

SCHWERE RSV-INFEKTIONEN bei Säuglingen und Kleinkindern < 3 Jahren

1. Untersuchte Erkrankung

Im Rahmen dieses Projektes sollen alle Säuglinge und Kleinkinder erfasst werden, die wegen einer Infektion mit dem *respiratory syncytial virus* (RSV) hospitalisiert werden müssen und auf einer Intensivstation (*Intensive Care Unit*) oder Überwachungsstation (*Intermediate Care Unit*) betreut werden.

2. Untersucher

Principal Investigator: Dr. med. Thomas M. Berger
Leitender Arzt NeolPS
Kinderspital Luzern
6000 Luzern 16
Tel: 041/205 3285
Fax: 041/205 3190
e-mail: thomas.berger@ksl.ch

Co-Investigators: Prof. Dr. med. Christoph Aebi
Leitender Arzt Infektiologie
Medizinische Universitäts-Kinderklinik
Inselspital Bern
3010 Bern
e-mail: christoph.aebi@insel.ch

Dr. med. Andrea Duppenenthaler
Oberärztin Infektiologie
Medizinische Universitäts-Kinderklinik
Inselspital Bern
3010 Bern
e-mail: andrea.duppenenthaler@insel.ch

3. Zusammenfassung des Studienentwurfes

Mit der vorliegenden Studie sollen alle schweren RSV-Infektionen im Säuglings- und Kleinkindesalter erfasst werden, die zu einer Hospitalisation auf einer Intensivstation oder Überwachungsstation führen. Patienten, die auf einer regulären Abteilung betreut werden können, sind ausgeschlossen. Im Hinblick auf eine mögliche Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis®) soll überprüft werden, wie hoch der Anteil ehemaliger Frühgeborener mit und ohne *Chronic Lung Disease* (CLD) am untersuchten Patientenkollektiv ist.

4. Datum des Studienbeginns

Beginn der RSV-Saison 2001: 01. Oktober 2001

5. Vorgesehene Studiendauer

Vier Jahre (Einschluss von 4 RSV-Saisons): Erfassung von 2 Saisons mit geringer RSV-Prävalenz (voraussichtlich 2001/2 und 2003/4) und zwei Saisons mit hoher RSV-Prävalenz (voraussichtlich 2002/3 und 2004/5).

6. Studienziele

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Wie viele Säuglinge und Kleinkinder werden in der Schweiz pro Jahr wegen einer RSV-Infektion auf einer Intensivstation oder Überwachungsstation betreut?
- Wie viele Säuglinge und Kleinkinder werden in der Schweiz pro Jahr wegen einer RSV-Infektion mechanisch beatmet?
- Wie viele dieser Patienten sind ehemalige Frühgeborene (Gestationsalter von ≤ 35 Schwangerschaftswochen) und zum Zeitpunkt des Beginns der jeweiligen aktuellen RSV-Saison weniger als 6 Monate alt?
- Wie viele dieser Patienten sind ehemalige Frühgeborene (Gestationsalter von ≤ 35 Schwangerschaftswochen) mit CLD und zum Zeitpunkt des Beginns der jeweiligen aktuellen RSV-Saison weniger als 12 Monate alt?
- Wie viele der erfassten Patienten haben eine Prophylaxe mit Synagis® erhalten?

7. Hintergrund

Im ersten Lebensjahr werden 70% aller Säuglinge mit dem RSV infiziert.¹ Eine Erkrankung der unteren Atemwege (Bronchiolitis) tritt bei 20% der betroffenen Patienten auf, und 2% müssen hospitalisiert werden,² wobei etwa 10% auf der Intensivstation betreut werden müssen. Die Mortalität liegt bei 0.1%.² In Risikopopulationen (ehemalige Frühgeborene mit oder ohne chronic lung disease (CLD), Säuglinge mit einem angeborenen Herzvitium) sind die Hospitalisationsraten wesentlich höher (10-45%).^{3, 4}

Zur Zeit fehlen sowohl ein aktiver Impfstoff als auch eine effektive antivirale Therapie. Im Oktober 2000 wurde in der Schweiz ein humanisierter, monoklonaler Antikörper (Palivizumab, Synagis®) zur Prävention der RSV Bronchiolitis zugelassen. In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (IMpact)⁵ führte die passive Immunisierung mit Palivizumab zu einer Reduktion der Hospitalisationsraten um 39% (Frühgeborene ≤ 35 SSW mit CLD) bis 78% (Frühgeborene ≤ 35 SSW ohne CLD).

