom behandlet på sykehus i Norge, og hva er prevalensen av disse?
- 2) Hva er prevalensen av koinfeksjoner i studiepopulasjonen og hvilke koinfeksjoner påvises?
- 3) Hvilke epidemiologiske karakteristika kjennetegner luftveissyke barn med påviste koinfeksjoner?

3 Bakgrunn

I dette kapitlet presenteres bakgrunn for studien og hva tidligere forskning har vist. Forskjellige aldersgrupper studeres i forskningen som presenteres, men felles for all forskning er at det omhandler barn under 18 år henvist til sykehus. Det oppføres underveis i bakgrunnsdelen hvilke aldersgrupper de forskjellige studiene omhandler. Tidligere studier var med på å legge til grunn for mitt valg av problemstilling - hva er spennende å utforske, og hva er ikke tidligere studert i den norske barnebefolkningen? Hva andre forskningsprosjekt har resultert i, har også vært med på å utforme mine egne forskningsspørsmål.

3.1 Nåværende kunnskap om smittestoff som forårsaker luftveisinfeksjoner

Respiratorisk syncytial virus (RSV) er det vanligste agens som er identifisert hos barn med akutte luftveisinfeksjoner både i Norge og globalt, i tillegg til å være en viktig årsak til sykehusinnleggelse av barn (Janahi et al., 2017; Moe et al., 2017; Shi, Balsells, et al., 2015; Skjerven et al., 2016). Globalt er det estimert 33 millioner årlige tilfeller av RSV-tilknyttede luftveisinfeksjoner hos barn under 5 år, der minst 3,4 millioner episoder krever medisinsk hjelp på sykehus (Nair et al., 2010). Av de ulike influensavirus er det influensa A og B som er de viktigste årsakene til sykdom hos mennesker i Norge (Folkehelseinstituttet, 2016a). Det er blitt estimert at andelen innlagte barn under 5 år med akutte luftveisinfeksjoner med influensavirus er rundt 3 % (Luksic et al., 2013). I en systematisk analyse fra 2016 oppgis det at influensa, globalt sett, er assosiert med 10 % av sykehusinnleggelser hos barn under 18 år med luftveisproblematikk. De ulike tallene i de to studiene, fra 3 % til 10 %, kan forklares ved at det ofte er de større barna, og ikke de minste, som får påvist influensavirus (Lafond et al., 2016). Det ble i den samme studien også kalkulert at influensa-assosierte innleggelser blant barn under 5 år var mer enn tre ganger så høy i ressurs-begrensede land sammenliknet med industrialiserte land (Lafond et al., 2016). Det ble estimert et antall på 90 millioner tilfeller globalt av influensa i 2008, med 28 000-111 500 dødsfall hos barn under 5 år; der 99 % av disse dødsfallene ble estimert i utviklingsland (Nair et al., 2011). Influensavirus A og B, parainfluensa 1-4, adenovirus og coronavirus ser tilsammen ut å være ansvarlig for minst en tredjedel av alle virale luftveisinfeksjoner hos barn globalt (Luksic et al., 2013).

En oversiktsartikkel fra 2014 som omhandler barn under 1 år med akutt bronkiolitt, viser til RSV som årsaken til bronkiolitt i 60-80 % av tilfellene (Oymar et al., 2014). Videre blir rhinovirus rapportert i 14-30 %, humant bocavirus i 15 %, humant metapneumovirus i 2-12 %, etterfulgt av enterovirus-, adeno-, corona og influensa-virus i 1-8 % av tilfellene (Oymar et al., 2014). En annen oversiktsartikkel undersøkte det samme, men tok her for seg barn under 5 år. De rapporterte RSV, influensa og parainfluensa 1-4 som de viktigste årsakene til sykdom hos barn i denne aldersgruppen (Shi, McLean, et al., 2015).

Risikofaktorer knyttet til RSV-assosierte akutte luftveisinfeksjoner har blitt systematisk undersøkt. Resultater viste at faktorer som prematuritet, lav fødselsvekt, å være gutt, ha søsken, mors røyking, historie av atopi, ingen amming og trangboddhet økte risikoen for RSV-infeksjoner (Shi, Balsells, et al., 2015). Mange av de samme risikofaktorene nevnes også når det gjelder ikke-virus spesifikke akutte luftveisinfeksjoner. Her er de viktigste risikofaktorene lav alder og prematuritet, men å være guttebarn, eksponering for sigarettøyk, lav sosioøkonomisk status, og underliggende sykdom som medfødt hjertefeil og kronisk lungesykdom øker også risikoen for alvorlig sykdom (Moe et al., 2017; Wainwright, 2010).

Barn som er innlagt på sykehus med bronkiolitt har en økt risiko for astmautvikling senere i livet, spesielt de barna som har hatt påvist RSV (Oymar et al., 2014). Flere studier finner tilsvarende sammenheng mellom RSV i barndommen og utvikling av astma senere (Nafstad, Brunekreef, Skrandal, & Nystad, 2005; Sigurs et al., 2010), men denne sammenhengen ser ut til å avta etter hvert som barna blir eldre (Regnier & Huels, 2013). Andre studier viser den samme forhøyede risikoen med både RSV og hMPV i tidlig barndom og en forhøyet risiko for utvikling av astma senere (Garcia-Garcia et al., 2007), der hMPV-utløst bronkiolitt var den viktigste risikofaktoren.

3.2 Koinfeksjoner

Denne studien har fokus på multiple virus, også kalt koinfeksjoner. Respiratoriske koinfeksjoner er definert som en påvisning av mer enn ett smittestoff i den samme neseprøven, et nasofarynksaspirat, hos det syke barnet (Stedman, 2012). Prøven tas ved å anvende et sug i nesen til barnet for å suge ut litt neseslim.

3.3 Nåværende kunnskap om koinfeksjoner hos barn behandlet på sykehus med luftveissykdom

Forekomst av koinfeksjoner hos luftveissyke barn på sykehus varierer i forskningen som er utført til dags dato. Påvisning av koinfeksjoner varierer fra 1 % til 40 % (Lim F., de Klerk, Blyth C.C, P, & HC., 2016). En oversiktsartikkel undersøkte sykehusinnlagte barn under 5 år, med et mål om å få kartlagt risikoer knyttet til koinfeksjoner. Ved sammenlikning med enkle infeksjoner fant forfatterne ingen forskjell i risiko for feber, intensiv-innleggelse, oksygenbruk, mekanisk ventilasjon eller unormale røntgenbilder. Koinfeksjoner ble ikke forbundet med en økt klinisk alvorlighetsgrad (Lim F. et al., 2016).

En annen metaanalyse undersøkte også forholdet mellom koinfeksjoner og alvorlighetsgrad, men i denne ble barn opptil 18 år studert. Det ble heller ikke her rapportert noen signifikante sammenhenger mellom lengde på opphold, supplementært O₂-behov, sykehusinnleggelse, intensiv-opphold, mekanisk ventilasjon, død eller alvorlighetsgrad (Scotta et al., 2016). En annen oversiktsartikkel hevdet derimot at barn med koinfeksjoner hadde en 1,9 ganger høyere risiko for feber i sykdomsløpet, sammenliknet med enkle RSV eller HRV infeksjoner. Imidlertid var det ingen sammenheng mellom alvorlighetsgrad av sykdom og virusstatus (Goka, Vallely, Mutton, & Klapper, 2014).

En tverrsnittstudie fra Nederland undersøkte alvorlighetsgrad hos barn med koinfeksjoner på barneakuten, med en hypotese om at disse var sykere enn barna med enkle infeksjoner. De fant en assosiasjon mellom alvorlighetsgrad og RSV-koinfeksjoner hos barn over 3 måneder, men ingen assosiasjon hos de aller minste (Brand et al., 2012). En canadisk studie undersøkte barn under 18 år, og studerte hvordan virusstatus påvirket alvorlighetsgrad og innleggelse på sykehus, der virusstatus ikke påvirket noen av utfallene. Derimot viste resultatene at barna med RSV og et tilleggs virus hadde en signifikant høyere risiko for en radiologisk påvist pneumoni sammenliknet med barna med enkle RSV-infeksjoner (Asner, Rose, Petrich, Richardson, & Tran, 2015).

En spansk studie undersøkte barn under 14 år på sykehus, der virusspesifikke kombinasjoner av multiple virus ble sammenliknet med enkle infeksjoner. Barna med RSV/HRV og RSV/BoV hadde en signifikant høyere andel feber og hypoksi sammenliknet med enkle

infeksjoner av HRV eller RSV. Det var flere intensivinnleggelser hos barna med RSV og koinfeksjonen RSV/HRV enn kun HRV. Barna med kun RSV var yngre enn de andre gruppene, der de i snitt var 9,5 måneder, mens barna med HRV-infeksjon i snitt var 26 måneder. I denne studien ble RSV-koinfeksjoner funnet hos 35 % av barna, og den vanligste koinfeksjonen var RSV/HRV (Calvo et al., 2015).

En norsk kohortstudie undersøkte sammenhengen mellom RSV og hMPV. Ingen forskjell ble funnet i alvorlighetsgrad ved sammenlikning av enkel hMPV mot hMPV og tilleggs virus. Grad av sykdomsalvorlighet hos barna med RSV og hMPV varierte med alder, men en historie av prematuritet og kronisk sykdom økte risiko for mer alvorlig sykdom (Moe et al., 2017). Det ble også i denne studien rapportert at barna med kun RSV var yngre sammenliknet med RSV og et tilleggs virus.

I en annen norsk studie var forekomst av to eller flere virus hos spedbarn hele 61 %, der verken antall virus eller type virus var forbundet med en økt alvorlighetsgrad av sykdom (Skjerven et al., 2016). Derimot var en høy belastning av RSV forbundet med mer alvorlig sykdom og en lengre oppholdstid på sykehus. En annen norsk studie oppga en koinfeksjon-prevalens på 4 % (H. O. Skjerven et al., 2013).

En italiensk studie undersøkte barn under 1 år på sykehus, og fant en beskyttende effekt av å ha koinfeksjonen RSV/hMPV sammenliknet med en påvisning av enkel RSV-infeksjon da de studerte sykehuslengde og hypoksi (Canducci et al., 2008). En fransk studie studerte den samme aldersgruppen og fant den samme beskyttende effekten ved koinfeksjonen RSV/HRV sammenliknet med enkle virus, da de undersøkte sykehusinnleggelse (Marguet et al., 2009).

Bildet av koinfeksjoner og hvordan koinfeksjoner kan påvirke barnepopulasjonen varierer altså i tidligere utførte studier. Det ser ut til at RSV/HRV er den hyppigste koinfeksjonen som opptrer (Asner et al., 2015; Calvo et al., 2015; Goka et al., 2014), og at grad av alvorlighet av sykdom varierer. Det ser ut til at det oftest er de eldre barna som har påviste koinfeksjoner, og at koinfeksjoner ikke er assosiert med mer alvorlig sykdom eller hyppigere sykehusinnleggelse.

4 Metode

I dette kapittelet skal jeg redegjøre for metodologiske valg. Først og fremst presenteres forskningsnettverket denne masteroppgaven er skrevet i samarbeid med, for så å beskrive studiedesignet. Deretter gjennomgås studiepopulasjonen. Videre følger en redegjørelse av datamaterialet og en grundig gjennomgang statistiske analyser.

4.1 NorEPIS-studien

Studien ble gjennomført i samarbeid med Nasjonalt Folkehelseinstitutt som er en del av den sentrale helseforvaltningen i Norge. Folkehelseinstituttets samfunnsoppdrag er å produsere, oppsummere og kommunisere kunnskap for å bidra til et godt folkehelsearbeid og gode helse- og omsorgstjenester. I 2014 etablerte Instituttet et nasjonalt forskningsnettverk for sykdommer som kan forebygges med vaksinasjon, kalt NorEPIS forkortet for ”Norwegian Enhanced Pediatric Surveillance Network”. Nettverket ledes av FHI og inkluderer fem sykehus: Oslo universitetssykehus Ullevål i Oslo, Akershus universitetssykehus i Lørenskog, Sykehuset Østfold i Fredrikstad, St. Olavs Hospital i Trondheim og Stavanger Universitetssjukehus i Stavanger. Det gjennomføres flere studier i regi av NorEPIS som kartlegger sykdomsbyrde og effekt av vaksinasjon i barnebefolkningen. Hensikten med nettverket er å bidra til gode evalueringer av effekt og sikkerhet av vaksiner innført i det norske barnevaksinasjonsprogram, samt å kartlegge behovet for nye vaksiner (Folkehelseinstituttet, 2017b). Hensikten med luftveisinfeksjonsstudiet til NorEPIS er å finne ut hvordan influensa, RSV og kikhosteinfeksjoner rammer små og større barn som behandles på sykehus i Norge (Folkehelseinstituttet, 2017a). Helse- og samfunnsmessige kostnader samt betydningen av vaksinasjon mot influensa og kikhoste blir også kartlagt i NorEPIS.

4.2 Studiedesign

En kvantitativ tilnærming er benyttet for å kunne svare på problemstillingen. Vi har benyttet tverrsnittsdata både som en prevalensstudie og en analytisk studie for å finne risikofaktorer for koinfeksjoner. Prosjektet benytter seg av data som er samlet inn i løpet av to studiesesonger: desember 2015 til mai 2016 og oktober 2016 til mai 2017. Datainnsamlingen

har foregått på de respektive sykehusene, og deltakelsen til forskningsprosjektet er frivillig. Et allerede eksisterende datasett ble utlevert til EE ved oppstart, som inkluderte relevante variabler og prøvesvar på RSV, Influenza og Pertussis. EE la manuelt inn prøveresultat i Excel på disse virus, i tillegg til de andre prøvesvarene på resterende virus og bakterier.

4.3 Utvalg

Alle barn mellom 0-18 år som ble henvist til sykehus med feber og luftveissymptomer ble invitert til å delta i forskningsprosjektet til NorEPIS "Luftveisinfeksjoner hos barn og unge på sykehus". Rekrutteringen har i hovedsak foregått på barnemottakene ved de respektive sykehusene, men også rundt om på barneavdelingene på sykehusene.

Det var både studiesykepleiere og sykepleiere i avdeling som innhentet samtykke, fylte ut spørreskjemaer for prosjektdeltagere og samlet inn neseprøver. Barn ble inkludert på dag, kveld- og nattestid, alle ukedager. Data som ble samlet inn på de respektive sykehusene ble oppbevart av studiesykepleiere på sykehusene, og ble fortløpende sendt inn til FHI.

4.4 Inklusjon og eksklusjonskriterier

I denne studien varierte inklusjonskriteriene avhengig av barnets alder.

Inklusjonskriterie for barn under 1 år: uten eller med oppstart feber de siste 10 dager og med minst ett av følgende symptomer: hoste, apné, sår hals, tett/rennende nese, hvesende respirasjon, stridor, tachypnoé, øreverk, bihulebetennelse, andre luftveissymptomer, nedsatt matlyst, oppkast, nedsatt almenntilstand, dehydrering, feberkramper, meningitt/encefalitt eller sepsislignende tilstand. Inklusjonskriterie for barn 1-18 år var feber i sykdomsforløpet og med oppstart av feber de siste ti dager, samt luftveissymptomer.

Eksklusjonskriterier alle aldre: Feber mer enn ti dager, bosatt utenfor sykehusets nedslagsfelt, bosatt i landet under 1 måned, overført fra et annet sykehus, nyfødte som ikke har forlatt sykehuset etter fødsel, innlagt for elektiv behandling, innlagt på grunn av skade, innlagt på sosial indikasjon. Dersom et barn ble inkludert i studien flere ganger i løpet av 21 dager, ble kun den første deltagelsen anvendt i denne studien.

4.5 Laboratorierutiner ved sykehusene

Ved inklusjon ble en neseprøve av barnet tatt, der prøven ble analysert ved det respektive laboratoriet på sykehuset for deretter å bli sendt til FHI. Neseprøvene ble lagret i biobank ved FHI. Virusene det ble testet for er hovedsakelig: adenovirus, enterovirus, influensa A, influensa B, metapneumovirus, RSV, parainfluensa 1, 2, 3 og 4 og rhinovirus, samt bakteriene *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydomphila pneumoniae* og *B. pertussis*. Det ble testet for parechovirus, coronavirus og bocavirus ved St. Olavs Hospital, men disse virusene er ekskludert fra denne studien da det kun var dette ene sykehuset som testet for disse.

De fem forskjellige sykehusene har fem forskjellige standardpakker som inngår i deres sykehus luftveispakke. Dermed måtte visse hensyn tas i denne studien i forkant av analysearbeid. For å få et godt sammenlikningsgrunnlag, ble kun virus og bakterier som *alle* sykehus tester for inkludert i analyser. Disse virus og bakterier er som følgende:

RSV, influensa A, influensa B, metapneumovirus, *B. pertussis*, parainfluensa 1, parainfluensa 2 og parainfluensa 3. Disse åtte luftveisagens legger grunnlag for analysene som er utført i dette masterprosjektet. For øvrig testet ikke OUS Ullevål for enterovirus, Akershus sykehus testet ikke for rhinovirus eller enterovirus, Sykehuset Østfold testet ikke for rhinovirus, Stavanger sykehus testet ikke for adenovirus eller parainfluensa 4, mens St. Olavs Hospital testet for alle. Ved fremstillinger av forekomst av virus i studiepopulasjonen har vi valgt å inkludere alle virus der det foreligger prøvesvar, men ved analyser ble kun denne ”pakken” som er felles for alle sykehus anvendt.

Laboratorieresultater stod oppført som enten negativ, positiv eller ikke testet, der det er en variabel per luftveisagens. For øvrig var det kun barna under ett år som blir testet for *B. pertussis*, dersom det ikke forelå en klinisk mistanke om dette hos dem over ett år.

