

# Mononukleose - Return to play.



Af Pia Hjortborg Timm og Maria Schwartz Vittrup  
Vejleder Hanne Nørgaard Heje  
Silkeborg februar 2017  
Holdnr. 32

## **Indholdsfortegnelse**

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| Introduktion/baggrund..... | side 3  |
| Metode.....                | side 4  |
| Resultater.....            | side 5  |
| Diskussion.....            | side 7  |
| Konklusion.....            | side 9  |
| Perspektivering.....       | side 9  |
| Bilag.....                 | side 11 |
| Referenceliste.....        | side 16 |

## Introduktion/baggrund

1,5-2 % af alle henvendelser i almen praksis vedrører ondt i halsen<sup>i</sup> Mononukleose er en infektion forårsaget af Epstein-Barr-virus (EBV) og er en selv-limiterende sygdom. Sygdommen rammer oftest de 15-25-årige. Omkring 90 % af den danske voksne befolkning har antistoffer mod dette virus, men kun 25% af de smittede får klinisk sygdom.<sup>ii</sup> I barndommen er infektionen oftest subklinisk. Incidensen er estimeret til 6-8 tilfælde per 1.000 per år.<sup>iii</sup>

I november 2016 skrev man i bladet Sundhed.dk at mononukleose er den sygdom, som flest søger efter i den elektroniske patienthåndbog.<sup>iv</sup> Dette kan tyde på, at det er et emne mange er optagede af, og det er måske et udtryk for at folk gerne vil have nogle konkrete råd og vejledninger.

EBV tilhører herpesvirusfamilien og kaldes også Human herpesvirus 4 (HHV-4). EBV overføres via dråber fra sputum. Da der ikke er tale om en sygdom med snue, kræves der noget tættere kontakt- deraf navnet "kysesyge". Der er en lang inkubationstid på 30-50 dage. Virus rammer B- memory lymfocytter og inducerer en lymfocytproliferation. Dette afspejler sig i blodbilledet, hvor man ser op mod 50 % lymfocytose og 10 % atypiske lymfocytter.

Hoagland beskrev i 1975 den klassiske triade med feber, pharyngitis og lymfadenopati, særligt cervikalt.<sup>v</sup>

Ud fra Lægehåndbogen er de diagnostiske kriterier: relevant eksponering, typisk sygdomshistorie og kliniske fund (jvf. triade). Fundene er en ofte medtaget almen tilstand, lymfadenopati, hævede tonsiller og ødem og belægning af tonsillerne. Petekkier i overgangen mellem den bløde og hårde gane ses hos 1/3 del.

Diagnosen bekræftes ved serologi. Man kan enten udføre hurtigtesten (f.eks. Monospot) som påviser heterophile antistoffer. Man skal dog være opmærksom på, at der i de 2 første uger er en høj falsk-negativ rate. Derfor tilrådes det at gentage testen, hvis det fortsat er klinisk indiceret.<sup>vi</sup> Desuden er der en lille gruppe på op mod 10-15 %, som aldrig vil udvikle en positiv Monospot test. Der er beskrevet falsk-positive resultater ved lymfom, hepatitis, HIV og autoimmun sygdom, om end meget sjældne.<sup>vii</sup>

En mere specifik diagnose fås ved måling af specifikke antistoffer mod kapselantigen, VCA, eller senere kerneantigen, EBNA. Ved primærinfektion udvikles først VCA IgM-antistoffer og derefter VCA IgG-antistoffer. Først 2-6 måneder efter primær EBV-infektion udvikles EBNA-antistoffer, samtidig forsvinder VCA-IgM-antistofferne. VCA-IgG- og EBNA-IgG-antistoffer forbliver påviselige i serum i resten af patientens liv.

Virus er i en slags hviletilstand og giver i den tilstand stort set aldrig anledning til en ny infektion hos den samme person. Se bilag 1.<sup>viii</sup>

En sjælden men frygtet komplikation til mononukleose er miltruptur. Dette ses hos 0,1-0,5 % af patienterne.<sup>ix</sup> Rupturen kan være forårsaget af traume men nogle studier viste at ca. halvdelen var atraumatiske.<sup>x</sup>

Lymfocytinfiltrationen af milten forårsager en forstørrelse, som forskyder den ud under ribbenskurvaturen, så den ikke længere er beskyttet. Infiltrationen ændrer også miltarkitekturen, så den menes at blive mere skrøbelig da kapslen strækkes og trabeklerne svækkes.

Undersøgelser har vist at palpation af milten er en usikker metode til at vurdere splenomegali. Waninger henviser i hans artikel fra 2005 til et særligt et studie fra 1986 af Dommerby H et al., som sammenholdt klinisk palpation med ultralydsscanning (UL). Splenomegali blev påvist kun i 17 % ved palpation mens UL påviste 100%.<sup>xi</sup>

Lægehåndbogen er en ofte benyttet vejledning som anbefaler:

- Undgå voldsom, fysisk aktivitet - specielt kontaktsport, så længe der er splenomegali.
- De fleste idrætsudøvere kan genoptage et ikke-kontakt træningsprogram, så snart de er afebrile.
- Der findes ikke bevis for, at risikoen for miltruptur er øget blandt dem, som træner under og efter den symptomatiske fase.

Det er paradoksalt at Lægehåndbogens råd er afhængig af om der er splenomegali eller ej, når studier viser at klinisk palpation er upålidelig. Desuden mangler der information om varigheden af restriktionerne. I litteraturen anbefales alt fra 2 uger til 6 måneders pause fra aktivitet.<sup>xii</sup>

Således er der for nuværende ikke konsensus omkring hvornår patienten kan genoptage fysisk aktivitet.