Gemäss Beschluss des Bundesamtes für Sozialversicherungen (BSV) werden seit Oktober 2000 die Kosten für Synagis® von den Krankenkassen übernommen, falls ein Kind zu Beginn der RSV-Saison (in der Regel im Oktober):

- a) ein ehemaliges Frühgeborenes (Gestationsalter ≤ 35 Schwangerschaftswochen) und weniger als 6 Monate alt ist, oder
- b) weniger als 12 Monate alt ist und eine CLD aufweist, die innerhalb der vorausgegangenen 6 Monate behandelt werden musste.

Die Anwendung von Palivizumab ist in der Schweiz jedoch umstritten. Eine von der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN/SSN) beauftragte Expertengruppe empfahl aufgrund der sehr hohen Kosten, dass Palivizumab nur restriktiv (Frühgeborene mit schwerer BPD) eingesetzt werden sollte.⁶ Da in der Schweiz jedoch Daten bezüglich Hospitalisationsraten von Frühgeborenen mit RSV-Infektionen lediglich retrospektiv und regional erhoben wurden,⁷ beruht die Kosten-Nutzen-Analyse der Expertengruppe auf Schätzungen.

Eine Extrapolation der Daten von Duppenenthaler et al.⁷ (14 IPS-Hospitalisationen/Jahr, 10'000 Geburten/Jahr im Einzugsgebiet) auf die ganze Schweiz (80'000 Geburten/Jahr) ergibt eine voraussichtliche Fallzahl von ca. 110/Jahr. Durch den Einschluss von Patienten, die auf einer Überwachungsstation (*intermediate care unit*) betreut werden, wird sich die Fallzahl leicht erhöhen.

8. Methoden

Monatliche Fragebogenaktion im Rahmen der SPSU. Für die gemeldeten Fälle werden strukturierte anonymisierte Fragebogen (siehe Anhang I) ausgefüllt mit Angaben zur persönlichen Anamnese (Geburtsdatum, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Vorliegen einer CLD, Therapie einer allfälligen CLD, passive Impfung mit Synagis®), zu weiteren Risikofaktoren (Anzahl und Alter von Geschwistern, Krippenbesuch, Raucher im gleichen Haushalt), sowie zum aktuellen Hospitalisationsverlauf (Schweregrad der Erkrankung bei Eintritt auf der Inten-

sivstation/Überwachungsstation, notwendige Therapien, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und/oder Überwachungsstation, Dauer des Spitalaufenthaltes).

9. Falldefinition

Alle Säuglinge und Kleinkinder (Alter < 3 Jahren), die wegen einer RSV-Infektion auf einer Intensivstation (*Intensive Care Unit*) oder einer Überwachungsstation (*Intermediate Care Unit*) hospitalisiert werden müssen. Patienten, die auf einer regulären Abteilung betreut werden können, sind ausgeschlossen.

Eine RSV-Infektion wird definiert als akute respiratorische Erkrankung (Rhinorrhoe, Tachypnoe, wheezing, Apnoe, Sauerstoffbedarf) von ≤ 7 Tagen Dauer mit einem positiven RSV-Test (Nasopharyngeal- oder Tracheobronchial-Sekret). Der Nachweis von RSV aus solchen respiratorischen Proben kann mittels direkter Immunfluoreszenz (DFA), Enzyme Immunoassay (EIA), RNA-Amplifikationsverfahren (RT-PCR) oder mittels Viruskultur erfolgen.

10. Fragebogen

Siehe Anhang I.

11. Bibliographie

1. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140:543-6.
2. Prober CG, Wang EE. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: still no answer. *Pediatrics* 1997; 99:472-5.
3. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98:708-15.
4. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991; 88:527-32.
5. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998; 102:531-7.
6. Aebi C, Barazzzone C, Hammer J, Nadal D, Kind C, Pfister R. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen beim Neugeborenen und Säugling mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis), 2000, <http://www.neonet.ch/Synagis-d.doc>.
7. Duppenenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for respiratory syncytial virus in infants. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:146-51.