4.6 Spørreskjema

Ved inklusjon fylte foresatte ut et spørreskjema, et spørreskjema ble fylt ut av studiesykepleier, et av mottagende lege og en avsluttende del av studiesykepleier ved utskrivelse fra sykehus. I tillegg ble det fylt ut et oppfølgingsspørreskjema ca. 2 uker etter

utskrivelse på de barn som hadde påvist virus i prøven samt samtykket til denne oppfølgingsdelen. Oppfølgingsdelen er ikke inkludert i denne masteroppgaven.

4.6.1 Spørreskjema utfylt av foresatte

Ved inklusjon i studien fylte foresatte ut et spørreskjema. Dersom barnet var over 16 år kunne han/hun fylle ut spørreskjema selv. Skjemaet omfattet kommunetilhørighet, antall barn under 18 år i samme husholdning, hvor barnet oppholder seg på dagtid, ukentlig eksponering for husdyr, ukentlig eksponering for gårdsdyr, eksponering for røyking og vaksinasjon mot influensa siste år. Tilleggsspørsmål for barn under ett år omfattet ammestatus.

4.6.2 Spørreskjema utfylt av mottagende lege og studiesykepleier

Ved inklusjon fylte mottagende lege ut informasjon om sykehistorien til barnet. Skjemaet var delt i to, der den ene delen omhandlet luftveissymptomer og den andre omhandlet generelle symptomer. Førstnevnte var følgende: dato på når barnet fikk første symptomer, tungpustet, hvesende respirasjon/ekspiratorisk stridor, inspiratorisk stridor, apné, faryngitt, tegn på otitt, tett nese/snue, tegn på bihulebetennelse, konjunktivitt, kiking, klinisk mistanke om kikhoste, hoste, ved hoste; hosteanfall i serier, hosteanfall etterfulgt av brekninger/oppkast. Andre symptomer omhandlet: nedsatt almenntilstand, sepsisliknende tilstand, feber, feberkramper, nedsatt matlyst, oppkast, myalgi/muskelsmerter, leddsmerter, hodepine, lysskyhet, nakkestivhet, forstørrede lymfeknuter, utslett, og tegn på dehydrering. For alle symptomer nevnt fylte den mottagende lege ut ja/nei/vet ikke.

Basert på pasientjournalen fylte studiesykepleier ut spørsmål som ble brukt for å beregne Pediatrisk tidlig varslingskår (PEVS). Dette er et skåringssystem som beregner alvorlighetsgrad på sykdom. PEVS omfatter pulsfrekvens, respirasjonsfrekvens, kapillær fyllingstid (over sternum), oksygenmetning, behov for inhalasjon hvert 15. min eller oftere eller behov for kontinuerlig ventilasjonsstøtte definert som CPAP/BiPAP/HHHFNC eller intubering/respirator. Videre ble respiratorisk anstrengelse, oksygenbehov, farge i huden og adferd/bevissthetsnivået til barnet fylt ut. Høyde, vekt og temperatur ble også notert. Studiesykepleier fylte også inn underliggende sykdommer; diabetes mellitus type 1 eller 2, kronisk lungesykdom, astma som krever kontinuerlig eller gjentatt behandling i løpet av siste 12 måneder, astma som ikke krever medikamentell behandling per i dag, kronisk hjerte-

karsykdom, kronisk leversykdom/leversvikt, kronisk nyresykdom/nyresvikt, kronisk nevrologisk sykdom eller skade, kreft, organtransplantasjon, nedsatt immunforsvar, immunsupprimerende behandling, svært alvorlig fedme (KMI over 40), stoffskiftesykdommer, medfødte misdannelser eller annen alvorlig/kronisk sykdom. For alle disse sykdommene fylte studiesykepleier ut ja/nei/utredes/vet ikke.

4.6.3 Spørreskjema ved utskrivelse

En siste del av spørreskjema ble fylt ut ved utskrivelse. Denne var basert på pasientjournalen, der det var oppført om barnet var en poliklinisk pasient eller en innleggelse. Det ble fylt ut hvilken type behandling barnet fikk under sykehusoppholdet; oksygentilskudd, inhalasjoner, CPAP/BiPAP/HHFN, væskebehandling med sonde, intravenøs væske, respiratorbehandling, ECMO, antibiotika eller antivirale midler. For disse behandlingstypene ble det utfylt ja/nei/vet ikke.

4.7 Databearbeiding

Alder ble delt inn i seks grupper (<6 måneder, 6-11 måneder, 12-23 måneder, 2-4 år, 5-9 år, 10-14 år og >14 år). I utvalgte analyser benyttet vi en todelt variabel: over eller under 2 år. Ammestatus på barn under 1 år ble kategorisert i tre grupper (ikke ammet, delvis ammet og full ammet), og som en todelt variabel avhengig av analyse: ikke ammet og ammet. Om barnet ble kategorisert som en innleggelse eller som en poliklinisk pasient ble definert ut fra avkrysning i boks der dette ble definert, samt inn- og ut tid som studiesykepleier fylte ut på spørreskjema. Disse to ble slått sammen til en variabel, men hovedsakelig basert på tid som studiesykepleier fylte ut. Variabelen "søsken" ble basert på om det bodde andre barn i samme husstand som barnet under 18 år, og ble kategorisert i fem grupper: 0, 1, 2, 3, 4 eller fler. I utvalgte analyser ble denne kategorisert til ingen søsken og over en. Alle andre variable fra spørreskjema ble kategorisert som "nei" eller "ja". Det var en varierende andel manglende verdier knyttet til de forskjellige variablene. For variable der andelen manglende verdier var over 10 % er dette oppgitt i Tabell 1a og Tabell 1b i artikkelen. De deltagere med manglende verdier ble ekskludert fra regresjonsanalyser, men ble inkludert i beregning av prevalens.

4.8 Dataanalyse

I de statistiske analysene anvendte vi analyseprogrammet STATA versjon 15.0.

Signifikansnivået på de statistiske testene ble satt til 0,05. Prevalens av enkle virus ble beregnet ved å summere opp antall, for så å dele på antall barn som var testet for de forskjellige virusene. Usikkerhet rundt dette ble rapportert ved å regne ut 95 % konfidensintervall. Median og interkvartil range (IQR) ble rapportert som beskrivende mål på studiepopulasjonen. Median ble rapportert på grunn av skjeve fordelinger av variable. Ved forekomst-tall ble hele datasettet og alle luftveisagens anvendt, og i regresjonsanalyser ble et utvalg brukt pga manglende verdier. Henviser til beskrivelse av denne utvelgelsen i del ”4.5 Laboratorierutiner ved sykehusene” og del ”5.5 Stratifiserte analyser”.

Ved forekomst av koinfeksjoner ble nye variabler laget på grunnlag av allerede eksisterende variabler. For å eksemplifisere ble RSV/HRV konstruert ved å angi at variabelen både skulle være positiv på RSV og på HRV. Ved beregning av prevalens ble hele datasettet brukt, og ingen luftveisagens ble utelatt.

Kategoriske variable ble utforsket både med kji-kvadrat tester og bivariate analyser. For å undersøke risiko for koinfeksjoner brukte vi logistiske regresjonsanalyser; single virus ble sammenliknet med koinfeksjoner. Vi utforsket risiko (odds) for å ha påvist koinfeksjoner, og hvordan denne risikoen avhenger av ulike uavhengige variabler som alder og kjønn.

For å forenkle analysene ble Influenza A og Influenza B fusjonert til én variabel, så vel som Parainfluenza 1-4 fusjonert til én variabel. Alle variable ble omkodet til dikotome variable i forkant av regresjonsanalyser. Variabelen koinfeksjon ble i bivariate analyser kodet negativ dersom barnet var positiv på kun ett virus, og kodet positiv om barnet var positivt på to eller flere agens. Dette for å kunne sammenlikne koinfeksjoner opp mot enkle infeksjoner. Deretter ble bivariate logistiske regresjoner utført på hele datasettet, og de resultat som kom ut som signifikante ble anvendt videre i justerte regresjonsanalyser.

En sensitivitetsstudie ble utført for å utforske om risiko for koinfeksjoner økte eller minket med alder. Tre justerte logistiske regresjonsanalyser ble utført, der alder ble kategorisert til over og under 2 år, over og under 3 år, og over og under 5 år.

4.9 Etikk

Luftveisstudien i NorEPIS er godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) med referanse ”2015/956/REK Sør-Øst A”. Prosjektet er finansiert av Norges forskningsråd, (ref. 240207/F20), Europeisk smittevernssenteret ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) samt FHI. REK har godkjent EE som prosjektmedarbeider, ref. vedtak datert 01.11.2017.

Studien var samtykkebasert og informasjon om studien ble gitt til deltagere både muntlig og skriftlig. Begge foresatte til barnet måtte skrive under på samtykkeerklæring til deltakelse senest en måned etter inklusjon. Dersom kun én foresatt var tilstede ved inklusjon ble den andre kontaktet via e-post eller SMS. Dersom barnet var over 16 år kunne barnet selv akseptere eller avslå deltakelse. Prosjektdeltagere kunne når som helst trekke seg fra studien, så lenge ikke opplysningene om barnet allerede var anonymisert, inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Det ble inngått en detaljert databehandleravtale mellom student og NMBU (databehandler) og FHI (databehandleransvarlig), som regulerte alle aspekter ved behandling av data.

5 Resultater

I dette kapittelet gjennomgås resultater fra studien, og jeg vil innledningsvis henviser til Tabell 1a og Tabell 1b presentert i artikkelen for å gi leseren et overblikk av studiedeltagerne. Videre presenteres forekomst av enkle virus i populasjonen, for så å presentere forekomst av koinfeksjoner. Deretter vil jeg gå over til bivarierte og justerte analyser og presentere funn fra disse. Jeg presenterer alle signifikante funn, men viser også frem ikke-signifikante funn der dette finnes nødvendig å kommentere.

5.1 Studiepopulasjonen

Utvalget i studien var nok så likt hva gjelder andel gutter og jenter, med 43 % jenter. Medianalderen til studiepopulasjonen var 13 måneder (IQR: 4-25), der over 30 % av populasjonen var under 6 måneder (Figur 1 i artikkelen). Til sammenlikning var hele 72 % under to år. 71 % av studiepopulasjonen hadde ett eller flere søsken som bodde sammen med dem.

Ullevål sykehus er det største sykehuset som er med i studien, og også det sykehuset som har flest studiedeltagere der 36 % av studiepopulasjonen tilhører OUS Ullevål. Akershus sykehus hadde 19 % av deltagerne, Sykehuset Østfold 22 %, St. Olavs sykehus 10 % og Stavanger sykehus 13 % av deltagerne.

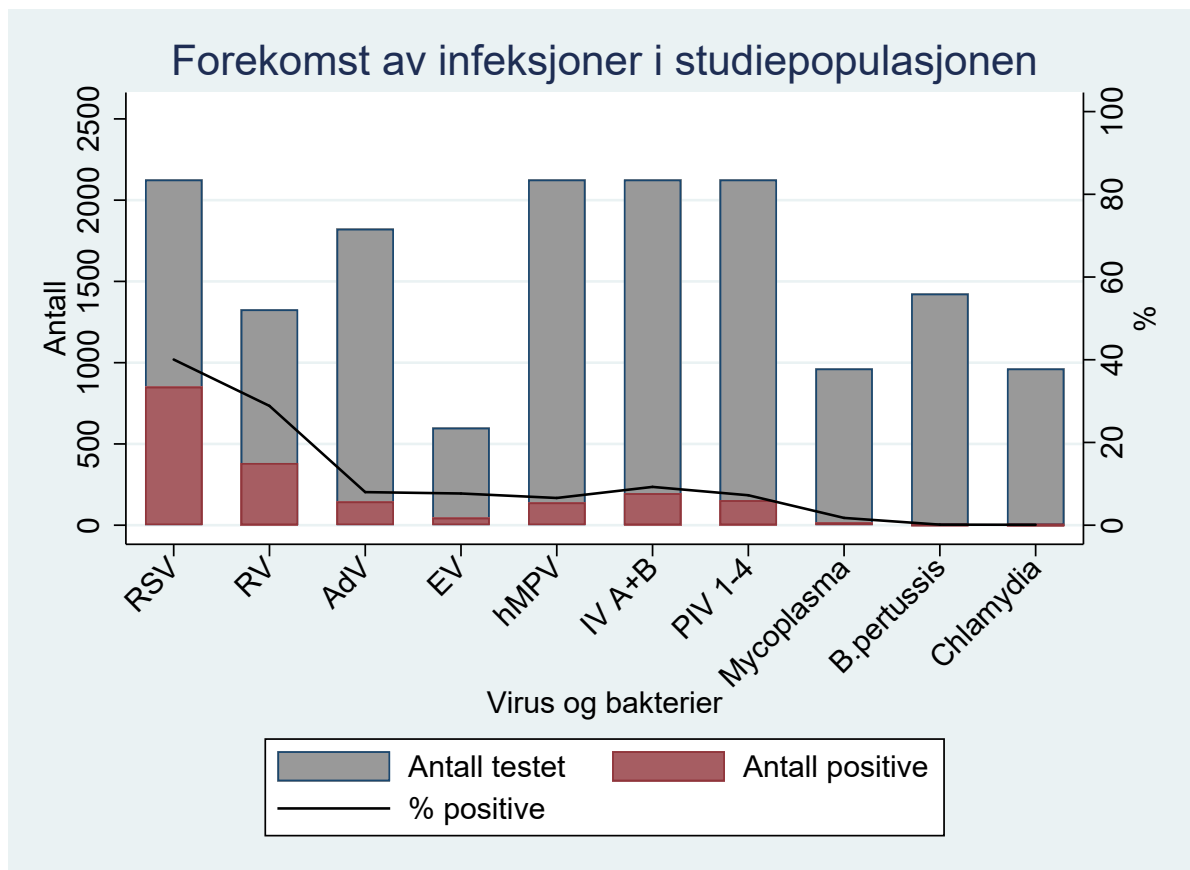
Som beskrevet i metoddelen ble et barn karakterisert som inneliggende dersom barnet oppholdt seg over fem timer på sykehuset. Av studiepopulasjonen ble 63 % karakterisert som inneliggende. En høy PEVS-kategori tilsvarer et alvorlig sykt barn, der 15 % av deltagerne hadde en PEVS-kategori på 5 eller over ved ankomst. Den største gruppen tilhørte den laveste PEVS-kategorien, der 57 % av deltagerne hadde kategorien under 2 i PEVS. Det var få barn som var eksponert for sigarettøyk (2 %). En lav andel var også eksponert for gårdsdyr (4 %), mens 27 % av studiedeltagerne var eksponert for dyr i hjemmet.

Hva gjelder respiratoriske symptomer var det 89 % som stilte med dette, der 79 % hostet – og 29 % av disse hostet i serier. Det var 80 % som hadde feber og 3 % som hadde feberkramper.

Nedsatt almenntilstand var det 61 % som hadde, og hele 77 % tett nese. Nedsatt matlyst er et vanlig symptom på generell sykdom hos barn, og 75 % av studiebefolkningen hadde dette. Det var 1 % som var nakkestive. Av behandling var inhalasjoner den vanligste, der 55 % mottok dette, og 26 % av studiedeltagerne mottok ekstra oksygen. For øvrig er det standard å barn inhalasjoner med romluft, og ikke med ekstra oksygen. Det var 17 % av studiedeltagerne som mottok antibiotika som behandling, og 1 % som fikk antivirale midler. Av underliggende kroniske tilstander var det 18 % som hadde noen form for dette, der behandlet astma var den vanligste (5 %). Alle andre underliggende sykdommer hadde en forekomst på 5 % eller under 5 %. Ytterligere informasjon om studieutvalget vises til i Tabell 1a og Tabell 1b i artikkelen.

5.2 Enkle infeksjoner

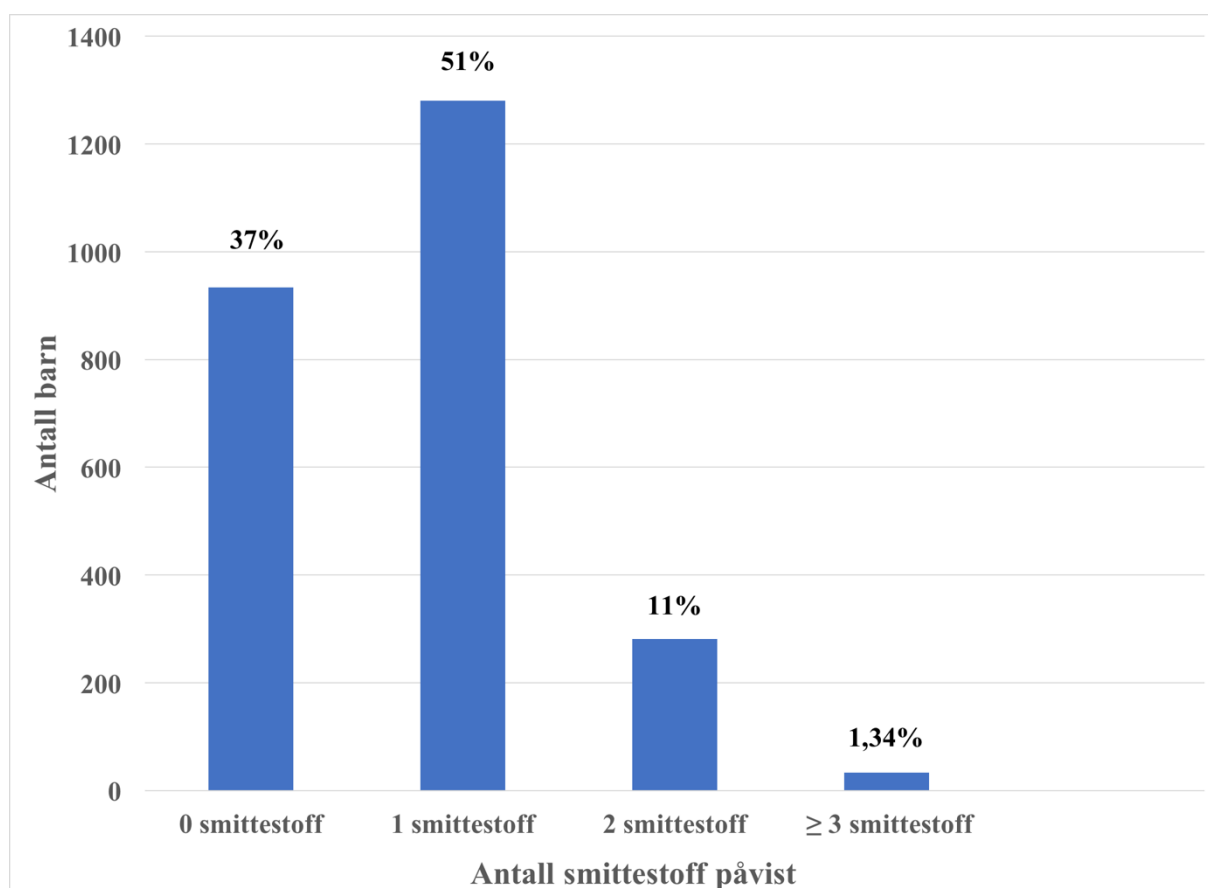
Medianalderen til barna med enkle virus var 12 måneder (IQR: 3-24). Av barna som ble testet for RSV var det 40 % som var positive for dette viruset (95% KI; 0,37-0,42). Det nest vanligste viruset påvist hos studiedeltagerne var rhinovirus, der 29 % testet positivt på dette (95% KI; 0,26-0,31). Det var 8 % som testet positivt på adenovirus (95% KI; 0,06-0,09), 8 % på enterovirus (95% KI; 0,05-0,09), 7 % på metapneumovirus (95% KI; 0,05-0,07), 7 % på influensa A (95% KI; 0,06-0,08), 4 % på parainfluensa virus 3 (95% KI; 0,02-0,04), 2 % på parainfluensa virus 4 (95% KI; 0,01-0,02), 1,3 % på parainfluensa virus 2 (95% KI; 0,01-0,02), 1,8 % på mycoplasma (95% KI; 0,01-0,02), 0,9 % på parainfluensa 1 (95% KI; 0,00-0,01), 1,9 % på influensa B (95% KI; 0,01-0,02), 0,14 % på B. pertussis (95% KI; 0,00-0,003) og 0,1 % testet positivt på chlamydia (95% KI; 0,00-0,003). Forekomst av enkle virus ble dividert på antall som faktisk ble testet for det spesifikke luftveisagens, og konfidensintervall ble regnet ut. Presise tall vises i Tabell 2 i artikkelen. Totalt var det 1280 som testet positivt på 1 virus, noe som tilsvarer over 50 % av studiepopulasjonen.