I almen praksis kan man ikke komme uden om spørgsmålet: hvornår kan jeg være aktiv igen? Dette er et logisk spørgsmål da sygdommen netop rammer unge og dermed også ofte fysisk aktive mennesker. Ønsket om et klart svar kommer fra både de unge og deres forældre.

En anden gruppe er eliteudøvere, som ønsker at komme i gang så hurtigt som muligt, og hvor det kan have en karrieremæssig betydning hvis, hun/han holdes ude fra sporten for længe.

I vores opgave gennemgår vi den nyeste litteratur omkring mononukleose og de overvejelser man som læge skal igennem for at kunne træffe en beslutning om tilbagevenden til sport, i litteraturen kaldet *Return to Play (RTP)*.

Vores forskningsspørgsmål lyder: hvilken evidens er der for at anbefale et bestemt tidsinterval fra klinisk mononukleose til tilbagevenden til sport/aktivitet?

## Metode

Vi vil gennem en gennemgang af den eksisterende litteratur på området forsøge at besvare vores forskningsspørgsmål.

Vi søgte i Pubmed og Lægehåndbogen og kontaktede undervejs en forskningsbibliotekar. I databasen Pubmed anvendte vi forskellige Meshwords og søgte efter reviews og clinical trials. "Infectious mononucleosis" (IM) eller "Herpesvirus 4, Human" var de gennemgående søgeord kombineret med forskellige andre søgeord, se tabel 1. Eksklusionskriterierne var: emner der ikke berørte vores forskningsspørgsmål, ikke engelsk- eller dansksprogede artikler og publikationsår før 1. januar 2000. Desuden fravalgtes kasuistikker og case-reports. Nogle få artikler var ikke tilgængelige. Vi gennemlæste abstracts på de fremsøgte artikler og ekskluderede artikler, der ikke omhandlede vores forskningsspørgsmål. En enkelt artikel af Hosey RG et al. fremkom ikke af vores søgninger, men da den blev refereret til mange gange har vi valgt at inkludere den.

## Resultater

Tabel 1 skematiserer vores søgeproces og resultatet af denne proces er 24 artikler. Ud af disse udvalgte vi 9 artikler (6 reviews, 1 review af case reports og 2 prospektive, kliniske studier) som vi mener dækker vores forskningsspørgsmål og som indeholder primærarbejder.

Tabel 1

| Dato                  | Database      | Søgeord   | Hits | Fravalgte artikler  | I alt     |
|-----------------------|---------------|---|------|---|-----------|
| 14/11-16<br>Søgning A | Pubmed        | "Exercise" OR "Return to sport" OR "Motor Activity"                           | 44   | 16 pga alderskriteriet og 22 pga irrelevans.  | 6         |
| 15/11-16<br>Søgning B | Pubmed        | "Health planning guidelines" OR "Guidelines as topic" OR "Practice guideline" | 20   | 6 pga sprog, 10 pga irrelevans og 1 pga alderskriteriet.  | 3         |
| 22/11-16<br>Søgning C | Pubmed        | "Return to play"  | 13   | 2 irrelevante, 6 gengangere, 1 pga sprog og 1 kasuistik.  | 3         |
| 22/11-16<br>Søgning D | Pubmed        | "Splenic rupture"   | 264  | 179 pga alder, 20 pga sprog, 46 irrelevante, 1 kunne ikke fremskaffes, 2 kasuistik og 5 gengangere, | 11        |
| 7/12-16<br>Søgning E  | Pubmed        | "Beer" OR "Alcoholic beverages"   | 11   | 7 pga alder og 4 var irrelevante  | 0         |
| 7/12-16<br>Søgning F  | Pubmed        | "Alcohols" OR "Ethanol" OR "Alcohol abstinence"                               | 139  | 18 pga sprog, 86 pga alder og 35 irrelevante  | 0         |
| 7/12-16<br>Søgning G  | Lægehåndbogen | Mononukleose  | 4    | 3 irrelevante   | 1         |
| <b>I alt</b>          |               |   |      |   | <b>24</b> |

Eksempel på søgning A:

Vi søgte i Pubmed hvor vi brugte følgende Meshword: "Infectious mononucleosis" OR "Herpesvirus 4, Human" AND "Exercise" OR "Return to sport" OR "Motor Activity". Der fremkom 44 artikler. Vi frasorterede 16 da disse var før år 2000. Ved gennemlæsning af

abstracts fandt vi at 22 artikler ikke havde relevans for vores forskningsspørgsmål. Tilbage var 6 egnede artikler.

Herunder er et kort resume af hver af de 9 artikler. Se bilag 2 for beskrivelse af hovedpointerne.

**R. J. Spephard**, "*Exercise and the Athlete With Infectious Mononucleosis.*"

Artiklen er publiceret i tidsskriftet Clinical Journal of Sport Medicine som er et internationalt refereret tidsskrift. Udgivet til klinikere med primær fokus på sportmedicin. Dette er det nyeste review af de 9 artikler. Det ønsker at undersøge evidensen for håndtering af det aktive individ med IM. Det omhandler både diagnosticering af IM, sammenhængen med kronisk træthedssyndrom, metoderne til at påvise splenomegali og RTP.

**O'Connor TE. , Skinner LJ, Kiely P, Fenton JE** , "*Return to contact sports following infectious mononucleosis: The role of serial ultrasonography*"

Publiceret i ENT-Ear, Nose & Throat Journal. Det er et prospektivt studie over 36 måneder hvor man følger IM patienter med UL. De blev alle scannet 1 måned efter diagnosticering på hospital og de der havde splenomegali blev scannet igen efter yderligere en 1 måned. De ønsker at vide hvornår milten genvinder normal størrelse.