Figur 1. Forekomst av enkle infeksjoner i studiepopulasjonen i NorEPIS-studien, 2015-2017

5.3 Koinfeksjoner

Medianalderen til barna med koinfeksjoner var 14 måneder (IQR: 6-20). I studiepopulasjon med 2528 deltagere var det 281 (11 %) som hadde en påvisning av doble koinfeksjoner, og 32 barn (1 %) som hadde en påvisning av tre virus. Det var én som hadde påvisning av fire virus (0,04 %), og 1280 (50,6 %) som hadde påvisning av ett virus. Det var 934 (37 %) barn som var inkludert i studien som ikke hadde noen påviste virus (Figur 2). RSV/HRV var den koinfeksjonen som opptrådte hyppigst, med en forekomst på 101 av totalt 281 doble koinfeksjoner i populasjonen. RSV opptrådte i de fire vanligste kombinasjonene av koinfeksjoner. Den nest vanligste kombinasjonen av doble koinfeksjoner var RSV/AdV ($n=54$, 19 %) etterfulgt RSV/FLU ($n=27$, 10 %). Forekomst av doble koinfeksjoner i studiepopulasjonen vises i Tabell 3. En enda mer presis fordeling av koinfeksjoner vises i Tabell 5, men her vises kun de virus som er felles for alle sykehus.



Figur 2. Antall smittestoff påvist i studiepopulasjonen i NorEPIS-studien, 2015-2017 (n=2528)

5.4 Assosiasjoner mellom koinfeksjoner og risikofaktorer

I dette kapitlet presenteres resultater fra bivariate logistiske analyser, som ble anvendt for å utforske sammenhenger mellom uavhengige variabler og koinfeksjoner. Videre presenteres resultater fra justerte logistisk regresjonsanalyser.

Ingen statistisk signifikant forskjell ble funnet mellom kjønn og koinfeksjoner, der oddsratioen var 1,02 (95% KI; 0,62-1,68). Kjønn ble dikotomisert til under og over 2 år, der risikoen for koinfeksjoner var 29 % mindre hos de over 2 år. Dette utfallet kom dog ikke ut som signifikant (95% KI; 0,37-1,35). Sykdomsalvorlighet blir beregnet ut fra PEVS. I bivariate analyser hadde studiedeltagerne som tilhørte den høyeste PEVS-kategorien, altså de sykeste, en 38 % høyere risiko for koinfeksjoner sammenliknet med de mindre syke (95% KI; 0,81-2,35). De som var kategorisert som inneliggende hadde en 10 % større risiko for koinfeksjoner (95% KI; 0,66-1,86), og de med feber hadde en 37 % høyere risiko for

koinfeksjoner (95% KI; 0,66-2,82). De som hostet hadde en 59 % større risiko for koinfeksjoner (95% KI; 0,56-4,46). Ingen av utfallene presentert hittil var statistisk signifikante. Alle resultat kom ut som statistisk signifikante i bivariate analyser ble valgt ut som kontrollvariabler i justerte analyser. Kjønn, alder og sykehistilørighet kom ikke ut som signifikant i bivariate analyser, men ble likevel valgt å inkludere i analysene.

I bivariate analyser var det ingen statistisk sammenheng mellom å hoste og risikoen for koinfeksjoner, men derimot hadde de som hostet i serier en 91 % signifikant større risiko for koinfeksjoner sammenliknet med dem med enkle infeksjoner (95% KI; 1,10-3,30). De som var nakkestikke hadde en signifikant 5 ganger større risiko for koinfeksjoner sammenliknet med enkle infeksjoner (95% KI; 1,03-25,00), og barna som mottok antivirale midler hadde en 6 ganger så stor risiko for koinfeksjoner (95% KI; 1,58-22,76). En signifikant assosiasjon ble sett mellom koinfeksjoner og feberkramper i bivariate analyser (95% KI; 1,08-7,67), men ikke ved justerte analyser (95% KI; 0,74-10,17).

Variabler som ble valgt å inkludere i justerte analyser vises til i Tabell 4. Risikoen for koinfeksjoner økte med en faktor på 6,92 (95% KI; 1,20-39,69) da vi sammenliknet de som var nakkestive med de som ikke var det. Det var da justert for kjønn, alder, sykehistilørighet, hoste i serier, feberkramper og bruk av antivirale midler. Det var altså en signifikant sammenheng mellom nakkestivhet og risiko for koinfeksjoner, kontrollert for de andre uavhengige variabler ($p=0,030$). Det ses også en signifikant assosiasjon mellom antivirale midler og risiko for koinfeksjoner i justerte analyser: For barna som fikk antivirale midler var det en 6,02 ganger høyere risiko for koinfeksjoner sammenliknet med de som ikke fikk antivirale midler (95% KI; 1,44-24,09).

Forekomsten av koinfeksjoner varierte signifikant mellom sykehusene, og det ser ut til at det var en beskyttende effekt å tilhøre Sykehuset Østfold og sykehuset Stavanger i bivariate analyser. I justerte analyser ses den samme beskyttende effekten av å tilhøre sykehuset Østfold, der risikoen for å ha en koinfeksjon synker med ca. 70 % kontrollert for de andre variablene (95% KI; 0,10-0,97). Den beskyttende effekten av å tilhøre Sykehuset Stavanger utgår i justerte analyser.

Resultat som viste seg som signifikante i justerte analyser har nå blitt presentert. Jeg velger kort å kommentere de resultat som ikke viste seg som signifikante i justerte analyser: De som

hostet i serier hadde en 46 % høyere risiko for koinfeksjoner i justerte analyser (95% KI; 0,76-2,82), og barna med feberkramper hadde en nesten 3 ganger så stor risiko for koinfeksjoner sammenliknet med de som ikke hadde det (95% KI; 0,74-10,17). Ingen av disse sammenhengene var signifikante som vist med konfidensintervall. Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell mellom kjønn og alder i justerte analyser.

5.5 Stratifiserte analyser

På bakgrunn av at de fem forskjellige sykehusene har testet ulikt hva gjelder luftveisagens, har vi utført fem forskjellige analyser. I disse fem analysene har vi redegjort flere mulige utfall, der vi test 1 inkluderte alle sykehus og virus som er felles for sykehusene. Det er Test 1 som er grunnmodellen i denne studien, der det er denne sammensetningen av sykehus og agens vi har anvendt som grunnlag i hele studien. På bakgrunn av at vi ikke ønsket å ekskludere noen sykehus ble denne sammensetningen valgt, og at ved å utføre analysene på denne måten så blir sammenliknbarhetsgrunnlag tilstrekkelig og gyldig.

Antall sykehus og antall agens endrer seg altså i hver av disse fem testene, men det er Test 1 som er grunnlaget i studien. Tolkning av hvordan risikoen for koinfeksjoner endrer seg på bakgrunn av sykehustilhørighet utgår i denne sammenheng. For øvrig endrer forekomst av koinfeksjoner seg naturlignok i de forskjellige testene. Vi valgte å utforske hvordan de signifikante resultatene endret seg i de forskjellige analysene. Jeg vil nå presentere de fem forskjellige testene.

Test 1

I test 1 har vi inkludert alle sykehusene og vi tok for oss virusene RSV, Influenza A, Influenza B, humant metapneumovirus, B. pertussis og parainfluenza 1-3. Denne sammensetningen er grunnlaget for studien i analyser. Ved å kun anvende de agens nevnt var forekomsten av koinfeksjoner 5 % (n=67/1252).

Test 2

I denne testen har vi ekskludert Ullevål og Akershus sykehus, og inkludert enterovirus sammen med de opprinnelige virusene fra test 1. Resultater viste at nakkestivhet også her er

en signifikant risikofaktor for koinfeksjoner (95% KI; 1,11-298,47), men ikke antivirale midler (95% KI; 0,73-93,28). Forekomst av koinfeksjoner i test 2 var 6 % (n=37/631).

Test 3

I test 3 har vi ekskludert Akershus, Ullevål og Østfold sykehus og inkludert enterovirus og rhinovirus sammen med de opprinnelige virusene fra test 1. Nakkestivhet ble utelatt på grunn av kollinearitet med koinfeksjon. Antivirale midler hadde ingen signifikant sammenheng med koinfeksjoner (95% KI; 0,81-101,92). Forekomst av koinfeksjoner i test 3 var 18 % (n=73/405)

Test 4

Her har vi ekskludert Akershus og Østfold sykehus og inkludert rhinovirus sammen med de opprinnelige virusene fra test 1. Nakkestivhet var ikke en signifikant risikofaktor for koinfeksjoner i denne analysen (95% KI; 0,85-5,99), og heller ikke antivirale midler (95% KI; 0,51-5,15). Forekomst av koinfeksjoner i test 4 var 18 % (n=185/1008)

Test 5

Her har vi utelatt Stavanger sykehus og lagt til adenovirus og parainfluenza 4 sammen med de opprinnelige virusene fra test 1. I denne analysen var ikke nakkestivhet en signifikant risikofaktor for koinfeksjoner (95% KI; 0,85-13,94). Resultater viste derimot en signifikant forhøyet risiko for antivirale midler hos barna med koinfeksjoner (95% KI; 1,03-11,65). Forekomst av koinfeksjoner i test 5 var 13 % (n=148/1173).

De stratifiserte analysene viser forskjeller på bakgrunn av hvilke virus og hvilke sykehus som var inkludert i analysene, og forekomst av koinfeksjoner varierte i tråd med hvilke viruskombinasjoner som var mest hyppig.

6 Diskusjon

Dette kapittelet består av en diskusjon mellom funn i dette masterprosjektet knyttet opp mot funn i liknende studier. Diskusjonsdelen er en utvidet versjon av hva som blir diskutert i artikkelen, og en rød tråd er folkehelseperspektivet. Avslutningsvis presenteres styrker og svakheter ved studien.

6.1 Forekomst av luftveisinfeksjoner

Målet i denne studien var tredelt: presentere en prevalensfordeling av enkle virus i studiepopulasjonen, presentere en prevalensfordeling av koinfeksjoner i studiepopulasjonen samt å presentere karakteristika og risikofaktorer knyttet til koinfeksjoner.

RSV var det viruset som opptrådte hyppigst både som enkeltvirus og i kombinasjon med andre virus. Så vidt vi vet, er dette den første studien som rapporterer nakkestivhet og antivirale midler som viktige risikofaktorer for koinfeksjoner. Den høye forekomsten av RSV i vår studie samsvarer med funn i liknende studier (Janahi et al., 2017; Mansbach et al., 2012; Moe et al., 2017; Shi, Balsells, et al., 2015; Skjerven et al., 2016). Rhinovirus var det nest viktigste virusagens som ble påvist, i likhet med hva Brand og medarbeidere rapporterte. De oppga RSV som det mest påviste viruset (73 %) etterfulgt av rhinovirus (30 %) (Brand et al., 2012). Forekomsten av koinfeksjoner i vår studie var 12,8 % med RSV/HRV som den hyppigste kombinasjonen, der for øvrig RSV opptrådte i kombinasjon med andre virus i de fire hyppigste koinfeksjonene. Canducci og medarbeidere (2008) rapporterte tvert imot at koinfeksjon-raten var lavere for RSV (23,3 %), og høyere for humant metapneumovirus, coronavirus og bocavirus (38,3 %, 46,4 % og 57,1 %). Likevel understrekes forfatterne at den brede sirkulasjonen av andre virus ikke reduserer den kliniske betydningen av RSV (Canducci et al., 2008).

Brand og medarbeidere fant en prevalens av koinfeksjoner i hele 41 % av sine studiedeltagere, der RSV/HRV var den vanligste kombinasjonen (Brand et al., 2012). Prevalensen av koinfeksjoner i vår studie er relativt lav sammenliknet med flere andre studier. Asner og medarbeidere, som også studerte barn under 18 år, viste til en prevalens på 17,2 %

koinfeksjoner (Asner et al., 2015). Calvo og medarbeidere fant en prevalens på 35 %, og Petrarca og medarbeidere fant en koinfeksjon-prevalens på 11,3 %. Store forskjeller i tall på forekomst kan avhenge av både inklusjon kriterier i de forskjellige studiene, aldersgrupper som blir studert, og en eventuell eksklusjon av barn med for eksempel underliggende sykdommer. Hvordan studien velger å rapportere prevalens varier også noe, med eksempelvis Martin og medarbeidere som viser prevalenstall ved å dividere koinfeksjoner over alle barn som faktisk er positive på et virus, og ikke på hele populasjonen som er testet (Martin, Kuypers, Wald, & Englund, 2012). På den måten kan sammenlikningsgrunnlaget mellom studier bli tynnere. Andre studier viser til en lavere prevalens av koinfeksjoner, der Marguet og medarbeidere rapporterte en forekomst på 9 % (Marguet et al., 2009). Deres studie omhandlet derimot førstegangs obstruktivitet hos spedbarn under ett år, noe som kan forklare den lave forekomsten, da det tilsynelatende ofte er de eldre barna som har en høyere forekomst av koinfeksjoner. Dette bekreftes av en høyere prevalens av koinfeksjoner i studier som inkluderer eldre barn (Calvo et al., 2015). I vår studie var medianalderen for barna med koinfeksjoner 14 måneder (IQR: 6-20), mens barna med enkle infeksjoner hadde en medianalder på 12 måneder (IQR: 3-24). Likevel var risikoen for koinfeksjoner 29 % mindre hos de over 2 år i bivariate analyser. Denne analysen var ikke signifikant. En årsak til at alderen til barna med koinfeksjoner er høyere, kan skyldes eksponering for flere typer virus i barnehagen hos de eldre barna. Moe (2017) finner også at barna med RSV-koinfeksjoner var eldre enn barna med enkle RSV-infeksjoner. Kanskje de minste barna gjennomgår sin aller første virale sesong og eksponering for virus for første gang, mens de større barna har gjennomgått virusinfeksjoner tidligere. Som Martin (2012) poengterer, kanskje de aller minste barna som gjennomgår en primærinfeksjon har en økt immunrespons, noe som kan motvirke kolonisering med andre virusagens (Martin et al., 2012). Som Asner og medarbeidere (2015) peker på i sin rapport, kan en påvisning av flere virus i teorien være et resultat av et eldre virus som ikke nødvendigvis er det som fører til sykdom (Asner et al., 2015). Slik sett blir det mer logisk at flere barnehagebarn oftere har en påvisning av koinfeksjoner sammenliknet med de yngre barn. I vår studiepopulasjon har 70 % ett eller flere søsken, noe som også kan påvirke resultatene. Vi vet at spedbarn med eldre søsken er mer utsatt for infeksjoner før de er ett år (Norsk Barnelegeforening, 2005).

6.2 Koinfeksjoner og alvorlighetsgrad

I vår studie var det en tilnærmet lik fordeling av jenter og gutter, der 72 % av deltagerne var under to år. Resultater fra bivariate analyser viste at deltagerne som tilhørte den høyeste PEVS-kategorien, hadde en 38 % høyere odds (OR=1,38) for koinfeksjoner sammenliknet med de med lav PEVS-kategori, men sammenhengen var ikke signifikant (95% KI; 0,81-2,35). Dette indikerer at koinfeksjoner kan tyde på mer alvorlig sykdom. Videre fant vi at denne sammenhengen uteble i justerte analyser, noe som er i tråd med flere andre studier (Brand et al., 2012). Richard og medarbeidere (2008) rapporterte derimot at koinfeksjoner var signifikant assosiert med hyppigere intensivinnleggelser, mens Martin (2012) rapporterte det motsatte. Til sammenlikning studerte Richard og medarbeidere barn under 1 år, mens Martin og medarbeidere studerte barn under 21 år. Vi fant heller ingen signifikant assosiasjon mellom type opphold (innleggelse eller poliklinisk) og antall smittestoff. Dette er et motstridende funn sammenliknet med andre studier, der Calvo (2015) viste til mer intensivinnleggelser blant barna med RSV/HRV sammenliknet med kun HRV. Dette funnet er ikke så overraskende, da RSV-infeksjoner ofte er assosiert med komplikasjoner (Canducci et al., 2008). Canducci (2008) viste til en lenger sykehusinnleggelse og en høyere andel hypoksi blant barna med kun RSV, sammenliknet med RSV/hMPV (Canducci et al., 2008). Slik sett kan en koinfeksjon ha en beskyttende effekt også i Canduccis studie. Det er flere enkeltstudier som tar for seg forskjellige typer viruskombinasjoner, og viser til forskjellige resultat hva gjelder sykdomsalvorlighet og behandling. Oversiktsartikkelen utført av Lim og medarbeidere (2016), undersøkte sykehusinnlagte barn under 5 år, og fant ingen forskjell i alvorlighetsgrad mellom enkle og multiple virus. En oversiktsartikkel fra 2016 som undersøkte barn under 18 år, rapporterte heller ingen forskjell i verken innleggelse eller lengde på opphold mellom barn med enkle eller koinfeksjoner (Scotta et al., 2016), noe som samsvarer med våre funn. Scotta og medarbeideres fant heller ingen forskjell mellom virusstatus da de undersøkte oksygentilskudd, intensivinnleggelse, mekanisk ventilasjon eller død (Scotta et al., 2016). I vår studie fant vi heller ingen forskjell i virusstatus og bruk av mekanisk ventilasjon definert som CPAP/BiPAP/HHFN eller oksygentilskudd.

6.3 Koinfeksjoner og andre risikofaktorer

Symptomet nakkestivhet er i vår studie signifikant assosiert med en forhøyet risiko for koinfeksjoner, også i justerte analyser. Det må nevnes at konfidensintervallet er vidt, så resultatene må tolkes med forsiktighet. Til vår kjennskap, er det ingen andre studier som har sett denne sammenhengen. Symptomet nakkestivhet er generelt assosiert med alvorlig sykdom som for eksempel hjernehinnebetennelse (Thompson et al., 2006). Annet enn at nakkestivhet er et symptom på alvorlig sykdom, finnes ingen klinisk forklaring på dette funnet.

De lave forekomstene av koinfeksjoner ved sykehuset Østfold, også i justerte analyser, er et overraskende. En mulig forklaring kan være at det til enhver tid sirkulerer forskjellige virus og bakterier til forskjellige tider i landet, og befolkningens immunitet til de forskjellige virus kan variere noe. Det ses en signifikant assosiasjon mellom koinfeksjoner og antivirale midler. Denne sammenhengen ses også i justerte analyser. En ulempe ved denne type studier; tverrsnittstudier, er at de er vanskelig å si hva som påvirker hva. Likevel, barna i denne studien ble som oftest inkludert i studien før prøvesvar forelå – og på denne måten er det vanskelig å si at koinfeksjoner påvirker bruken av antivirale midler, men heller at det er visse kjennetegn ved barna som har koinfeksjoner som gjør at de får denne type behandling. Konfidensintervallet ved dette funnet er også her bredt, så resultater må tolkes med forsiktighet. Calvo (2008) viste til en høyere bruk av antibiotika blant barn med påviste koinfeksjoner. Forfatterne fant også en høyere andel barn med feber og et lengre sykehusopphold hos barn med koinfeksjoner, og forklarer den høyere bruken av antibiotika blant disse barna i at de har en høyere andel feber og et lenger opphold. Asner (2015) rapporterte barn med RSV og et tilleggsvirus var signifikant mer sannsynlig å presentere med en radiologisk bekreftet lungebetennelse, sammenliknet med dem med en isolert RSV-infeksjon (Asner et al., 2015).

6.4 Styrker og svakheter ved studien

I denne delen av presenteres metodekritikk, delt inn etter de tre vanligste feilkildene ved epidemiologiske studier. Aller først presenteres styrker ved studien.

En styrke er mangfoldet og omfanget av deltagere; nyfødt opptil 18 år, men også den demografiske spredningen av disse. Det er et relativt nytt datasett, og det eksisterer mange variabler tilknyttet hver enkelt deltager som gir grunnlag for å involvere potensielle konfoundere i analysene.

6.4.1 Seleksjonsskjevhet

I denne studien er det flest barn under 1 år som er inkludert, og få deltagere over 14 år. De minste barna er overrepresentert, noe som kan påvirke resultatene i studien.

Sensitivitetsstudier ble gjennomført akkurat med tanke på aldersfordeling og seleksjonsskjevhet. En annen svakhet er at de mest kritisk syke barna ikke blir inkludert i studien, da tid og rom ikke legger til rette for studiedeltakelse ved akutt, kritisk sykdom.

Et annet aspekt som kan føre til seleksjonsskjevhet, omhandler hvem som faktisk velger å samtykke til deltagelse, og hvem som faller av (loss to follow-up). Forskjeller på både deltagelse og ”loss to follow-up” kan vise seg i sosioøkonomisk status, personlige forhold til luftveissykdom, og om man anerkjenner verdien av ny forskning. Kanskje familier med utenlands bakgrunn opplever mer språkvansker enn norske familier, og en høyere andel av disse velger å avslå deltagelse. Likevel; engelske skjemaer var tilgjengelige. Videre er det en del manglende verdier (missing values) i datasettet, som da reduserer den statistiske styrken i studien fordi det blir et mindre antall deltagere i analysene. Videre datainnsamling i NorEPIS bør gjøre anstrengelser for å redusere disse manglende verdiene.

6.4.2 Informasjonsskjevhet

I denne studien har vi brukt selvrapportert informasjon. Usikkerhet knyttet til data om for eksempel røyking og amming kan ikke kontrolleres, og eventuelle under- og overrapporteringer kan oppstå. Den samme type feil, som vi mener er ikke-differensiell misklassifisering, fordi misklassifikasjonen neppe har blitt påvirket av om barnet hadde 0, 1, 2 eller flere koinfeksjoner, kan oppstå ved inklusjon av ungdom med foreldre tilstede, der underrapportering kan oppstå i forbindelse med for eksempel røyking. Det kan da oppstå en systematisk underestimering; demping.

Det kan være forskjeller mellom sykehusene i deres PCR-metoder for gjenkjenning av forskjellige virus og bakterier. Et aspekt er også at sykehusene ikke hadde den samme viruspakke de testet for, noe som førte til at vi måtte utelukke virus fra regresjonsanalysene. Antall virus i regresjonsanalysene ble dermed kraftig redusert. Ved alle mulige studier som involverer mennesker kan tilfeldige feil oppstå. Eksempler på relevante tilfeldige feil i denne studien kan være hvilke øyne som teller barnets respirasjonsfrekvens, eller hvor nøye neseprøven er tatt.

En skjevhet kan også vise seg mellom grupper basert på om familien har utfylt spørreskjema selv eller om de har fått stilt spørsmålene som et intervju fra studiesykepleier. Videre ønsker jeg å påpeke at siden dette er en tverrsnittstudie kan vi kun si noe om sammenhengene mellom risikofaktorer og utfall; her koinfeksjoner, og ikke årsaker.

6.4.3 Konfundering

De variable vi har valgt å kontrollere for ble valgt på bakgrunn av at de viste seg som signifikante i bivariate analyser. På denne måten kan vi ikke si at vi har justert for alle mulige konfunderende faktorer i denne studien.

Andre variable det hadde vært interessant å inkludere i analysene er blant annet familienes sosioøkonomiske status. Vi vet at barn fra lavere sosioøkonomisk klasse har en høyere risiko for bronkiolitt sammenliknet med de fra høyere klasse (Oymar et al., 2014). Variablene atopi og intensivinnleggelse var kun tilgjengelig fra sesong to, og er derfor ekskludert fra datasettet. Det hadde vært interessant å se hvordan disse variablene påvirker risiko for koinfeksjoner, spesielt siden det er motstridende funn på koinfeksjoner og risiko for intensivleggelse. Videre hadde det vært interessant å se om risikoen for koinfeksjoner er høyere for premature barn.

Helt til slutt ønsker jeg å påpeke at virus i denne studien er sesongbaserte, og at resultater i studien derfor hovedsakelig kun kan generaliseres til andre vestlige land med vintersesong slik som i Norge.

7 Konklusjon og implikasjoner

I denne studien har vi kartlagt forekomst av enkle infeksjoner og koinfeksjoner, samt sett på risikofaktorer for koinfeksjoner. Studien vår har demonstrert RSV som det viktigste viruset identifisert hos luftveissyke barn på sykehus både som enkel infeksjon og som koinfeksjon. Til vår kjennskap er dette den første studien som presenterer at barn med nakkestivhet har en økt risiko for koinfeksjoner, samt sammenhengen mellom antivirale midler og koinfeksjoner. Videre observerte vi ingen sammenheng mellom antall smittestoff og alvorlighetsgrad av sykdom.

Studien vår bidrar til mer kunnskap om epidemiologien og sykdomsbyrde hos luftveissyke barn i Norge. Med kunnskapen identifisert i denne studien kan det være lettere å identifisere barn med koinfeksjoner. Fremtidige studier kan ta for seg presise analyser på prevalente viruskombinasjoner slik som å analysere risiko for koinfeksjoner som for eksempel mellom en singel RSV-infeksjon opp mot en koinfeksjon av RSV/HRV. Dette ble ikke gjort i disse analysene på grunn av omfanget til masteroppgaven. Videre hadde det vært spennende å utforske hvordan virusmengde påvirker utfall; en sterk positiv prøve sammenliknet med en svakere koinfeksjon for eksempel.

8 Referanser

- Asner, S. A., Rose, W., Petrich, A., Richardson, S., & Tran, D. J. (2015). Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clin Microbiol Infect*, *21*(3), 264.e261-266. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.024
- Birkhaug, I. M., Inchley, C. S., Aamodt, G., Anestad, G., Nystad, W., & Nakstad, B. (2013). Infectious burden of respiratory syncytial virus in relation to time of birth modifies the risk of lower respiratory tract infection in infancy: the Norwegian Mother and Child Cohort. *Pediatr Infect Dis J*, *32*(6), e235-241. doi:10.1097/INF.0b013e31828ab9ff
- Brand, H. K., de Groot, R., Galama, J. M., Brouwer, M. L., Teuwen, K., Hermans, P. W., . . . Warris, A. (2012). Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, *47*(4), 393-400. doi:10.1002/ppul.21552
- Calvo, C., Garcia-Garcia, M. L., Pozo, F., Paula, G., Molinero, M., Calderon, A., . . . Casas, I. (2015). Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore)*, *94*(42), e1788. doi:10.1097/md.0000000000001788
- Canducci, F., Debiaggi, M., Sampaolo, M., Marinozzi, M. C., Berrè, S., Terulla, C., . . . Clementi, M. (2008). Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *Journal of Medical Virology, Volume 80*(Issue 4 April 2008), Pages 716–723 doi:10.1002/jmv.21108
- Fjaerli, H. O., Farstad, T., & Bratlid, D. (2004). Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*, *4*(1), 25. doi:10.1186/1471-2431-4-25
- Folkehelseinstituttet. (2014). Sosiale helseforskjeller: Helseforskjeller blant barn og unge. <https://www.fhi.no/nettpub/hin/grupper/sosiale-helseforskjeller-i-norge---/-/ - helseforskjeller-blant-barn-og-unge>
- Folkehelseinstituttet. (2015a). Dødsårsaksregisteret. Dødsfall etter kjønn, alder og detaljert dødsårsak. Retrieved from <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>
- Folkehelseinstituttet. (2015b). *Folkehelse rapporten: Helse hos barn og unge*. Retrieved from <https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-i-ulike-befolkningsgrupper/helse-hos-barn-og-unge---folkehelse/ - hovedpunkter>

- Folkehelseinstituttet. (2016a). *Smittevernveilederen Influenza*. Retrieved from <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/influenza/>.
- Folkehelseinstituttet. (2016b). *Smittevernveilederen: RS-virusinfeksjon*. Retrieved from <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/rs-virusinfeksjon---veileder-for-he/>.
- Folkehelseinstituttet. (2017a). NorEPIS: om luftveisinfeksjonsstudien. Retrieved from <https://www.fhi.no/studier/luftveisinfeksjoner-hos-barn-og-unge-i-norge/om-luftveisinfeksjon-studien/>
- Folkehelseinstituttet. (2017b). Om NorEPIS. Retrieved from <https://www.fhi.no/studier/luftveisinfeksjoner-hos-barn-og-unge-i-norge/om-norepis/>
- Folkehelseloven. (2011). *Lover 19 nov 1982 nr. 66 om helsetjenesten i kommunene* Retrieved from <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-29?q=folkehelse>.
- Garcia-Garcia, M. L., Calvo, C., Casas, I., Bracamonte, T., Rellán, A., Gozalo, F., . . . Pérez-Brena, P. (2007). Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*, 42(5), 458-464.
doi:10.1002/ppul.20597
- Goka, E. A., Vallely, P. J., Mutton, K. J., & Klapper, P. E. (2014). Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatric respiratory reviews*, 15(4), 363-370.
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2007). *Nasjonal strategi for å utjevne sosiale helseforskjeller*. (St.meld. nr. 20 (2006-2007)). Retrieved from <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/Stmeld-nr-20-2006-2007-/id449531/>.
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2014). Meld. St. 19 Folkehelsemeldingen - mestring og muligheter.
- Helsedirektoratet. (2014a). Helse 2020: Rammeverk og strategi for Europa i det 21. århundre. *The Norwegian Directorate of Health, 2014*, 118.
- Helsedirektoratet. (2014b). *Samfunnsutvikling for god folkehelse*.
- Janahi, I., Abdulkayoum, A., Almeshwesh, F., Alkuwari, M., Al Hammadi, A., & Alameri, M. (2017). Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar. *BMC Infect Dis*, 17(1), 139. doi:10.1186/s12879-017-2225-z
- Lafond, K. E., Nair, H., Rasooly, M. H., Valente, F., Booy, R., Rahman, M., . . . Widdowson, M. A. (2016). Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med*, 13(3), e1001977.
doi:10.1371/journal.pmed.1001977

- Lim F., de Klerk, Blyth C.C, P, F., & HC., M. (2016). Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*, 2016 (May;21(4):), 648-655. . doi:10.1111/resp.12741
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., . . . Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, 388(10063), 3027-3035. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)
- Luksic, I., Kearns, P. K., Scott, F., Rudan, I., Campbell, H., & Nair, H. (2013). Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age -- a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*, 54(2), 122-134.
- Mansbach, J. M., Piedra, P. A., Teach, S. J., Sullivan, A. F., Forgey, T., Clark, S., . . . Camargo, C. A., Jr. (2012). Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(8), 700-706. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1669
- Marguet, C., Lubrano, M., Gueudin, M., Le Roux, P., Deschildre, A., Forget, C., . . . Freymuth, F. (2009). In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One*, 4(2), e4596. doi:10.1371/journal.pone.0004596
- Martin, E., Kuypers, J., Wald, A., & Englund, J. (2012). Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*, 6(1), 71-77. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x
- Moe, N., Krokstad, S., Stenseng, I. H., Christensen, A., Skanke, L. H., Risnes, K. R., . . . Dollner, H. (2017). Comparing Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease. *PLoS One*, 12(1), e0170200. doi:10.1371/journal.pone.0170200
- Nafstad, P., Brunekreef, B., Skrondal, A., & Nystad, W. (2005). Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*, 116(2), e255-262. doi:10.1542/peds.2004-2785
- Nair, Brooks, Katz, M., Roca, A., Berkley, J. A., Madhi, S. A., . . . Campbell, H. (2011). Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 378(9807), 1917-1930. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9)
- Nair, Nokes, Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. A., Singleton, R. J., . . . Campbell, H. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory

- syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 375(9725), 1545-1555. doi:10.1016/s0140-6736(10)60206-1
- Norsk Barnelegeforening. (2005). Luftveisinfeksjoner. *Den norske legeforening*.
- Norsk Barnelegeforening. (2012). Akutt bronkiolitt. *Akuttveileder i pediatri: Den norske legeforening*.
- Oymar, K., Skjerven, H. O., & Mikalsen, I. B. (2014). Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 22, 23. doi:10.1186/1757-7241-22-23
- Regnier, S. A., & Huels, J. (2013). Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 32(8), 820-826. doi:10.1097/INF.0b013e31829061e8
- Scotta, M. C., Chakr, V. C., de Moura, A., Becker, R. G., de Souza, A. P., Jones, M. H., . . . Mattiello, R. (2016). Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*, 80, 45-56. doi:10.1016/j.jcv.2016.04.019
- Shi, Balsells, Wastnedge, Singleton, Rasmussen, Zar, . . . Nair, H. (2015). Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 5(2), 020416. doi:10.7189/jogh.05.020416
- Shi, McLean, Campbell, & Nair. (2015). Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 5(1), 010408. doi:10.7189/jogh.05.010408
- Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A. F., Madhi, S. A., Gessner, B. D., . . . Nair, H. (2017). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*, 390(10098), 946-958. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
- Sigurs, N., Aljassim, F., Kjellman, B., Robinson, P. D., Sigurbergsson, F., Bjarnason, R., & Gustafsson, P. M. (2010). Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*, 65(12), 1045-1052. doi:10.1136/thx.2009.121582
- Skjerven, Megremis, Papadopoulos, Mowinckel, Carlsen, & Carlsen., L. (2016). Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *J Infect Dis*, 213(6), 915-921. doi:10.1093/infdis/jiv513

- Skjerven, H. O., Hunderi, J. O. G., Brüggmann-Pieper, S. K., Brun, A. C., Engen, H., Eskedal, L., . . . Lødrup Carlsen, K. C. (2013). Racemic Adrenaline and Inhalation Strategies in Acute Bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, 368(24), 2286-2293. doi:10.1056/NEJMoa1301839
- Statistisk sentralbyrå. (2016a). Allmennlegetjenesten. Retrieved from <https://www.ssb.no/statistikkbanken/SelectVarVal/saveselections.asp>
- Statistisk sentralbyrå. (2016b). Pasienter på sykehus. Retrieved from <https://www.ssb.no/statistikkbanken/selectvarval/saveselections.asp>
- Stedman. (2012). *Medical Dictionary for the Health Professions and Nursing*.
- Taussig, L. M., Wright, A. L., Holberg, C. J., Halonen, M., Morgan, W. J., & Martinez, F. D. (2003). Tucson children's respiratory study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(4), 661-675. doi:<https://doi.org/10.1067/mai.2003.162>
- Thompson, M. J., Ninis, N., Perera, R., Mayon-White, R., Phillips, C., Bailey, L., . . . Levin, M. (2006). Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet*, 367(9508), 397-403. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4)
- Wainwright, C. (2010). Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatric Respiratory Reviews*, 11(1), 39-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.10.001>
- Webb, P., & Bain, V. (2011). *Essential Epidemiology: an Introduction for Students and Health Professionals*. Cambridge University Press.
- WHO. (1948). Constitution of WHO: Principles. Retrieved from <http://www.who.int/about/mission/en/>
- WHO. (2017). Immunization, Vaccines and Biologicals: WHO Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine.