**RG Hosey**, "*Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis*".

Det er et prospektivt kohorte-studie publiceret i British Journal of Sports Medicine, som er et internationalt peer-reviewed tidsskrift i sportmedicin. Der foretages baseline UL af milten på en stor kohorte. Over en 5 årsperiode udviklede nogle af deltagerne IM og disse blev fulgt med serielle ULmålinger samt kliniske undersøgelser indtil symptomophør og normalisering af miltstørrelse.

**Putukian M, O'Connor GF, Stricker PR, McGrew C, Hosey RG, Gordon SM, Kinderknecht J, Kriss VM, Landry GL**, "*Mononucleosis and Athletic Participation: An Evidence-Based Subject Review*".

Artiklen er publiceret i tidsskriftet Clinical Journal of Sport Medicine. Review omhandlende RTP-guidelines med baggrundsstof vedrørende diagnostik, kliniske fund og symptomer. Den opstiller guidelines ud fra hvilken type aktivitet atleten dyrker og anvender Strength- of- Recommendations (SOR) graderinger. De diskuterer splenomegalidiagnostik og opstiller fremtidige forskningsemner.

**PG Auwaerter**, "*Infectious mononucleosis : return to play*".

Artiklen er publiceret i tidsskriftet Clinical Journal of Sport Medicine som er et internationalt refereret tidsskrift. Udgivet til klinikere med primær fokus på sportsmedicin. Reviewet beskriver diagnostik, serologi og forskellige, kliniske manifestationer af IM. De laver en klinisk algoritme og flowchart for atleter der ønsker at vende tilbage til kontaktsport eller non-kontaktsport.

**MH Ebell**, "*Ebstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis*".

Publiceret i American Family Physician som er et peer-reviewed evidens baseret tidsskrift som henvender sig til alment praktiserende læger og andet sundhedspersonale. Review som laver en gennemgang af IM uden specifik fokus på RTP. Men særligt om diagnostik, differentialdiagnostik og behandling. Anbefalingerne er graderet ud fra SOR.

**A Bartlett**, "*Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports*".

Publiceret i International Journal of the Care of the Injured. Artiklen gennemgår 85 publicerede "case reports" mhp. at finde risikofaktorer for at kunne forudsige hvem der er i risiko for en miltraktur.

**K N Waninger**, "*Determination of Safe Return to Play Recovering from Infectious Mononucleosis*".

Publiceret i i tidsskriftet Clinical Journal of Sport Medicine. Artiklen er et litteratur review der hovedsageligt fokuserer på RTP efter IM samt om de forskellige modaliteter til at vurdere miltstørrelse.

**JA Becker**, "*Return to Play After Infectious Mononucleosis*".

Publiceret i Sports Health, et peer-reviewd tidsskrift. Studiet er et klinisk review. Han ønsker at komme med guidelines for RTP ud fra om atleten er i sæson eller ej, og om det drejer sig om kontakt- eller non-kontaktsport. Han fremstiller et flowchart med forslag til RTP og angiver eksakte tidsintervaller i antal dage.

## Diskussion

I udvælgelsen af artikler fandt vi primært reviewartikler. Det stod hurtigt klart, at der ikke var mange randomiserede kontrollerede trials (RCT) indenfor dette område pga. det etiske aspekt. Det er åbenlyst uetisk at udsætte patienter for en potentielt livstruende miltraktur ved at lade dem genoptage sport langt tidligere end vi normalt tillader. Således hviler mange af de nuværende guidelines på retrospektive erfaringer.

Der er få RCT i nyere tid, men i 1986 sammenholdte Dommerby klinisk palpation mod UL af milten hos en lille gruppe. Man fandt kun splenomegali ved palpation i 17 % sammenholdt med 100 % ved UL<sup>xiii</sup>. Desuden have alle IM patienter ved UL en splenomegali på minimum 25 %, og der var normalisering efter 28 dage i alle tilfælde<sup>xiv</sup>. Disse to hovedpointer refererer og diskuterer samtlige af vores reviews. Artiklen blev pga. vores eksklusionskriterier, herunder publikationsår, fravalgt, men skal kort nævnes her, da den er med til at belyse vores forskningsspørgsmål, og da den hele tiden trækkes frem i litteraturen som grundviden.

Udover 6 nyere reviews fandt vi to prospektive studier. Et nyere studie fra 2008 af O'Connor undersøgte en lille gruppe på 19 patienter med IM med UL. Han fandt i modsætning til Dommerby at der 1 måned efter diagnosetidspunktet var splenomegali hos 16 %. Ultralyd efter to måneder viste først her normal miltstørrelse hos de sidste cases. Således er der stor diskrepans mellem de to primære studier, der har undersøgt splenomegalien forløb under IM. I et nyt review fra 2015 undersøgte Bartlett 85 kasuistikker med miltraktur hos IM patienter. Han fandt at alle tilfælde af miltraktur skete indenfor 8 uger efter symptomdebut. Sammenholdt med data fra O'Connor anbefaler han derfor pause med sport, tunge løft og kraftig aktivitet i 8 uger.

Det nyeste review vi fandt var fra 2016 af Shephard. Han anbefaler atleter 4 ugers pause fra aktivitet og herefter en trinvis tilbagevenden til sport. Vi undrer os over, at de to nyeste

reviews på området anbefaler hhv. 8 ugers fuld pause fra aktivitet og 4 ugers pause. En mulig forklaring på at Shephard konkluderer anderledes end Bartlett kan være at han ikke tillægger O'Connorstudiet megen vægt.