Occurrence and risk factors of co-infections in children <18 years with respiratory disease treated at Norwegian hospitals

Authors: Elin Englund (Mph)¹, Geir Aamodt (PhD)¹,
Håkon Bøås², Liliana Vázquez Fernández², Terese Bekkevold², Liliana Valcarcel
Salamanca², Elmira Flem (PhD, MD)²

¹ Department for public Health Science, LANDSAM, The Norwegian University of Life Sciences, Ås, Norway;

² The Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

Corresponding author: Elin Englund, The Norwegian University of Life Sciences, P.O. Box 5003, 1432 Ås, Norway

Telephone: + 47 90751214

E-mail: elin.englund@gmail.com

Running title: Occurrence and risk factors of co-infections in children

Word count: Abstract: 335

Word count: Introduction through conflict of interests: 4722

Abstract

Background: Respiratory infections play a key role in disease burden in childhood. The epidemiological and clinical importance of co-infections (a detection of more than one pathogen) is not entirely clear, as results from previous studies show divergent findings regarding both prevalence and severity of disease.

Methods: We performed a cross-sectional study in children under 18 years of age with respiratory- and other acute diseases treated at five Norwegian hospitals to assess the prevalence and epidemiological characteristics of co-infections. We enrolled children <18 years during two study-seasons December 2015 - May 2016 and October 2016 - May 2017. Nasopharyngeal samples were collected from all enrolled children, and analyzed using polymerase chain reaction (PCR) for both viral and selected bacterial respiratory pathogens.

Results: Among the 2528 patients included in our study (median age 13 months, IQR 4-25), 1280 (51%) had a detection of single virus, 281 (11%) had a co-infection with two viruses, and 33 (1%) had a detection of <3 viruses, and 934 (37%) patients had no virus detected. The most frequently detected viruses were RSV (40%) and rhinoviruses (29%), whereas the proportions of other viruses and bacteria were $\leq 8\%$. Rates of co-infections were highest for RSV/HRV (36%), RSV/AdV (19%) and RSV/FLU (10%), and lowest for any co-infection with mycoplasma (0.3%). In adjusted logistic regression we found that neck stiffness and antiviral agents were significantly associated with a higher risk of co-infections ($p < 0.05$), and that being treated at Østfold Hospital had a lower probability of being infected with multiple viruses (OR 0.31, 95% CI; 0.10-0.97). No significant differences by gender, age, length of hospitalization, clinical severity score or fever were found.

Conclusions: In our study, RSV was the most frequently detected pathogen among children hospitalized with respiratory symptoms. The rate of co-infection was 12.4% and the combination of RSV/HRV was the most prevalent co-infection detected. Children with co-infections did not appear to have a more severe disease, whereas having neck stiffness at presentation and receiving antiviral agents appeared to increase the probability of having co-infections.

Keywords: *respiratory infections; children; hospital; co-infection; human rhinovirus; respiratory syncytial virus, infectious diseases*

Introduction

Respiratory infections are one of the most common causes why children under the age of 18 visit health services in Norway. A total of 450,000 children under the age of 19 visited their general practitioner due to respiratory infections in 2016 in Norway (Statistisk sentralbyrå, 2016). One of the most common respiratory conditions is bronchiolitis, which is a lower respiratory tract infection, often of viral etiology, causing a large health burden in young children worldwide (Meissner, 2016). In Norway, bronchiolitis is characterized by a high morbidity and a low mortality, whereas globally, acute lower respiratory tract infections (ALRI) are one of the major causes of morbidity and mortality (T. Shi et al., 2017). Among infectious pathogens associated with ALRI, respiratory syncytial virus (RSV) is the most common virus identified in children both globally and in Norway (Janahi et al., 2017; Moe et al., 2017; Shi et al., 2015; Skjerven et al., 2016), followed by human rhinovirus which often is associated with severe bronchiolitis (Mansbach et al., 2012; Marguet et al., 2009).

The prevalence of multiple viruses among hospitalized children with ALRI varies from 10% to 40% in similar studies. Previous findings on severity of co-infection compared to single infections also vary, and where some studies found no impact (Brand et al., 2012; Martin, Kuypers, Wald, & Englund, 2012), others reported that having a co-infection resulted in a higher risk of a more severe disease (Richard et al., 2008). A systematic review on the subject found no differences between children <5 years of age with co-infections and single infections when comparing risk of fever, admission to intensive care unit (ICU), oxygen use, mechanical ventilation or abnormal radiographs (Lim, de Klerk, Blyth, Fathima, & Moore, 2016). In another review, which evaluated the relationship between illness severity in children <18 years and respiratory viral co-infections, no differences were found in the outcomes that were assessed: length of stay, length of supplemental oxygen, need of hospitalization, supplemental oxygen, need of ICU, mechanical ventilation or death (Scotta et al., 2016). However, differences were found in a Spanish study among children <14 year old; children with RSV/HRV infections more often appeared with fever and hypoxia compared to single RSV-infections (Calvo et al., 2015). More ICU admissions also occurred among the children with RSV and RSV/HRV compared to single human rhinovirus. The study also found a higher risk for fever among children with co-infections compared to single HRV or RSV-infections (Calvo et al., 2015). An Italian study found a protective effect when assessing hospital length and hypoxia in the children with RSV/hMPV compared to single RSV

infections (Canducci et al., 2008). A French study also found this protective effect of RSV/HRV when they examined hospital admission compared to single RSV or single hMPV infections (Marguet et al., 2009).

A Norwegian cohort study reported that a history of chronic disease and prematurity increased the risk of severe illness, when comparing co-infections and single infections (Moe et al., 2017). They also found that the children with RSV co-infections were older than single RSV-infections. An Italian study found no influence in the clinical severity of disease when studying co-infections and single infections in infants with bronchiolitis. A recent study showed a prevalence of co-infections in 11.3% of their study population, and the most common co-infection reported was RSV/HRV (Petrarca et al., 2018).

The aim of this study was to investigate the occurrence of co-infections in children under the age of 18 included in the NorEPIS's respiratory study, as well as to describe the epidemiological characteristics of these children. We aimed to address the following research questions: 1) Which respiratory pathogens are detected in respiratory samples in children <18 years of age with acute respiratory disease treated at hospitals in Norway? 2) What is the prevalence of co-infections in the study population and what co-infections are detected? 3) What epidemiological characteristics characterize children with respiratory illness with proven co-infections?

Methods

The NorEPIS study

The current study is part of the NorEPIS (Norwegian Enhanced Pediatric Immunization Surveillance Network), a research network established by the Norwegian Institute of Public Health (NIPH). The network aims to follow-up effectiveness and safety of childhood vaccines and identify the need for new vaccines in the children's population. The current project is performed as a sub-study of the ongoing NorEPIS studies on respiratory infections among children and adolescents in Norway. The five hospitals included in the NorEPIS-study are Oslo University Hospital Ullevål in Oslo, Akershus University Hospital in Lørenskog, Østfold Hospital in Fredrikstad, St. Olavs University Hospital in Trondheim and Stavanger University Hospital in Stavanger.

Study design and participants

This was a cross-sectional study where participants were recruited at pediatric departments during two study periods: December 2015 - May 2016, and October 2016 - May 2017. Inclusion criteria differed by age, with children under 1 year of age being eligible for enrolment if they presented both without and with fever with symptom onset within the last ten days before hospital presentation. Children over 1 year of age with fever and symptom onset within the last ten days before hospital presentation were also enrolled. In addition, all children had to present with respiratory symptoms to be eligible for enrollment (Table 2). Exclusion criteria were fever that occurred more than ten days, residing outside the hospital's cessation area, resident in the country <1 month, transferred from another hospital, newborns who had not left the hospital after childbirth, admitted for elective treatment, hospitalized due to injury or hospitalized due to a social indication.

Data collection and management

Hospitals enrolled children, obtained consent forms, filled out questionnaires and collected and tested respiratory samples (nasopharyngeal swabs and aspirates). All study forms and test results were sent subsequently to NIPH. The questionnaires were scanned by the Department of Health Data Reception at NIPH, and the data file was stored in a secure server in NIPH. Data were then de-identified and entered in a secure study database. The testing results of respiratory samples were entered manually in an Excel-file and merged with the rest of the data in the database by using a sample number. The merged file that contained de-identified

data was then generated and analyzed in STATA statistical software. For quality assurance, data checks were performed and a single data entry error was corrected. Variables denoting co-infections were coded in the following manner: co-infection RSV/HRV was defined as being positive for both the RSV and the HRV in the laboratory testing result. To simplify analysis, testing results for influenza A and influenza B were reported and analyzed as one variable, as well as testing results for parainfluenza 1-4 were analyzed as one single variable.

Demographic variables

On enrollment, parents filled out a questionnaire regarding municipality they lived in, number of children under the age of 18 in the same household, daily whereabouts, weekly exposure to pets, weekly exposure to farm animals and exposure to smoking. Additional questions for children under one year of age included breastfeeding status.

Medical variables

A questionnaire was filled out by admitting hospital physician and included information about respiratory and other symptoms present on admission (Table 2). Based on the patient journal, a study nurse filled out additional clinical information, e.g. underlying conditions, presenting clinic etc. A clinical severity score, a pediatric early warning score (PEWS) ranging from 0 to ≥ 5 was calculated by NIPH, based on pulse rate, respiratory rate, capillary filling time, oxygen saturation, need of inhalations, CPAP/BiPAP/HHFNC, respiratory effort, oxygen supplementation, color and behavior. Child's height, weight, body temperature, length of stay and treatment given was also recorded.

Laboratory methods

Upon admission, a nasopharyngeal sample was collected from each enrolled child by using a 3 ml of universal viral transport medium. The ongoing NorEPIS study focuses on RSV and influenza in children under 18 years of age and *B. pertussis* in children under one year of age. Therefore, depending on the age of the child, in addition to individual requests from receiving physician based on the clinical picture, different viruses were tested. The study hospitals employ different testing panels: Oslo University Hospital Ullevål did not test for Enterovirus, Akershus University Hospital did not test for Rhinovirus or Enterovirus, Østfold Hospital did not test for Rhinovirus, Stavanger University Hospital did not test for Adenovirus or Parainfluenza 4. St. Olav University Hospital tested for all viruses. Therefore, the common package that all hospitals tested for was as follows: Respiratory syncytial virus, Influenza A,

Influenza B, Metapneumovirus, B. pertussis, Parainfluenza 1, Parainfluenza 2 and Parainfluenza 3. These eight respiratory pathogens were included in the analysis, while all detected pathogens were also included when examining the occurrence of single infections and co-infections.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using STATA statistical software, version 15.0 (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC). Univariate and bivariate analysis were performed first, and subsequently logistic regression models were performed to assess various risk factors for co-infections. A backward approach was used when all variables were entered in the model first, and then non-significant variables were removed sequentially. A two-sided p-value of <0.05 was considered to be statistically significant. Baseline characteristics such as gender, age groups and hospital affiliation were also included in the multivariate analysis.

Ethics

The Norwegian Regional Committee for Medical and Health Research Ethics approved the respiratory study in NorEPIS. “Ref 2015/956/REK Sør-Øst A”. The study was consent-based, and consent was obtained from children’s both parents or legal guardians, whereas children <16 years of age could consent themselves. Information about the study was given both orally and written at time of inclusion.

Results

A total of 2528 participants were included in the study based on the following exclusion criteria's:

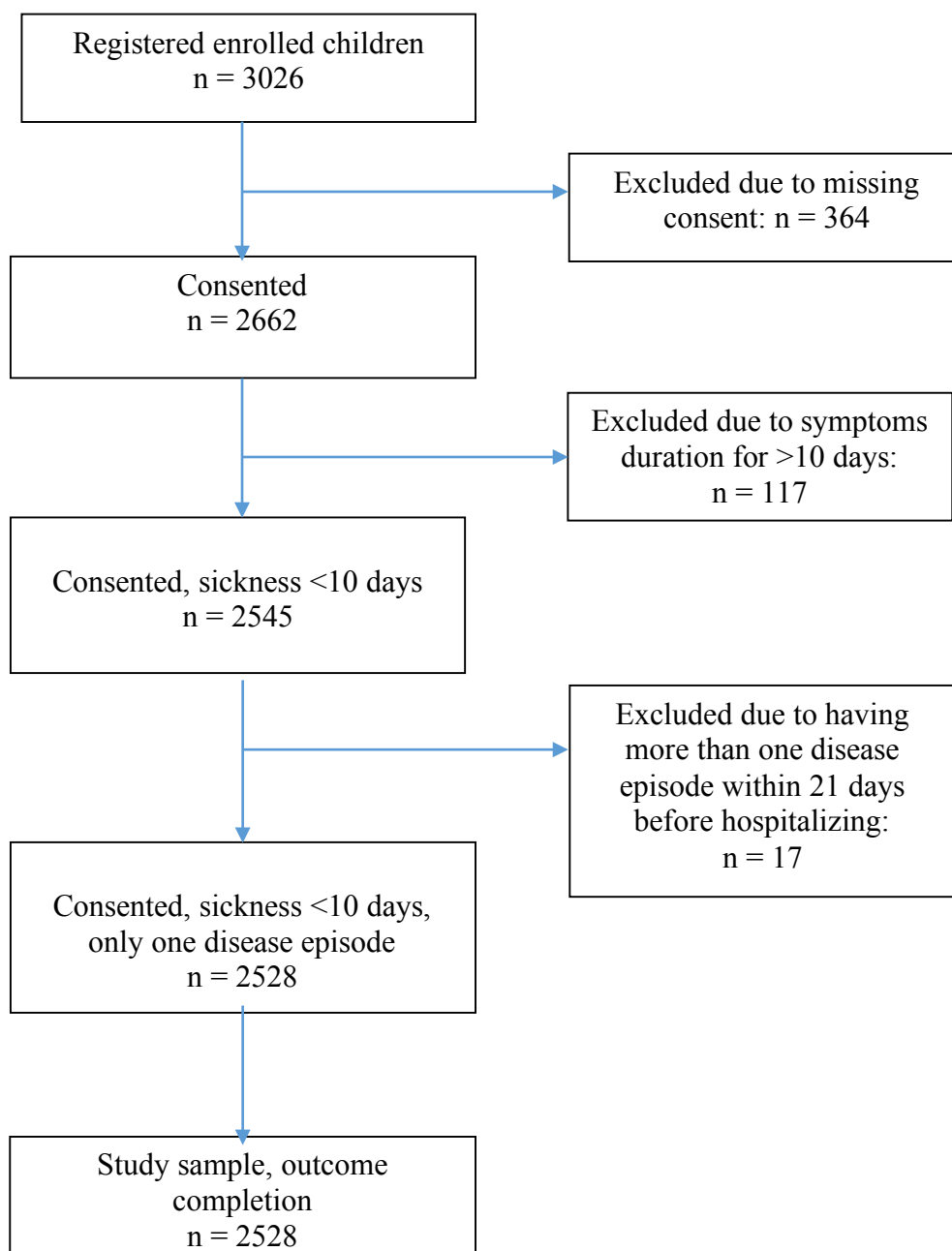


Figure 1 Flow chart showing selection of participants of the NorEPIS study, 2015-2017

Study participants were excluded from the dataset based on the criteria shown in the Figure 1. In both study seasons, approximately 12 % of the participants were excluded due to missing consent forms.

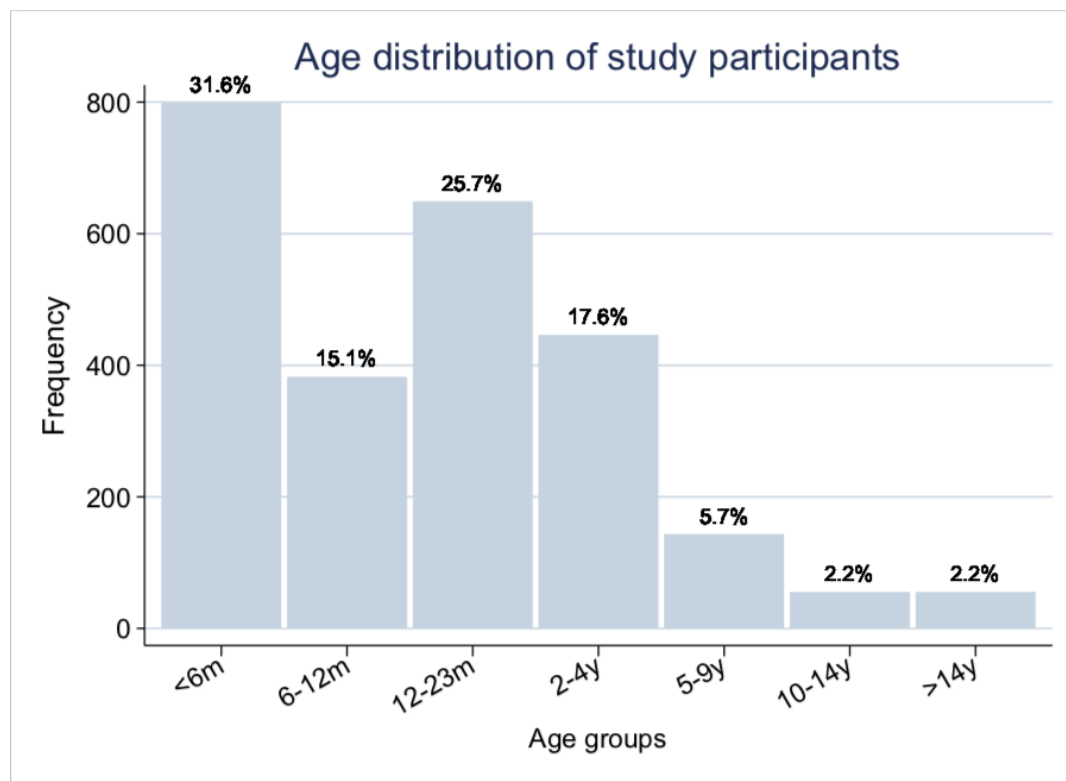


Figure 2 Age distribution of study participants in the NorEPIS study, 2015-2017

Patient characteristics

A total of 2528 children with respiratory illness were included in this study. In total, 1451 (43%) were girls, and the median age was 13 months (interquartile range, IQR: 4-25). Over 60% of the children were admitted for hospitalization, whereas the remaining children were treated outpatient. Among included children, 807 (31.6%) patients were <6 months, and 55 (2.2%) were over 14 years (Figure 2). A total of 80% presented with fever, and 89% with respiratory symptoms whereas the most common respiratory symptom was coughing (79%). Out of these, 29% had serial coughing. Children presenting with underlying conditions accounted for 18%, among which asthma requiring treatment was the most frequently reported condition. Clinical characteristics of the study participants are shown in its entirety in Table 1b. To assess severity of disease, a PEWS category was used; a higher category would indicate a more severely ill child. In this study, 27% of the patients were classified within a

PEWS category over three (Table 1a).

Proportion of viruses and bacteria detected

Of 2528 children tested, 1280 (51%) were positive for one respiratory virus only. A total of 281 children (11%) had two viruses detected, 32 children (1%) had three viruses detected, and a single child had four viruses detected in the nasopharyngeal sample. A total of 935 (37%) children did not have a virus or bacteria detected. The most frequently detected virus was RSV (40%) followed by Rhinovirus (29%) and other viruses such as Adenovirus (8%), Enterovirus (8%), Metapneumovirus (7%) and Influenza (7%). The detection rate for all other viruses and bacteria was under 5% (Table 2).

The most common identified combination among co-infections was RSV/HRV (101/281; 36%), followed by RSV/AdV (54/281; 19%), RSV/FLU (27/281; 10%), RSV/PIV (26/281; 9%) and HRV/hMPV (20/281; 7%). All other combinations of co-infections had an occurrence of under 10% (Table 3). There were 44 different possible types of combinations of co-infections, whereas 18 possible combinations never occurred. There were 32 patients (1%) who had a combination of three viruses, where the combination of RSV/AdV/HRV (7/32) was the most frequent one.

Characteristics of patients with co-infections

The median age for children with co-infection was 14 months (IQR: 6-20), compared to children with single infection where the median age was 12 months (IQR: 3-24). Children with single infections spent a median time of 19.4 hours at the hospital (IQR: 3.5-67.5), whereas children with co-infections spent a median time of 20.9 hours at the hospital (IQR: 4-85). Among children with co-infections, 15% reported having an underlying condition. The proportion of children with co-infections who were admitted to hospital as inpatient was 65%. Nearly all children with co-infections presented with fever (85%), while 67% presented with respiratory symptoms.

In bivariate analysis, no significant differences were found by gender, age, admissions, fever, reduced appetite or use of inhalations when comparing children with single and co-infections. No significant differences were found between these groups when assessing clinical severity measured by PEWS. However, results indicate that children presenting with the highest

PEWS category had a 38% higher risk for co-infections compared to children with single infections. Nevertheless, this finding did not present as significant in multivariate analysis (95% CI; 0.81-2.35). Variables that presented as significant in bivariate logistic analysis were neck stiffness, antiviral agents, hospital affiliation, serial coughing and febrile seizures (all significant $p < 0.05$).

An association was seen between neck stiffness and co-infections: children presenting with neck stiffness had a 6.9 times higher risk of co-infections compared to those without when adjusting for gender, age, hospital affiliation, serial coughing, febrile seizures and antiviral agents (95% CI; 1.20-39.69). In children receiving antiviral agents, a risk of co-infections was 6 times higher than those who did not receive such treatment (95% CI; 1.44-24.09). The prevalence of co-infections varied significantly between hospitals, and results in adjusted analysis showed that being treated at Østfold Hospital had a protective effect (the risk of having a co-infection decreased by approximately 70% when controlled for the other variables (95% CI; 0.10-0.97)). The results of adjusted logistic regression are shown in Table 4.

Children with reported serial coughing had a 91% higher risk of co-infections compared to children who did not present with this symptom (95% CI; 1.10-3.30). However, this association presented as not significant in adjusted analysis (95% CI; 0.76-2.82). A significant association between febrile seizures and co-infections was observed in bivariate analysis (95% CI; 1.08-7.67), but not when adjusting for the other variables (95% CI; 0.74-10.17). Presenting with febrile seizures in the course of disease showed a higher risk for co-infections in bivariate analysis, but this association remained not significant in adjusted analysis.

To assess the impact of age, multivariate regression models were fitted with three different age groups. This stratification was done to study the factors associated with co-infections and explore if they differ by age (Cat 1: ± 2 yoa, Cat 2: ± 3 yoa, Cat 3: ± 5 yoa). The same adjusted logistic models were fitted, and a trend was observed with an increase in OR for neck stiffness with increasing age (OR; 6.92 – OR; 7.48 – OR; 11.36), all outcomes being significant ($p < 0.001$). No trend was observed in the other variables other than neck stiffness.

Discussion

In our study, we found that the most prevalent single virus among children hospitalized with acute respiratory illness was RSV, and that the most present co-infection was a combination of RSV and HRV. The high occurrence of RSV in this study is similar to other studies that focus on bronchiolitis in children (Janahi et al., 2017; Mansbach et al., 2012; Moe et al., 2017; Shi et al., 2015; Skjerven et al., 2016). Due to different testing policies across participating hospitals, it can be difficult to compare the true prevalence of RSV and HRV. Furthermore, the prevalence of bacteria in our study was low - with *Mycoplasma* being the most frequent infection (1.8%). This finding can be related to both the study's inclusion criteria and the number of children tested. Only 38% of the children in our study were tested for *Mycoplasma* and *Chlamydia*, and it is thus possible that more children could actually present with these pathogens.

The rate of co-infection in the present study was 12.4% (n=314/2528). Rates of co-infections across different studies vary widely; however, our findings are in accordance with the prevalence rates reported in similar studies. In a recent study from 2018, the rate of co-infections was 11.3% (Petrarca et al., 2018) where full-term infants hospitalized for acute bronchiolitis were studied. Some studies found a higher rate of co-infections, whereas to our knowledge, Brand and co-workers reported the highest rate of co-infections (41%) detected (Brand et al., 2012). However, their study examined children <2 years of age, and included a small sample size of only 142 children.

Multiple viruses were detected in 32.6% of children younger than 24 months in a study by Chen and colleagues (Chen et al., 2014), whereas others reported co-infection rates of 24.4%, 23.3% and 20% (Asner, Rose, Petrich, Richardson, & Tran, 2015; Marguet et al., 2009; Richard et al., 2008). The differences in reported co-infection rates between our and other studies may be explained by inclusion criteria. We studied all children who were referred to hospital with a fever and/or other acute conditions of presumably infectious etiology, including both treated as hospitalized and outpatient cases, whereas other studies had different inclusion criteria's. For instance, Chen and co-workers only recruited patients who already were admitted to hospital, and found that 24% of included children did not have a viral etiology (Chen et al., 2014), whereas in our study this proportion was 37%.

Regarding respiratory symptoms, the present study and Asner and colleagues' study were relatively similar, as they both examined children less than 18 years of age presenting at hospital (Asner et al., 2015). The authors reported RSV co-infected with another virus more frequently presented with pneumonia. In comparison to Asner and colleagues' study, the prevalence of co-infections in our study was low. However, whereas we studied 2528 children, Asner and colleagues used a much smaller sample size (n=472). A higher sample size in our study provides an increased study power.

Moreover, differences in rates of both single infections and co-infections can be explained by differences in study methodology such as case selection, age groups studied and varying virus detection methods. Some studies, for example, chose to exclude preterm children and children with underlying chronic conditions, which other studies have shown to have a higher prevalence of co-infections (Calvo et al., 2008; Petrarca et al., 2018; Richard et al., 2008). Both Richard et al. (2008) and Calvo et al. (2008) reported a higher prevalence of co-infections in children who were born preterm. In the present study, children with underlying conditions did not have a higher risk of co-infections (95% CI; 0.47-1.90). Unfortunately, data on prematurity or preterm deliveries were not available in our study.

We report no differences in clinical severity scores, measured by PEWS, between children with single infections and co-infections. This is in contrast to other reports who found a higher admission rate to ICU in children with co-infections (Calvo et al., 2008; Richard et al., 2008). However, some studies reported no differences in severity when comparing virus status, in parallel to our findings (Asner et al., 2015; Brand et al., 2012; Chen et al., 2014). However, in our study, odds ratios indicated that children with a higher PEWS category had a higher risk of co-infections, although this finding did not present as statistically significant (OR; 1.38 – 95% CI; 0.81-2.35). Possible explanations to the divergent findings in disease severity might be linked to variations in the age groups studied. For example, in our study, children with detected co-infections appeared to be slightly older than children with single infections (14 months vs 12 months). Lower rates of co-infections in younger children have been reported in previous studies (Brand et al., 2012), and a possible explanation can be reduced exposure to viruses due to less time being spent in organized day-care for the youngest children, and perhaps due to a protection provided by maternal antibodies. Other reasons for different results with regard to severity when comparing virus status can be linked

to an actual definition of severe disease, and how this may differ across studies, including differences in study seasons and periods included.

Mansbach and colleagues reported that children co-infected with RSV and HRV had a significantly longer hospital stay than children with single infections (Mansbach et al., 2012). On the other hand, Marguet and colleagues found that children presenting with RSV/HRV had reduced odds of staying in hospital for five or more days, compared to children with single RSV-associated infections (Marguet et al., 2009). In our study, we found no differences between virus status and duration of hospital stay (95% CI; 0.96-1.13).

In our study, RSV alone contributed to 40% of the detected viruses in the study population, and was present in the four most prevalent combinations of co-infections. The co-infection RSV/HRV contributed to 101 out of the 281 dual co-infections in our study population. The same combination was also the most frequent co-infection reported in other studies (Asner et al., 2015; Calvo et al., 2015; Goka, Vallely, Mutton, & Klapper, 2014; Petrarca et al., 2018). The latter study also reported that RSV/HRV was associated with significantly lower neutrophil count and lower CRP levels, and less fever when compared to single infections (Petrarca et al., 2018). The same protective effect of having a co-infection was also reported by Marguet and colleagues (Marguet et al., 2009). Our results point however in the opposite direction, where children with co-infections had a 10% higher risk of being admitted to hospital – albeit this finding was not significant.

Mycoplasma was detected as a co-infection with RSV, HRV and Influenza – once for each combination. Two children tested positive for *B. pertussis*, where both of these cases had a co-infection with rhinovirus. One child tested positive for Chlamydia, and this case had a co-infection with RSV. Apparently, all infections with bacterial pathogens (*B. pertussis* and *Chlamydia*) had a co-infection with a virus. This may be a by-chance finding due to few cases, and therefore, no further analysis was conducted to explore this in more detail.

Risk factors for co-infections

We assessed a number of risk factors that could predict the occurrence of co-infections in our study population. Multiple logistic regression analysis showed no significant differences by age and gender between children with different infection status. However, we found that children presenting with neck stiffness and those receiving antiviral treatment had a significantly higher risk of co-infections. To our knowledge, this is the first study to report neck stiffness and antiviral treatment to be important risk factors for co-infections. Neck stiffness is a known symptom of severe illness in both children and adults, however, the clinical meaning of this finding remains unclear (Thompson et al., 2006).

A significant association was found between the risk of having a co-infection and the use of antiviral agents ($p < 0.05$), despite a low number of participants who actually received such treatment ($n=23$). However, the confidence interval was wide and this finding should be interpreted with caution. Nevertheless, to our knowledge, this is the first study to report such finding. Other studies reported a more frequent use of antibiotics in children with multiple detected viruses (Calvo et al., 2008). The authors suggest that a higher rate of fever and a longer stay at hospital found in such children may contribute to both a more frequent use of antibiotics.

When examining rates of co-infection by geographic location in our study, we found that children treated at Østfold Hospital had a lower risk of co-infections than the other hospitals. This finding was significant. This can perhaps be explained by different viruses circulating in different parts of Norway at different times, leading to differences in the population's immunity to different variants of viruses. It should also be stated that other pathogens not included in the regression models could have an impact on these results.

Strengths and limitations

This study has several limitations which need to be addressed. The study was based on self-reporting data and thus, reporting and recall bias should be considered. Self-reporting on issues related to smoking and breastfeeding is vulnerable to both under- and overestimation. Selection bias may also occur because it is plausible that families with a higher socioeconomic status, as well as families with a personal connection to respiratory illness or to medical research, are more likely to participate and complete full participation. We were unable to assess this problem because information about the family's socioeconomic status

was not available. With regards to families who speak poor Norwegian, language barriers and ethnicity can also be an issue. It is likely that respondents with Norwegian background found it easier to participate, despite the fact that study questionnaires also were available in English. However, a dropout rate around 12% is relatively low. Since we do not know the exact numbers of children who actually met the inclusion criteria but for some reason chose not to participate, it is difficult to assess this rate more precisely. Further, we had a relatively small number of children presenting with e.g. neck stiffness or having reported exposure to passive smoking. Consequently, the low number of these respondents produced larger confidence intervals in the effect measurement, and is thus important to take into account. Also, the most severely ill children may not have been included in our study due to immediate transfers to ICU upon hospital admission. However, we did not find any significant association between severity and infection status.

Another limitation in the study is related to standard hospital practices, and the variation of different methods for virus testing across hospitals. As a result, the number of children included from each hospital is different, both due to differences in the size of catchment population and varying testing practices, including variation in the PCR-based detection methods. However, as both Asner (2012) and Calvo (2008) point on, a detection of multiple viruses suggests a detection of both an active virus and amounts from a previous infection. This might explain the few clinical differences reported between single infections and co-infections, as some co-infections can be single infections with rests of a previous infection.

Finally, viruses in this study are seasonal viruses often co-circulating during the same time, and as such, it might be problematic to generalize our findings to other countries without similar seasons. In other words, study findings are more applicable to Northwestern countries with the same defined seasons and climate as in Norway. Nevertheless, a strength of our study is the diversity and a large number of enrolled children from five different hospitals in Norway.

Conclusion

In summary, our study demonstrated a prevalence of both single and multiple infections in children with acute respiratory illness, and examined risk factors related to co-infections. The study revealed, for the first time to our knowledge, that children presenting with neck stiffness had a higher risk for co-infections than single-infections controls. Furthermore, we found that children with co-infections did not appear to have a more severe disease. However, we observed that children receiving antiviral agents had a higher risk for co-infections. Our study contributes to existing knowledge and provides useful insights about the epidemiology and burden of respiratory illness in the pediatric population in Norway. For future studies, we suggest to aim at a standardized laboratory analysis of the respiratory samples and focus on examining (i) risk factors for specific combinations of co-infections, and (ii) explore how the viral load may affect different outcomes such as disease severity.

Acknowledgements

We warmly acknowledge all participating families in Norway who agreed to participate in the NorEPIS study. We are also grateful for all the study nurses, nurses and physicians who were involved in recruiting participants.

Funding

The NorEPIS studies are funded by the Norwegian Institute of Public Health, Research Council of Norway and European Centre for Disease Prevention and Control.

Conflict of interests

None declared.