Han referer kun til O'Connors studiet en enkelt gang og som omhandler, at man kan følge patienten med seriel UL, men at brugen ikke altid praktiseres og at tolkning er vanskelig grundet forskellige kropsbygninger. Desuden synes vi ikke han forholder sig til det faktum at O'Connor finder splenomegali udover 4 uger.

Shephards råd angår atleter hvorimod Bartlett ikke differentierer mellem atleter og almindelige motionister. Man må forudsætte at atleter er i større risiko for et miltraume end en ikke-atlet og derfor er det særligt bemærkelsesværdigt at Shephard er mindre restriktiv end Bartlett. En anden forklaring på deres uens konklusioner kunne være deres forskellige definitioner af en atlet, hvilket de ikke præciserer nærmere. Det kunne have været vigtigere at se på hvilken type sport der er tale om frem for om det er en atlet eller ej. F.eks. vil risikoen for miltraktur formentlig være større hos en motionist der dyrker kickboksning end en professionel maratonløber.

Vi synes, at O'Connor studiet er vigtigt at have in mente, da miltraktur er en potentiel livsfarlig situation og derfor bør man ikke negligere det. Studiepopulationen er godt nok lille men det var Dommerby-populationen også. Desuden må de få kliniske studier der foreligger medtages eller i det mindste vurderes og det synes vi mangler i Shephards analyse.

Det andet prospektive studie af Hosey fulgte en rask kohorte på 1822 cases hvor 20 udviklede IM. De fandt at 100 % havde splenomegali ved UL sammenholdt med baselinemålinger fra før de udviklede mononukleose. Samtlige 20 have maksimal miltforstørrelse indenfor 3.5 uge. De påviste et forudsigeligt forløb med et tydelig lineært fald på 1% per dag efter man havde nået maksimal miltstørrelse og at der var normalisering af milten efter 4-6 uger i langt de fleste tilfælde. De to prospektive studier viser samme tendens med normalisering af miltstørrelse efter 4-6 uger. Vi synes derfor, ligesom Bartlett, at det taler for en pause på 8 uger.

Hosey studiet er det eneste studie vi har fundet, som direkte har målt på milte før og efter IM, og det giver dermed en god viden omkring miltens udvikling under IM. Regression er forudsigelig men kan kun anvendes i praksis hvis baseline er kendt, så man ved hvornår man er tilbage til udgangspunktet, da der er stor normalvariation i miltstørrelsen. Særligt i høje atleter har man fundet at milten ofte vil være forstørret hvis man bruger standardmål<sup>xv</sup>. Studiet er interessant og har givet mere viden om miltens patologi under IM. Som Hosey selv pointerer er baselinemålinger på raske individer som er i målgruppen for IM ikke praktisk mulig, og det vil være omkostningstungt. Set fra den alment praktiserende læges stol giver ultralyd som screeningsredskab ingen mening.

I flere reviews beskrives det, at de fleste traumatiske miltrukturer sker indenfor dag 2-21 efter symptomdebut, sjældent efter 4 uger og senest efter 7 uger. Samtlige reviews refererer til Asgari et al. fra 1997 og Johnson et al. fra 1981. Vi er ikke bekendte med disse artikler pga. publikationsårene og grundet tidsperspektivet for denne opgave var det ikke muligt at gå nærmere i dybden med disse artikler. Bartletts aktuelle nøglefund stemmer godt overens med ovenstående. Således finder han at 84 % havde miltraktur før 4 uger fra symptomdebut men der var tilfælde helt op til 8 uger.



Bartletts fandt desuden at der kun i 14 % af tilfældene var tale om et forudgående traume, hvilket vi synes peger imod at man også af den grund skal være påpasselig, da man må antage, at hvis en milt kan rumpere spontant vil et traume også kunne øge denne risiko.

Ved opsummering af de 7 reviews anbefales fuld pause fra aktivitet i et spænd fra 2 uger til 8 uger. Becker skriver at man hurtigt kan vende tilbage til meget let aktivitet (f.eks. gang) efter 2 ugers fuld pause og med en trinvis optrapning. Hans begrundelse for denne anbefaling argumenterer han ud fra studier der har vist at tidlig tilbagevenden til sport ikke har nogen skadelig effekt men måske endda har en gavnlige<sup>xvi</sup>. (Refererer til to studier af ældre dato som ikke er os bekendt.)

De andre forfattere, fraset Bartlett, er enige i en relativ hurtig tilbagevenden til aktivitet. Generelt anbefales 3 ugers pause hvorefter man kan genoptage let aktivitet dog skal patienten være asymptomatisk, afebril og velhydreret hvilket alle 7 forfattere er enige i. At vende tilbage til kontaktsport, herunder hård fysisk aktivitet, er der mere uenighed om. Waning og Auwaerter tilråder UL til atleten der dyrker kontaktsport omkring uge 4, mens Putukian og Becker ikke mener, at UL har en fast plads i RTP-beslutningen. Dette pga. det tidligere nævnte forbehold med den store variation i miltstørrelse. Såfremt UL skal bruges anbefales serielle målinger.

Putukian, Ebell og Shephard synes vi er mere uklare mht. deres restriktioner.

Becker siger som den eneste at såfremt der ikke er splenomegali ved klinisk undersøgelse så kan man genoptage fuld aktivitet efter 4 uger, ved kontaktsport i sæson.

Bartlett er i den anden grøft og tilskynder 8 ugers pause fra sport, tunge løft og kraftig aktivitet. Han undlader dog stillingtagen til hvornår man kan genoptage *let* aktivitet.

Forfatterne konkluderer dog fortsat at en klinisk, individuel vurdering er grundstenen i RTPbeslutningen.

Vi mener at vi har lavet en grundig litteratursøgning og har haft meget materiale.

I processen fandt vi referencer til nogle artikler, som kunne have været relevante, men de faldt udenfor vores kriterier pga. publikationsår. Dette kan være en svaghed da vi derfor ikke fik deres fakta fuldt oplyst.

## Konklusion

For at kunne vende tilbage til sport/aktivitet efter IM skal patienten være asymptomatisk, afebril og velhydreret. Langt de fleste af IM patienterne vil være utilpasse de første uger og her vil beslutningen om tilbagevenden til sport være ligefrem. Problemet opstår når håndboldspilleren efter 2 uger føler sig helt klar igen. Kan vi tillade ham/hende at spille kamp igen når vi ved at langt de fleste miltrupturer sker indenfor de første 3 uger?

Så hvad sagde litteraturen om tilbagevenden til sport/aktivitet efter mononukleose?

Ud fra vores review fandt vi ikke konsensus i litteraturen om sikker tilbagevenden til sport og der foreligger ingen RCT studier på området, så evidensgraden begrænset.

Dog, synes vi Bartletts rekkommendationer om 8 ugers pause fra hård fysisk aktivitet/sport er velbegrundet, når man tager de to kliniske studier samt Bartletts eget review i betragtning.

Det vurderes ikke at det vil være en større indgriben i langt de fleste patienters hverdag men det er klart at der kan være modstand hos en elitesportsudøver, hvor det både får

økonomiske og fysiske konsekvenser. Her kan serielle ULmålinger være berettigede, dog med forbehold for ultralydens begrænsninger, som tidligere nævnt.

## **Perspektivering**

I den kliniske hverdag oplever vi at de råd og vejledninger der bliver givet er meget forskellige. Søger man råd på Lægehåndbogen er rådene også vage. Da Lægehåndbogen anbefaler at undgå kontaktsport så længe der er splenomegali, men samtidig siger at palpation er upålidelig og UL ikke giver mening så har vi brug for noget mere konkret. Det er klart at rådgivning skal individualiseres men der er også brug for mere konkrete anvisninger som vi kan læne os op af i hverdagen

I Lægehåndbogens referenceliste fremgår Ebells review fra 2004 (dvs. før O'Connor og Hosey). Det fremgår dog at hjemmesiden er fagligt opdateret i januar 2014. Det undrer derfor over at man ikke har medtaget nyere studier eller reviews. Vi synes således med dette review at vi kan tillade os at uddybe Lægehåndbogens rekommendationer jf. vores konklusion.

For at belyse emnet nærmere, er der dog behov for mere forskning på området. Der er kun *et* studie, så vidt vi ved, der har lavet et case-review af miltrupturer på IM patienter og det ville også være vigtigt med yderligere data omkring miltens patofysiologi under IM, svt. Hoseystudiet. For at kunne give området mere evidens og konsensus er der brug for studier som Bartlett og Hoseys.

## Bilag

### Bilag 1.

| VCA IgM | VCA IgG | EBNA IgG | Klinisk situation                      |
|---------|---------|----------|--|
| -       | -       | -        | Ikke tidligere EBVinfektion            |
| +/++    | -/+     | -        | Primær infektion, tidlig fase          |
| ++      | +/++    | -        | Primær infektion, sen fase             |
| -       | +/++    | -        | Tyder på primær infektion (< 3-6 mdr.) |
| -       | +/++    | +/++     | Tidligere infektion, > 3-6 mdr. siden  |

### Bilag 2.

I punktet "resultater" er kun medtaget de pointer som omhandler vores forskningsspørgsmål.

| Artikel                       | <b>Exercise and the Athlete With Infectious Mononucleosis</b>  |
|-------------------------------|--|
| Forfatter(e)                  | Roy J. Shephard et al.   |
| Publikationsår                | 2016   |
| Inkluderede artikler i review | 34   |
| Metode                        | Litteratur review  |
| Formål                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Håndtering af aktive med IM.</li> <li>• Diagnosticering af IM</li> <li>• Undersøgelsesmetoder til at vurdere splenomegali</li> <li>• IM og kronisk træthedssyndrom</li> </ul>   |
| Resultater                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegali topper på 12. dage, ruptur oftest indenfor første 3-4 uger af infektionen.* Oftest ved kontaktsport, men kan også ses ved Valsalva og spontant.</li> <li>• Perkussion og palpation er usikre metoder, for voldsom perkussion kan også forårsage miltraktur.</li> <li>• UL hvis man vil følge pt. med serielle målinger da der undgås unødigt bestråling.</li> <li>• Man kan ikke sammenligne absolutte mål af milten på tværs af forskellige modaliteter (MR, UL, CT).</li> <li>• Uenighed om hvorvidt kropsbygning har en betydning for miltens vurdering. Stor normalvariation i miltstørrelse. Uenighed om hvordan miltens dimensioner bedst måles (længde, volumen, bredde).</li> <li>• Serielle målinger er nødvendige for at måle ændring i miltstørrelse og sygdomsforløb.</li> </ul> <p>Tilbagevenden til let-gradueret ikke kontaktsport afh:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• regression af symptomer,</li> <li>• normalisering af miltstørrelse ved serielle ULmålinger, (dog er UL ikke altid kutyme og tolkning af data kan være svært ved ekstreme kropsbygninger).</li> </ul> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• *epidemiologien i fht miltruptur</li> </ul> |
| Styrker   | Systematisk, stort review, aktuelt.  |
| Svagheder |  |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Artikel                       | <b>Determination of Safe Return to Play for Athletes recovering from Infectious Mononucleosis.</b>  |
| Forfatter)e                   | Kevin N. Waninger et al.  |
| Publikationsår                | 2005  |
| Inkluderede artikler i review | 171?  |
| Metode                        | Litteratur review   |
| Formål                        | Gennemgang af litteratur i fht beslutningsprocessen om hvornår patienten med IM kan vende tilbage til sport.  |
| Resultater                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingen sammenhæng mellem splenomegali og leverenzymmer i blodet.</li> <li>• Miltruptur optræder hyppigst mellem 4.-21. dag af infektionen. Sjældne tilfælde ses dog udover de 4 uger.</li> <li>• UL af milten er usikker da der mangler studier der beskriver normalværdien af milten hos baggrundsbefolkningen. Endnu sværere er det at vurdere milten på atleter pga deres ekstreme kropsbygning.</li> <li>• Tilbagevenden til gradueret-non-kontaktsport efter 3-4 uger hvis: asymptomatisk, afebril, velhydreret, ingen palpabel hepatosplenomegali.</li> <li>• Ved usikker klinisk palpation eller pt dyrker højrisikosport, anbefales UL i uge 4.</li> <li>• Dog bør rådene individualiseres og være opmærksomme på risikofaktorer for miltruptur.</li> <li>• Alle med IM bør undgå kontaktsport, hård fysisk aktivitet, vægtløftning og "roughhousing (slås for sjov) de første 2-3 uger efter infektionsstart.</li> </ul> |
| Styrker                       | Bevidst om mangelfuld evidensbaseret litteratur og kliniske studier.  |
| Svagheder                     | Metoden er mangelfuld beskrevet. Det fremgår ikke hvor mange af de 171 artikler der er ekskluderede. Artiklen besvarer ikke fuldt ud hvornår en atlet må gå igang med kontaktsport.   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Artikel                       | <b>Return to Play After Infectious Mononucleosis</b>   |
| Forfatter)e                   | Jonathan A. Becker et al   |
| Publikationsår                | 2014   |
| Inkluderede artikler i review | ?  |
| Metode                        | Klinisk review   |
| Formål                        | Spørgsmålet om hvornår en atlet kan vende tilbage til sport diskuteres, med særlig opmærksomhed på miltruptur hos "student-athletes" i fht non-athletes.   |
| Resultater                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>UL er bedste modalitet men der mangler normalværdier for milten og er derfor ikke brugbar i beslutningsprocessen.</i></li> <li>• Hvis asymptomatisk, afebril, velhydreret kan alle gå igang med let aktivitet (gåture) efter 14 dages pause</li> </ul> <p><b>-off-season atlet:</b><br/>Øg aktivitet efter 21 dage (ingen kontaktsport eller med forhøjet intraabdominal tryk). Efter 28 dage er der ingen restriktioner.</p> <p><b>-In-season Noncontact athlete:</b> Splenomegali (palpation/billeddiagnostik) Normal miltstørrelse kan aktivitet øges over 1 uge. Efter 3 uger fuld aerob aktivitet. Efter 4 uger genoptag fuld aktivitet. Splenomegali: let aktivitet indtil dag 28. Er milten normal størrelse så fuld aktivitet, Hvis uændret overvej om dette er baseline og godt må starte sport eller lav serielle målinger.<br/>Hvis tiltagende, yderligere udredning.</p> |

|           |   |
|-----------|---|
|           | <p><b>-In-season contact athlete:</b><br/>         Splenomegali? Hvis ja følg ovenstående.<br/>         Hvis nej eller uændret over tid kan aktivitet genoptages over 2 uger.<br/>         Ønskes kontaktsport skal dette grundigt diskuteres med pt. Efter 28 dage kan pt gå igang med kontaktsport.</p> |
| Styrker   | klinisk review, klare budskaber   |
| Svagheder | Metodeafsnit ikke beskrevet, inkluderede artikler vides ikke.   |

|                |   |
|----------------|---|
| Artikel        | <b>Return to contact sports following infectious mononucleosis: The role of serial ultrasonography.</b>   |
| Forfatter(e)   | Tony E. O'Connor et al.   |
| Publikationsår | 2011  |
| Population (n) | Alle indlagte på flere ØNHafdelinger i Australien med akut tonsillit over en 3 årsperiode. Inklusionskriterier:<br>positiv monospot, kliniske fund passende til akut IM og være jævnlige aktive med kontaktsport/hård fysisk aktivitet.<br>Ialt 19 pt, gennemsnit alder 16.7 år. 7 mænd og 12 kvinder.  |
| Metode         | Prospektivt studie  |
| Formål         | Uklart hvornår milten har normal størrelse og denne artikel følger pt. med serielle ultralydsmålinger mhp om UL skal være en del af beslutningsprocessen i fht tilbagevenden til sport.   |
| Resultater     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 (84%) havde efter 1 måned normal størrelse milt.</li> <li>• 100% havde efter 2 måneder normal miltstørrelse.</li> <li>• Normalisering af miltstørrelse falder jævnt efter den har toppet.</li> </ul><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultralyd efter 1 md tilrådes hvis en atlet ønsker at vende tilbage til fuld styrke.</li> </ul> |
| Styrker        |   |
| Svagheder      | Lille studie, kendte ikke baseline milt dimension. måleenheder defineret ud fra en artikel fra 1986. De inkluderede patienter var indlagte og dermed måske mere syge end dem vi vil se i almen praksis.   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Artikel                       | <b>Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports</b>  |
| Forfatter(e)                  | Bartlett et al.  |
| Publikationsår                | 2015   |
| Inkluderede artikler i review | 52 artikler med 85 tilfælde (case reports).  |
| Metode                        | review af tidligere publicerede case reports   |
| Formål                        | at beskrive <ol style="list-style-type: none"> <li>1. hvem er i risiko for miltraktur</li> <li>2. hvornår er der størst risiko for miltraktur?</li> <li>3. kan miltraktur forebygges eller forudses?</li> </ol>  |
| Resultater                    | Sværhedsgrad af IM hænger ikke sammen med miltraktur.<br>Gennemsnitsdag for miltraktur var dag 14 (dag 1-8 uger) men 84% af tilfældene var indenfor de første 4 uger.<br>Hovedsymptom er akutte mavesmerter eller Kehrs tegn.<br>88% var under 30 år.<br>70% var mænd<br>95% havde ingen co-morbiditeter.<br>Traumerne ofte småtraumer.<br>Alle fatale tilfælde var indenfor første 10 dage.<br>Undgå sport, tunge løft, kraftig aktivitet første 8 uger. Ønskes dette før så ultralyd.<br>Vær tæt på et hospital de første 10 dage. |

|           |  |
|-----------|--|
| Styrker   | Systematisk søgning, god beskrivelse af metode. 5 af artiklerne var på andet sprog end engelsk, men alligevel inkluderede man dem da abstractet var på engelsk. Godt at flere lande er inkluderede. God epidemiologisk artikel omkring karakteristika ved de tilgængelige cases. |
| Svagheder | retrospektivt review med rapporterings bias. relativt lille studiepopulation. Ikke alle data var tilstede.   |

|                |   |
|----------------|---|
| Artikel        | <b>Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis</b>   |
| Forfatter(e)   | R. G. Hosey et al   |
| Publikationsår | 2008  |
| Population (N) | 1822 amerikanske, universitetsstuderende atleter får målt baseline UL miltstørrelse. Over 5 år udvikles IM hos 20 som man måler serielle ultralydsundersøgelser på. Foregik på 3 sportsmedicinske akademiske centre i USA.  |
| Metode         | Et prospektivt kohorte studie.  |
| Formål         | Vil bestemme grad og hastighed af miltforstørrelse hos individer med IM samt regressionen af miltforstørrelsen. Der anvendes serielle ultralydsmålinger (længde) samt baselinemålinger.   |
| Resultater     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 100% fik en forstørret milt.</li> <li>2. Maximum gennemsnitsøgning var på 33,6 %</li> <li>3. peak forøgelse var på dag 12.3 siden debut af symptomer ( dog op til 23.dag)</li> <li>4. Statistisk analyse viser at der for alle er regression efter peak på ca 1%.</li> <li>5. efter 4-6 uger ses normalisering i langt de fleste tilfælde.</li> </ol> |
| Styrker        | Prospektivt studie med en baselinemåling.   |
| Svagheder      | Lille studie, selekteret gruppe (unge universitetsatleter). Recall bias ifht. den eksakte debut af symptomer. 2 frafaldt follow-up ultralyd så dette kunne underestimere gennemsnitsdagen for peak.   |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Artikel                       | <b>Mononucleosis and Athletic Participation: An Evidence-Based Subject Review</b>   |
| Forfatter(e)                  | Putukian M, O'Connor GF, Stricker PR, McGrew C, Hosey RG, Gordon SM, Kinderknecht J, Kriss VM, Landry GL.   |
| Publikationsår                | 2008  |
| Inkluderede artikler i review | ?   |
| Metode                        | Subject Review  |
| Formål                        | Diskussion af den nuværende litteratur og forskningsdata omkring håndteringen af IM hos unge atleter. Desuden at finde spørgsmål til fremtidig klinisk forskning på området.  |
| Resultater                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Return to play, <i>let non-kontakt</i> aktivitet: genoptag efter 3 uger fra symptomdebut, såfremt afebril, har et godt energi niveau og ingen signifikante associerede abnormaliteter. SOR C<sup>1</sup></li> <li>• Return to play, <i>kontakt</i>-sport: usikker, mindst 3 ugers pause. Desuden asymptomatisk, afebril, velhydreret og normal energi niveau. Atleter og deres familier skal informeres om rupturrisikoen. Altid en individuel vurdering i fht. atleten, sportstype og alder. SOR C</li> </ul> |

<sup>1</sup> Strength- of- Recommendation (SOR) grades. An A-level recommendation is based on consistent and good-quality patient-oriented evidence; a B-level recommendation is based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; and a C-level recommendation is based on consensus, usual practice, opinion, disease-oriented evidence, or case series for studies of diagnosis, treatment, prevention, or screening. Levels of evidence from 1 to 3 for individual studies also are defined. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971837>

|           |   |
|-----------|---|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vurdering af splenomegali:<br/>Palpation er upålidelig. Billeddiagnostik er udfordret af manglen på normalværdier. Serielle ultralydsmålinger kan bruges hvis en atlet tidligt i forløbet ønsker at vende tilbage til aktivitet. Billeddiagnostik kan bruges ved mistanke om akut miltskade. SOR B</li> <li>I langt de fleste tilfælde skal return to play beslutningen baseres på et individuelt, klinisk og funktions-afhængigt skøn og vil oftest ikke involvere billeddiagnostik.</li> <li>Ønsker mere forskning vedrørende miltens forandringer under IM inklusiv baseline-målinger af en kohorte.</li> </ul> |
| Styrker   | Mange medforfattere som selv har udgivet artikler på området. Hovedpunkterne er evidensgraderet .   |
| Svagheder | Metodeafnittet mangler, antal artikler inkluderet fremgår ikke.   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Artikel                       | <b>Infectious mononucleosis : return to play</b>   |
| Forfatter)e                   | PG Auwaerter   |
| Publikationsår                | 2004   |
| Inkluderede artikler i review | ?  |
| Metode                        | Overview   |
| Formål                        | Fokus på diagnose og håndtering af IM. Give viden til klinikere når man skal rådgive atleter der vil genoptage sport.  |
| Resultater                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Non-kontakt sport: gradvis træning efter 3 uger fra symptomdebut.</li> <li>Kontakt-sport eller anstrengende sport (f.eks. fodbold, gymnastik, dykning, vægtløftning) minimum 4 ugers pause. Herefter skal alle i denne gruppe med en normal eller tvetydig palpation af miltens have foretaget en UL før RTP. Hvis der efter 4 uger er klinisk splenomegali laves ny vurdering efter 1-2 uger.</li> <li>Ønsker en atlet at genoptage kontaktsport før 4 uger efter symptomdebut laves samme vurdering som ovenfor beskrevet.</li> </ul> |
| Styrker                       |  |
| Svagheder                     | Metode ikke beskrevet, antal inkluderede artikler vides ikke.  |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Artikel                       | <b>Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis</b>   |
| Forfatter)e                   | Ebell MH   |
| Publikationsår                | 2004   |
| Inkluderede artikler i review | ?  |
| Metode                        | Review   |
| Formål                        | Ikke beskrevet   |
| Resultater                    | Kontaktsport: minimum 4 ugers pause fra symptomdebut og indtil de er asymptomatiske. SOR C med 32 referencer. UL kan være velegnet selekteret f.eks. hvis en atlet vil vende tilbage før 4 uger. Men UL kan ikke anbefales som rutine. |
| Styrker                       | Evidensgraderet anbefalinger.  |
| Svagheder                     | Mangelfuld metode beskrevet, inkluderede artikler vides ikke og formål heller ikke beskrevet.  |

## Referencer

- <sup>i</sup> Klinisk vejledning for almen praksis: Luftvejsinfektioner- diagnose og behandling, *Dansk Selskab for Almen Medicin*, 1. udgave, 1. oplag, 2014.
- <sup>ii</sup> Gulstad MB, Thomsen H. Spontan miltruptur efter infektiøs mononukleose. *Ugeskrift for læger*. Oktober 2013, blad 43, s. 2565-2566.
- <sup>iii</sup> Lindhardt BØ, Kjeldsen HC, *Lægehåndbogen.dk*:  
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/mononukleose/> . Fagligt opdateret 13.01.2014.
- <sup>iv</sup> *Sundhed.dk*, november 2016. Hæfte udgivet af sundhed.dk. Bag sundhed.dk står Danske regioner, Sundhed-og ældreministeriet og KL.
- <sup>v</sup> Putukian M, O'Connor GF, Stricker PR, McGrew C, Hosey RG, Gordon SM, Kinderknecht J, Kriss VM, Landry GL. Mononucleosis and Athletic Participation: An Evidence-Based Subject Review. *Clin J Sport Med* vol. 18, nr. 4, Juli 2008.
- <sup>vi</sup> Putukian M, O'Connor GF, Stricker PR, McGrew C, Hosey RG, Gordon SM, Kinderknecht J, Kriss VM, Landry GL. Mononucleosis and Athletic Participation: An Evidence-Based Subject Review. *Clin J Sport Med* vol. 18, nr. 4, Juli 2008.
- <sup>vii</sup> Auwaerter PG, Infectious Mononucleosis: return to play. *Clin Sports Med*, 23, 485-497, 2004.
- <sup>viii</sup> SSI.dk: <http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/200-299/205.aspx>
- <sup>ix</sup> Gulstad MB, Thomsen H. Spontan miltruptur efter infektiøs mononukleose. *Ugeskrift for læger*. Oktober 2013, blad 43, s. 2565-2566.
- <sup>x</sup> Auwaerter PG, Infectious Mononucleosis: return to play. *Clin Sports Med*, 23, 485-497, 2004
- <sup>xi</sup> Waninger KN, Harcke H.T. Determination of Safe Return to Play Recovering from Infectious Mononucleosis. *Clin J Sport Med*, vol. 15, nr.6, November 2005.
- <sup>xii</sup> O' Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, Fenton JE. Return to contact sports following infectious mononucleosis:The role of serial ultrasonography. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal*, vol. 90, nr. 8, august 2011.
- <sup>xiii</sup> Putukian M, O'Connor GF, Stricker PR, McGrew C, Hosey RG, Gordon SM, Kinderknecht J, Kriss VM, Landry GL. Mononucleosis and Athletic Participation: An Evidence-Based Subject Review. *Clin J Sport Med* vol. 18, nr. 4, Juli 2008.
- <sup>xiv</sup> Shephard R.J., "Exercise and the Athlete With Infectious Mononucleosis." *Clinical Journal of Sport Medicine*, Vol. 0, nr. 0. 2016.
- <sup>xv</sup> Putukian M, O'Connor GF, Stricker PR, McGrew C, Hosey RG, Gordon SM, Kinderknecht J, Kriss VM, Landry GL. Mononucleosis and Athletic Participation: An Evidence-Based Subject Review. *Clin J Sport Med* vol. 18, nr. 4, Juli 2008.
- <sup>xvi</sup> Becker JA, Return to Play After Infectious Mononucleosis. *Sports Health*, vol 6. Nr. 3, May-Juni 2014.