References

- Asner, S. A., Rose, W., Petrich, A., Richardson, S., & Tran, D. J. (2015). Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clin Microbiol Infect*, *21*(3), 264.e261-266. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.024
- Brand, H. K., de Groot, R., Galama, J. M., Brouwer, M. L., Teuwen, K., Hermans, P. W., . . . Warris, A. (2012). Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, *47*(4), 393-400. doi:10.1002/ppul.21552
- Calvo, C., Garcia-Garcia, M. L., Blanco, C., Vazquez, M. C., Frias, M. E., Perez-Brena, P., & Casas, I. (2008). Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol*, *42*(3), 268-272. doi:10.1016/j.jcv.2008.03.012
- Calvo, C., Garcia-Garcia, M. L., Pozo, F., Paula, G., Molinero, M., Calderon, A., . . . Casas, I. (2015). Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore)*, *94*(42), e1788. doi:10.1097/md.0000000000001788
- Canducci, F., Debiaggi, M., Sampaolo, M., Marinozzi, M. C., Berrè, S., Terulla, C., . . . Clementi, M. (2008). Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *Journal of Medical Virology, Volume 80*(Issue 4 April 2008), Pages 716–723 doi:10.1002/jmv.21108
- Chen, Y. W., Huang, Y. C., Ho, T. H., Huang, C. G., Tsao, K. C., & Lin, T. Y. (2014). Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses. *J Microbiol Immunol Infect*, *47*(2), 116-121. doi:10.1016/j.jmii.2012.08.012
- Goka, E. A., Vallely, P. J., Mutton, K. J., & Klapper, P. E. (2014). Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatric respiratory reviews*, *15*(4), 363-370.
- Janahi, I., Abdulkayoum, A., Almeshwesh, F., Alkuwari, M., Al Hammadi, A., & Alameri, M. (2017). Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar. *BMC Infect Dis*, *17*(1), 139. doi:10.1186/s12879-017-2225-z
- Lim, de Klerk, Blyth, Fathima, & Moore. (2016). Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology*, *2016* (May;21(4):), 648-655. . doi:10.1111/resp.12741
- Mansbach, J. M., Piedra, P. A., Teach, S. J., Sullivan, A. F., Forgey, T., Clark, S., . . . Camargo, C. A., Jr. (2012). Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *166*(8), 700-706. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1669
- Marguet, C., Lubrano, M., Gueudin, M., Le Roux, P., Deschildre, A., Forget, C., . . . Freymuth, F. (2009). In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One*, *4*(2), e4596. doi:10.1371/journal.pone.0004596

- Martin, E., Kuypers, J., Wald, A., & Englund, J. (2012). Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*, 6(1), 71-77. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x
- Meissner, H. C. (2016). Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*, 374(1), 62-72. doi:10.1056/NEJMra1413456
- Moe, N., Krokstad, S., Stenseng, I. H., Christensen, A., Skanke, L. H., Risnes, K. R., . . . Dollner, H. (2017). Comparing Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease. *PLoS One*, 12(1), e0170200. doi:10.1371/journal.pone.0170200
- Petrarca, L., Nenna, R., Frassanito, A., Pierangeli, A., Leonardi, S., Scagnolari, C., . . . Midulla, F. (2018). Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol*, 90(4), 631-638. doi:10.1002/jmv.24994
- Richard, N., Komurian-Pradel, F., Javouhey, E., Perret, M., Rajoharison, A., Bagnaud, A., . . . Paranhos-Baccala, G. (2008). The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*, 27(3), 213-217. doi:10.1097/INF.0b013e31815b4935
- Scotta, M. C., Chakr, V. C., de Moura, A., Becker, R. G., de Souza, A. P., Jones, M. H., . . . Mattiello, R. (2016). Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*, 80, 45-56. doi:10.1016/j.jcv.2016.04.019
- Shi, Balsells, Wastnedge, Singleton, Rasmussen, Zar, . . . Nair, H. (2015). Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 5(2), 020416. doi:10.7189/jogh.05.020416
- Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A. F., Madhi, S. A., Gessner, B. D., . . . Nair, H. (2017). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*, 390(10098), 946-958. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
- Skjerven, Megremis, Papadopoulos, Mowinckel, Carlsen, & Carlsen, L. (2016). Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *J Infect Dis*, 213(6), 915-921. doi:10.1093/infdis/jiv513
- Statistisk sentralbyrå. (2016). Allmennlegetjenesten. Retrieved from <https://www.ssb.no/statistikkbanken/SelectVarVal/saveselections.asp>
- Thompson, M. J., Ninis, N., Perera, R., Mayon-White, R., Phillips, C., Bailey, L., . . . Levin, M. (2006). Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet*, 367(9508), 397-403. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4)

Table 1a. Demographic characteristics of the NorEPIS study participants, 2015-2017 (n=2528)

Characteristics	N (%)	P-value†
Age median in months (IQR)	13 (4-25)	
Age, yr		
< 2	1829 (72)	
≥ 2	699 (28)	
Gender		
Male	1451 (57)	
Female	1077 (43)	
Siblings		
0	694 (29)	
≥ 1	1698 (71)	
Breastfeeding*		
Not breastfed	453 (33)	
Breastfed	904 (67)	
Hospital affiliation		
Oslo University Hospital Ullevål	903 (36)	
Akershus University Hospital	474 (19)	
Østfold Hospital	558 (22)	0,003
St. Olavs University Hospital	246 (10)	
Stavanger University Hospital	347 (13)	0,011
Type of hospital care		
Outpatients	934 (37)	
Inpatients	1584 (63)	
PEWS category		
0-2	1307 (57)	
3	373 (16)	
4	276 (12)	
≥ 5	346 (15)	
Missing values	226	
PEWS-categories		
< Category 3	1307 (57)	
≥ Category 3	995 (43)	
Missing values	226	
Exposed to passive smoking	48 (2)	
Exposed to animals at home	642 (27)	
Exposed to farm animals	97 (4)	

*Abbreviations:**IQR; Interquartile range, PEWS; Pediatric early warning scale.***Only children less than one year of age**† P-values stated if significant in bivariate analysis**‡ Missing values stated if >10%*

Table 1b. Clinical characteristics of the NorEPIS study participants, 2015-2017 (n=2528)

Symptoms presented during the last 48 hours or on admission to hospital	N (%)	P-value †
Fever	1956 (80)	
Respiratory symptoms	1016 (89)	
Wheezing/expiratory stridor	693 (29)	
Inspiratory stridor	228 (9)	
Apnea	67 (3)	
Pharyngitis	741 (31)	
Otitis	436 (19)	
Light sensitivity	22 (1)	
Neck stiffness	22 (1)	0,045
Enlarged lymph nodes	277 (12)	
Rash	257 (11)	
Impaired general condition	1251 (61)	
<i>Missing values</i>	482	
Coryza	1786 (77)	
Headache	119 (7)	
Reduced appetite	1754 (75)	
Vomiting	702 (30)	
Febrile seizures	83 (3)	0,034
Cough	1895 (79)	
Serial cough	590 (29)	0,020
<i>Missing values</i>	533	
Cough with posttussive emesis	488 (24)	
<i>Missing values</i>	507	
Dehydration	426 (19)	
<i>Missing values</i>	323	
Treatment during hospital stay		
Antibiotics	413 (17)	
Antivirals	23 (1)	0,008
CPAP/BiPAP/HHHFNC*	244 (10)	

Inhalations	1380 (55)
Oxygen supplementation	637 (26)
Underlying diseases	
Any underlying condition	421 (18)
Chronic lung condition (excluding asthma)	37 (2)
Chronic heart condition	27 (1)
Chronic kidney condition	10 (0.4)
Chronic liver condition	3 (0.1)
Chronic neurological disease/injury	40 (1.6)
Asthma, under treatment‡	134 (5)
Asthma, no treatment§	31 (1)
Other severe chronic condition	134 (5)
Reduced immune response	36 (1.5)

Abbreviations:

* *HHHFNC; Heated humidified High Flow Nasal Canula.*

† *P-values stated if significant from bivariate analysis*

‡ *Asthma, under treatment; asthma requiring continuous or repeated treatment during last 12 months.*

§ *Asthma, no treatment; asthma that does not require drug treatment as of today.*

|| *Missing values stated if >10%*

Table 2. Agents identified in the NorEPIS study participants, 2015-2017 (n=2528)

Number of agents detected		
0 agents	934	
1 agents	1280	
2 agents	281	
3 agents	32	
4 agents	1	
Virus type	Positive (% of number tested)	Number tested
Respiratory syncytial virus	852 (40%)	2127
Human rhinovirus	383 (29%)	1328
Adenovirus	146 (8%)	1824
Enterovirus	46 (8%)	600
Human metapneumovirus	140 (7%)	2127
Influenza A	157 (7%)	2127
Parainfluenza virus 3	80 (4%)	2126
Parainfluenza virus 4	29 (2%)	1830
Parainfluenza virus 2	28 (1.3%)	2126
Mycoplasma	17 (1.8%)	964
Parainfluenza virus 1	20 (0.9%)	2126
Influenza B	41 (1.9%)	2126
B. pertussis*	2 (0.14%)	1425
Chlamydia	1 (0.1%)	964

*Only children less than one year of age.

Table 3. Co-infections detected among the NorEPIS study participants, 2015-2017 (n=281)
(Including all combinations from children with >two infections)

RSV/HRV	101 (36%)
RSV/AdV	54 (19%)
RSV/FLU	27 (10%)
RSV/PIV	26 (9%)
HRV/hMPV	20 (7%)
HRV/AdV	25 (9%)
HRV/PIV	22 (8%)
HRV/FLU	11 (4%)
RSV/EV	13 (6%)
AdV/PIV	11 (4%)
RSV/hMPV	10 (3.5%)
hMPV/FLU	7 (2.5%)
hMPV/PIV	7 (2.5%)
AdV/hMPV	7 (2.5%)
HRV/EV	8 (3%)
AdV/FLU	7 (2.5%)
HRV/PERT*	2 (0.7%)
EV/hMPV	2 (0.7%)
EV/PIV	4 (1.4%)
AdV/EV	3 (1%)
EV/FLU	3 (1%)
FLU/PIV	3 (1%)
RSV/MYCO	1 (0.3%)
RSV/CHLAM	1 (0.3%)
HRV/MYCO	1 (0.3%)
FLU/MYCO	1 (0.3%)

Abbreviations:

FLU; combination of Influenza A & B

PIV; combination of Parainfluenza 1-4

**Only children less than one year of age*

Table 4. Risk factors associated with co-infections in the NorEPIS study, 2015-2017 (n=1252)

Variables	OR (95% CI)	P-value
Gender (Male)	1.00 (-)	
Female	1.07 (0.59-1.94)	0.804
Age group (< 2 y ref)	1.00 (-)	
≥ 2 y	0.45 (0.19-1.05)	0.066
Hospital (Ullevål ref)	1.00 (-)	
Akershus University Hospital	1.12 (0.49-2.54)	0.778
Østfold Hospital	0.31 (0.10-0.97)	0.044
St. Olavs University Hospital	0.63 (0.13-2.84)	0.550
Stavanger University Hospital	0.41 (0.12-1.41)	0.160
Serial cough	1.46 (0.76-2.82)	0.249
Neck stiffness	6.92 (1.20-39.69)	0.030
Febrile seizures	2.74 (0.74-10.17)	0.131
Antivirals	6.02 (1.44-24.09)	0.014

Table 5. Occurrence of co-infections between common respiratory infectious agents, 2015-2017 (common agents for all hospitals)

	RSV (n=2127)		Influenza A (n=2127)		Influenza B (n=2126)		B. pertussis* (n=1425)		Metapneumovirus (n=2127)		Parainfluenza 1 (n=2126)		Parainfluenza 2 (n=2126)		Parainfluenza 3 (n=2126)	
	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive
RSV																
Negative	1275		1140	135	1238	36	830	2	1145	130	1256	18	1250	24	1206	68
Positive		852	830	22	847	5	593	0	842	10	850	2	848	4	840	12
Influenza A																
Negative	1140	830	1970		1929	40	1320	2	1837	133	1949	20	1941	28	1890	79
Positive	135	22		157	156	1	103	0	150	7	157	0	157	0	156	1
Influenza B																
Negative	1238	847	1929	156	2085		1403	2	1945	140	2064	20	2056	28	2004	80
Positive	36	5	40	1		41	19	0	41	0	41	0	41	0	41	0
B. pertussis*																
Negative	830	593	1320	103	1403	19	1423		1341	82	1407	15	1403	19	1365	57
Positive	2	0	2	0	2	0		2	2	0	2	0	2	0	2	0
Metapneumovirus																
Negative	1145	842	1837	150	1945	41	1341	2	1987		1968	18	1960	26	1907	79
Positive	130	10	133	7	140	0	82	0		140	138	2	138	2	139	1
Parainfluenza 1																
Negative	1256	850	1949	157	2064	41	1407	2	1968	138	2106		2078	28	2026	80
Positive	18	2	20	0	20	0	15	0	18	2		20	20	0	20	0
Parainfluenza 2																
Negative	1250	848	1941	157	2056	41	1403	2	1960	138	2078	20	2098		2018	80
Positive	24	4	28	0	28	0	19	0	26	2	28	0		28	28	0
Parainfluenza 3																
Negative	1206	840	1890	156	2004	41	1365	2	1907	139	2026	20	2018	28	2046	
Positive	68	12	79	1	80	0	57	0	79	1	80	0	80	0		80

*Only children less than one year of age.

Luftveisinfeksjoner hos barn og unge i Norge

Informasjonsskriv foresatt til barn under 16 år

Beholdes av foresatt



Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjekt

Dette prosjektet krever samtykke fra begge foreldre ved delt foreldreansvar

Hva innebærer deltakelse i prosjektet?

1. Prosjektdeltakere vil bli undersøkt og behandlet på sykehus som vanlig.
2. Det vil bli tatt en slimprøve fra nesen som er en vanlig rutineundersøkelse.
3. Vi vil stille noen få spørsmål om barnet og barnets familie. Ytterligere opplysninger om barnet hentes fra sykehusjournalen og relevante registre (spesifiseres nedenfor).
4. Noen av dere vil et par uker etter barnets hjemreise fra sykehuset bli kontaktet for å høre om hvordan det har gått. Vi ber derfor om å få deres kontaktinformasjon.

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å la barnet ditt delta i et forskningsprosjekt. Formålet med prosjektet er å kartlegge sykdomsforekomsten av ulike luftveisinfeksjoner hos barn under 18 år som kommer til sykehus. Ved å delta bidrar du og barnet til å forbedre kunnskapen om forebygging av alvorlige luftveisinfeksjoner hos barn.

Luftveisinfeksjoner hos barn er en viktig årsak til sykehusinnleggelse. Dette prosjektet skal i første omgang kartlegge forekomsten av influensa- og RS-virus (respiratorisk syncytialvirus). I tillegg skal vi se på hvor mange av barna som er vaksinert mot influensa og på kostnader som disse sykdommene utgjør for helsevesenet og samfunnet. Det kan også bli aktuelt å se på forekomst av andre smittestoffer som gir luftveisinfeksjon.

Prosjektet er finansiert av Norges forskningsråd og Folkehelseinstituttet for perioden oktober 2015 til desember 2018. Prosjektet er et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og Akershus universitetssykehus, Oslo universitetssykehus Ullevål, Stavanger universitetssjukehus, St. Olavs hospital, Sykehuset Østfold, Universitetet i Oslo og EpiConcept i Frankrike. Prosjektleder er overlege Elmira Flem ved Folkehelseinstituttet. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

Mulige fordeler og ulemper

I prosjektet tas det ingen prøver utenom vanlig rutineutredning. Enkelte barn kan oppleve noe ubehag i forbindelse med neseprøven som tas. Barnet får ellers behandling på sykehuset på vanlig måte.

Hva skjer med prøvene og informasjonen som samles inn?

Neseprøven blir undersøkt på sykehusets laboratorium som vanlig. En porsjon av prøven vil bli oppbevart som en prosjektprøve, og noen prøver blir videre undersøkt på Folkehelseinstituttet. Prosjektprøver blir destruert når prosjektet avsluttes 31.12. 2030. Alle opplysninger vil bli håndtert og oppbevart etter vanlige retningslinjer for pasientdata.

Det innsamlede datamaterialet vil bli lagret i en adgangsregulert og passordbeskyttet database ved Folkehelseinstituttet. Det vil ikke være mulig å identifisere noen av deltakerne i resultatene av studien når disse publiseres. Personidentifiserende opplysninger skal slettes ved prosjektslutt 31.12.2030.

Informasjonen om barnet og barnets familie vil bli supplert med tilleggsopplysninger fra disse nasjonale registre og databaser: Folkeregisteret, Nasjonalt vaksinasjonsregister, Norsk Pasientregister, Medisinsk fødselsregister, Reseptregisteret, Meldingssystem for smittsomme sykdommer, Kontroll og Utbetaling av HelseRefusjon fra Helseøkonomiforvaltningen og Statistisk Sentralbyrå.

Personvern og Utlevering av opplysninger

Informasjon som registreres om barnet eller barnets familie er opplysninger fra spørreskjemaet og journal, samt prøveresultater fra laboratorieundersøkelse av neseprøven. Enkelte tilleggsopplysninger fra de nasjonale registre/databaser som er nevnt ovenfor vil sammenstilles med disse opplysningene ved å bruke personnummer. Slike tilleggsopplysninger kan for eksempel inkludere informasjon om mottatte vaksiner (hentes fra Nasjonalt vaksinasjonsregister eller fra journal hos fastlege/helsestasjon) eller om barnet fikk medisiner mot influensa (hentes fra Reseptregisteret). All informasjon vil bli behandlet konfidensielt. Folkehelseinstituttet er data-behandlingsansvarlig.

Hvis du sier ja til å delta, gir du også samtykke til at disse opplysningene kan brukes aidentifisert i en europeisk multisenterstudie for å måle sykdomsbyrde og effekt av vaksinasjon hos barn. En slik studie vil da være gjennomført av Folkehelseinstituttet i samarbeid med en rekke europeiske land og et koordinerende organ i Frankrike som heter EpiConcept.

Koden som knytter barnet til dets personidentifiserende opplysninger vil ikke bli utlevert.

Biobank

Dersom barnet blir med i prosjektet, gir du også samtykke til at neseprøven og analyseresultater inngår i en forskningsbiobank ved Folkehelseinstituttet. Prosjektleder ved Folkehelseinstituttet er ansvarshavende for biobanken. Prøver og analyseresultater kan bare brukes etter godkjenning fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Biobanken opphører etter prosjektslutt 31.12.2030.

Frivillig deltakelse, rett til innsyn og mulighet til å trekke seg fra prosjektet

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom barnet blir med i prosjektet, ber vi foreldre om å fylle ut samtykkeskjemaet på siste side. Dersom én av to foreldre med delt foreldreansvar ikke var tilstede da barnet ble inkludert i studien vil den bli kontaktet for å innhente skriftlig samtykke i etterkant. Dersom det ikke er innhentet skriftlig samtykke fra begge foreldre innen 2 måneder etter barnet ble med i studien vil alle opplysninger om barnet og prøven bli slettet.

Du har rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert og til å få rettet opp eventuelle feil. Prosjektdeltakere kan trekke seg fra prosjektet uten begrunnelse. Dette vil ikke få konsekvenser for barnets behandling. Dersom du vil trekke barnet fra prosjektet kan du kreve å få neseprøven destruert og alle innsamlede opplysningene slettet. Muligheten til å få opplysningene slettet gjelder ikke dersom opplysningene allerede er anonymisert, inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du ønsker å trekke barnet fra prosjektet eller har spørsmål, kan du kontakte prosjektleder Elmira Flem ved Folkehelseinstituttet på telefon: 21 07 64 77.

Informasjon om prosjektets utfall

Deltakerne blir informert om prosjektresultater i form av et populærvitenskapelig nyhetsbrev publisert på nettsidene til Folkehelseinstituttet www.fhi.no.

Luftveisinfeksjoner hos barn og unge i Norge

Samtykke foresatt

Sendes Folkehelseinstituttet

PLASS TIL BARKODE

Navn _____

Fødselsdato

Personnr.

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

Samtykke til deltakelse i prosjektet

1. Fylles ut av helsepersonell som har gitt informasjon om prosjektet

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om prosjektet: _____
(Signatur)

2. Fylles ut av barnets foresatte – prosjektet krever skriftlig samtykke fra begge foresatte.

✓ Jeg erklærer at jeg har foreldreansvar for barnet og er villig til å la

_____ delta i prosjektet

(Barnets navn, blokkbokstaver)

Dato for underskrift:

--	--

Dag

--	--

Måned

--	--	--	--

År

Dato for underskrift:

--	--

Dag

--	--

Måned

--	--	--	--

År

(Foresattes navn, blokkbokstaver)

(Foresattes navn, blokkbokstaver)

(Foresattes underskrift)

(Foresattes underskrift)

✓ Hvis vi ønsker å høre om hvordan det gikk med ditt barn etter utskrivelse, kan barnets foresatte kontaktes per telefon?

Ja. Hvis ja, kan du vennligst notere telefonnummer vi kan ringe? Tlf: _____

Nei

✓ Har barnet foresatte som ikke har hatt mulighet til å signere samtykkeskjema mens barnet var på sykehuset?

Nei, begge foresatte har signert

Nei, barnet har kun én foresatt

Ja, kun én av barnets foresatte har signert

Hvis ja: vi ønsker å innhente samtykke fra begge foresatte. Vennligst oppgi telefonnummer og/eller epostadresse til barnets andre foresatte her:

Telefonnummer: _____ Epostadresse: _____

Alternativt kan samtykke fra andre foresatte sendes per epost til n-epis@fhi.no

Skriv fullt navn og «jeg har lest og forstått informasjonsskrivet og samtykker til at «navn på barnet» kan delta i studien «luftveisinfeksjoner hos barn og unge i Norge».

Luftveisinfeksjoner hos barn og unge i Norge



Skjemaet skal leses av en maskin.

Derfor er det viktig å bruke blå eller sort kulepenn og skrive tydelig:

- I de små avkrysningsboksene setter du et kryss inni boksen for det svaret som du mener passer best, slik:
- Hvis du mener at du har satt kryss i feil boks, kan du rette det ved å fylle boksen helt, slik:
- Tallboksene har ofte to eller flere ruter. Når du skriver et ett-sifret tall, bruker du den høyre ruten. *Eksempel:*

	5
--	---

SPØRRESKJEMA FOR FORESATTE - BARN UNDER 16 ÅR

<p style="text-align: center;">+</p> <p>Barnets fornavn: _____</p> <p>Barnets etternavn: _____</p> <p>Fødselsdato Personnr.</p> <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>												<p style="text-align: center;">+</p> <p>1. Dato for utfylling:</p> <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> <p style="text-align: center; margin-left: 20px;">Dag</p> <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> <p style="text-align: center; margin-left: 20px;">Måned</p> <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> <p style="text-align: center; margin-left: 20px;">År</p>																																					
<p>2. Hvem har vært med å fylle ut dette skjemaet?</p>	<p><input type="checkbox"/> Barnets mor <input type="checkbox"/> Barnets far</p> <p>Andre, beskriv: _____</p>																																																
<p>3. Hvilken kommune bor barnet i?</p>	<p>_____</p>																																																
<p>4. Hvor mange barn <18 år bor i samme husstand som barnet minst halvparten av tiden? (ikke tell med barnet)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 eller flere</p> <p style="text-align: center;">+</p>																																																
<p>5. Hvor oppholder barnet seg på dagtid i hverdager (mandag – fredag) nå for tiden? Kryss av alle aktuelle svar og angi antall dager per uke</p>																																																	
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 40%;">1 Vanlig barnehage</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> Nei</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> Ja,</td> <td style="width: 15%;"><table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></td> <td style="width: 10%;">dager/uke</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> Vet ikke</td> </tr> <tr> <td>2 Friluftsbarnhage</td> <td><input type="checkbox"/> Nei</td> <td><input type="checkbox"/> Ja,</td> <td><table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></td> <td>dager/uke</td> <td><input type="checkbox"/> Vet ikke</td> </tr> <tr> <td>3 Dagmamma/praktikant.....</td> <td><input type="checkbox"/> Nei</td> <td><input type="checkbox"/> Ja,</td> <td><table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></td> <td>dager/uke</td> <td><input type="checkbox"/> Vet ikke</td> </tr> <tr> <td>4 Skole/AKS/SFO</td> <td><input type="checkbox"/> Nei</td> <td><input type="checkbox"/> Ja,</td> <td><table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></td> <td>dager/uke</td> <td><input type="checkbox"/> Vet ikke</td> </tr> <tr> <td>5 Hjemme med mor/far/annen familie.....</td> <td><input type="checkbox"/> Nei</td> <td><input type="checkbox"/> Ja,</td> <td><table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></td> <td>dager/uke</td> <td><input type="checkbox"/> Vet ikke</td> </tr> <tr> <td>6 Annet (beskriv): _____</td> <td><input type="checkbox"/> Nei</td> <td><input type="checkbox"/> Ja,</td> <td><table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></td> <td>dager/uke</td> <td><input type="checkbox"/> Vet ikke</td> </tr> </table>	1 Vanlig barnehage	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke	2 Friluftsbarnhage	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke	3 Dagmamma/praktikant.....	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke	4 Skole/AKS/SFO	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke	5 Hjemme med mor/far/annen familie.....	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke	6 Annet (beskriv): _____	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke	<p><input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Hvis ja, hva slags dyr? (Sett eventuelt flere kryss)</p> <p><input type="checkbox"/> Hund <input type="checkbox"/> Katt <input type="checkbox"/> Fugl</p> <p><input type="checkbox"/> Andre pelsdyr (marsvin, kanin, mus, o.l.)</p> <p><input type="checkbox"/> Annet dyr, beskriv: _____</p>
1 Vanlig barnehage	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke																																										
2 Friluftsbarnhage	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke																																										
3 Dagmamma/praktikant.....	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke																																										
4 Skole/AKS/SFO	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke																																										
5 Hjemme med mor/far/annen familie.....	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke																																										
6 Annet (beskriv): _____	<input type="checkbox"/> Nei	<input type="checkbox"/> Ja,	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>			dager/uke	<input type="checkbox"/> Vet ikke																																										
<p>7. Er barnet i kontakt med gårdsdyr minst en gang i løpet av en uke?</p> <p style="text-align: center;">+</p>	<p><input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Hvis ja, hvilke?</p> <p><input type="checkbox"/> Hest <input type="checkbox"/> Gris <input type="checkbox"/> Sau/geit</p> <p><input type="checkbox"/> Storfe <input type="checkbox"/> Høner/fjærkre <input type="checkbox"/> Annet, beskriv: _____</p>																																																
<p>8. Oppholder barnet seg i rom hvor noen røyker?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja, av og til</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, daglig <input type="checkbox"/> Vet ikke</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, flere ganger i uken</p>																																																

OBS! BLA OM TIL NESTE SIDE

Vaksinasjon mot influensa

9. Er barnet vaksinert mot influensa siste 12 måneder? (influensavaksine inngår ikke i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge)

Nei Ja Vet ikke

Hvis nei, gå til spørsmål 13

10. Hvis vaksinert, hvilket legekantor/helsestasjon ble barnet vaksinert på?

+

11. Hvis vaksinert, omtrentlig dato for vaksinasjon:

Dag

Måned

År

+

12. Hvis vaksinert, oppgi kontaktinformasjon for legekantor/helsestasjon barnet ble vaksinert på (om du har den):

SPØRSMÅL 13-20 GJELDER KUN BARN UNDER 12 MÅNEDER

13. Barnets ammestatus per i dag:

Ikke ammet: får ikke morsmelk

Delvis ammet: får morsmelkerstatning og / eller fast føde i tillegg til morsmelken

Fullammet: får kun morsmelk og evt. vann / saft/juice/kosttilskudd

- Ikke ammet
 Delvis ammet
 Fullammet
 Vet ikke

14. Har barnet noen gang blitt ammet?

Nei

Ja. Hvis ja: Angi antall måneder fullammet:

Måneder

+

Angi antall måneder delvis ammet:

Måneder

Vet ikke

15. Mors fornavn: _____

Mors etternavn: _____

16. Mors fødsels og personnummer (11 siffer):

Fødselsdato

Personnr.

17. Er barnets mor vaksinert mot influensa siste 12 måneder?

Nei Ja Vet ikke

18. Hvis mor er vaksinert, hvilket legekantor/helsestasjon ble mor vaksinert?

19. Hvis mor er vaksinert, oppgi omtrentlig dato for vaksinasjon

Dag

Måned

År

+

20. Hvis mor er vaksinert, oppgi kontaktinformasjon for legekantor/helsestasjon mor ble vaksinert (hvis du har den):

Tusen takk for at du fylte ut dette skjemaet.
Vennligst lever det utfylte skjema til personalet på avdelingen.



+

Luftveisinfeksjoner hos barn og unge i Norge

Skjemaet skal leses av en maskin.

Derfor er det viktig å bruke blå eller sort kulepenn og skrive tydelig:

- I de små avkrysningsboksene setter du et kryss inni boksen for det svaret som du mener passer best, slik:
- Hvis du mener at du har satt kryss i feil boks, kan du rette det ved å fylle boksen helt, slik:
- Tallboksene har ofte to eller flere ruter. Når du skriver et ett-sifret tall, bruker du den høyre ruten. Eksempel:

+



SPØRRESKJEMA

+

Fornavn: _____

Etternavn: _____

Fødselsdato

Personnr.

Gutt

Jente

Sykehus:

SØ

STOLAV

SUS

OUS

AHUS

Tidspunkt pasienten oppsøkte sykehus:

Dag

Måned

År

Kl:

Time

Min.

SYKEHISTORIE - FYLLES UT AV LEGE VED INNKOMST

1. Oppgi dato for utfylling av del 1 av skjemaet:

Dag

Måned

År

2. Når fikk barnet første symptomer?

I løpet av siste 48 timer I løpet av de siste 10 dager

For mer enn 10 dager siden Vet ikke

Hvis mulig, oppgi dato for symptomstart:

Dag

Måned

År

+

3. Har barnet hatt feber i sykdomsforløpet?
(NB! Barn med feber som startet for mer enn 10 dager siden skal ikke være med i studien)

Nei

Ja, med oppstart de siste 10 dager

Vet ikke

4. Hadde barnet noen av følgende funn/symptomer under klinisk undersøkelse ved innkomst på sykehuset eller siste 48 timer?

Luftveissymptomer

Nei Ja Vet ikke

- | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Tungpustet..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hvesende respirasjon/Ekspiratorisk stridor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Inspiratorisk stridor..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Apné..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Faryngitt..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Tegn på otitt..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Tett nese/snue..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Tegn på bihulebetennelse..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Konjunktivitt..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Kiking..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Klinisk mistanke om kikhoste?..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Hoste..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Hvis barnet har/har hatt hoste:

13. Hosteanfall i serier (paroksysisk hoste)...

14. Hosteanfall etterfulgt av brekninger/
oppkast

+

29. Andre funn, beskriv

Andre symptomer

+

Nei Ja Vet ikke

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 15. Nedsatt allmenntilstand..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Sepsisliknende tilstand..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Feber..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Feberkramper..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Nedsatt matlyst..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Oppkast..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Myalgi/muskelsmerter..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Leddsmerter..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Hodepine..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Lysskyhet..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Nakkestivhet..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Forstørrede lymfeknuter..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Utslett..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

28. Tegn på dehydrering

Nei Mild Moderat Alvorlig Vet ikke

000000

RESTEN AV SKJEMAET KAN FYLLES UT AV SYKEPLEIER (basert på pasientjournalen)

+

Undersøkelse ved innkomst på sykehuset

Spørsmål 5-13 skal brukes for å beregne PEVS

5. Pulsfrekvens: <input type="checkbox"/> + <input type="text" value=""/> /min. <input type="checkbox"/> Vet ikke	6. Respirasjonsfrekvens: <input type="text" value=""/> /min. <input type="checkbox"/> Vet ikke	7. Kapillær fylningstid (over sternum): <input type="text" value=""/> sek. <input type="checkbox"/> Vet ikke
8. Oksygenmetning: <input type="text" value=""/> % (i romluft) <input type="checkbox"/> Vet ikke	9. Behov for inhalasjon hvert 15 min. eller oftere og sek. eller behov for kontinuerlig ventilasjonsstøtte (definert som HHHFNC, CPAP/BiPAP, intubering/respirator)? <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Vet ikke	
10. Respiratorisk anstrengelse: <input type="checkbox"/> Ingen anstrengelse <input type="checkbox"/> Inndragninger <input type="checkbox"/> Jugulære inndragninger <input type="checkbox"/> Stønning <input type="checkbox"/> Vet ikke	11. Oksygenbehov: <input type="checkbox"/> Ikke behov <input type="checkbox"/> Behov for ekstra O2 <input type="checkbox"/> Behov for ≥ 5 l/min O2 (maske) eller 40% O2 <input type="checkbox"/> Behov for ≥ 8 l/min O2 (maske) eller 50% O2 <input type="checkbox"/> Vet ikke	
12. Farge: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Blek <input type="checkbox"/> Grå/Cyanotisk <input type="checkbox"/> Grå/cyanotisk og marmorert <input type="checkbox"/> Vet ikke	13. Adferd: <input type="checkbox"/> Våken med normal kontakt / interesse for omgivelsene <input type="checkbox"/> Slapp/somnolent/reaksjon ved tiltale/berøring <input type="checkbox"/> Reaksjon kun ved smertestimuli <input type="checkbox"/> Ingen reaksjon selv ved smertestimuli <input type="checkbox"/> Vet ikke	
14. Høyde: <input type="text" value=""/> cm <input type="checkbox"/> Vet ikke	15. Vekt: <input type="text" value=""/> kg	
16. Temperatur: <input type="text" value=""/> °C Målested: <input type="checkbox"/> Rektalt <input type="checkbox"/> Aksillært <input type="checkbox"/> Øret <input type="checkbox"/> Pannemål <input type="checkbox"/> Vet ikke		

+

+

000000

Underliggende sykdommer

17. Har barnet noen av følgende underliggende sykdommer (basert på anamnese)?

+	Nei	Ja	Utredes	Vet ikke
1. Diabetes Mellitus, type 1 eller 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Kronisk lungesykdom (<u>ekskludert astma</u>).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Astma som krever kontinuerlig eller gjentatt behandling i løpet av siste 12 måneder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Astma som ikke krever medikamentell behandling per i dag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kronisk hjerte-/karsykdom (alvorlig hjertesvikt, lavt minuttvolum eller pulmonal hypertensjon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kronisk leversykdom/leversvikt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Kronisk nyresykdom/nyresvikt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Kronisk neurologisk sykdom eller skade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Kreft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Organtransplantasjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Nedsatt immunforsvar (primær immunsvikt, autoimmun sykdom, kromosomfeil).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Immunsupprimerende behandling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Svært alvorlig fedme (KMI over 40)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Stoffskiftesykdommer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Atopi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Medfødte misdannelser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Annen alvorlig eller kronisk sykdom (beskriv): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DEL 2: Fylles ut ved utskrivelse (basert på pasientjournalen)

18. Dato for utfylling av Del 2:

Dag	Måned	År

19. Utskrivelsesdato og klokkeslett:

			Kl:		
Dag	Måned	År		Time	Min.

20. Oppholdstype:

Poliklinisk pasient Innleggelse (>5 timer)

21. Utfall av sykehusoppholdet:

Reist hjem
 Overflyttet til annen avdeling på samme sykehus
 Overflyttet til annet sykehus
 Død +

22. Hvis død: Død på sykehuset?

Nei Ja +

23. Dato for dødsfall:

Dag	Måned	År

24. Underliggende/hoveddødsårsak (ICD-10 kode):

--	--	--	--	--

000000

Behandling under sykehusoppholdet

25. Fikk barnet noen av følgende behandling under dette sykehusoppholdet? +

+	Nei	Ja	Vet ikke
1. Oksygentilskudd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Inhalasjoner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. CPAP/BiPAP/ Heated Humidified High Flow Nasal Canula (HHHFNC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Væskebehandling med sonde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. I.V. væske	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Respiratorbehandling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ECMO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Antibiotika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Antivirale midler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hvis barnet har fått antivirale midler: +

26. Hvilke antivirale midler har barnet fått?

Oseltamivir / Tamiflu

Andre, beskriv: _____

Zanamivir / Relenza

27. Oppstartdato for antivirale midler:

Dag

Måned

År

Vet ikke

+

28. Sluttdato for antivirale midler:

Dag

Måned

År

Vet ikke

Ikke avsluttet ved utskrivelse

Prøvetaking

29. Ble noen av følgende luftveisprøver tatt under sykehusoppholdet?

1. Nasofarynkspensel:

Nei Ja

Prøvetakingsdato:

Dag

Måned

År

Vet ikke

2. Nasofarynkspirat:

Nei Ja

Prøvetakingsdato:

Dag

Måned

År

Vet ikke

3. Andre typer luftveisprøver: Nei Ja

Beskriv: _____

Vet ikke

Prøvetakingsdato:

Dag

Måned

År

+

Prøvesvar

30. Laboratoriefunn for influensa:

Negativ

Positiv

Svar foreligger ikke

31. Laboratoriefunn for RS-virus:

Negativ

Positiv

Svar foreligger ikke

32. Laboratoriefunn for kikhoste: +

Negativ

Positiv

Svar foreligger ikke

000000



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway