

Redaktion

D. Reinhardt, München

Leitlinie zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab

Anlass

Seit 1999 ist das Präparat Palivizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper der IgG₁-Subklasse, gerichtet gegen das F-Protein von RS-Viren, zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW im ersten bzw. zusätzlich im 2. Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zugelassen. Diese Zulassung gründet sich im Wesentlichen auf eine doppelblinde, placebokontrollierte kli-

nische Studie bei Frühgeborenen (Impact-Studie), die 1998 publiziert wurde [1]. Infolge einer weiteren Studie bei Kindern mit kongenitaler Herzerkrankung wurde die Zulassung 2003 erweitert, eine dementsprechende Anwendungsempfehlung hat die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie herausgegeben [2, 3]. Zur Prophylaxe ist Palivizumab für 5 Injektionen im Abstand von 1 Monat während der RSV-Saison (normalerweise Oktober/November–März/April) zugelassen [3].

nach [5]. Jeder 5. Patient hatte die Infektion nosokomial erworben, jeder 2. war ein Frühgeborenes (< 37 SSW). Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist daher, bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion, die bis zum 2. Lebensjahr praktisch jedes Kind betrifft, als relativ gering anzusehen.

Wirksamkeit von Palivizumab und Nebenwirkungsrisiken

Die biologische Wirksamkeit von Palivizumab wurde in vitro und in vivo im Tierversuch nachgewiesen: Palivizumab bindet das Fusionsprotein des Virus, welches für das Eindringen in die Körperzelle wichtig ist [6].

Die Ergebnisse der klinischen Studie (Impact, RCT, n=1502, Evidenzstufe I b) [1] lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei Frühgeborenen ≤ 35 . Schwangerschaftswoche sank die Rate der stationären Einweisungen wegen RSV-Infektion von 10,6% auf 4,8% (55% Reduktion, $p < 0,001$). Um den statio-

Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbe gründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Konsensus der DGPI, der DGPK, der GPP und der GNPI

Diese Leitlinie (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 048/12; <http://www.awmf.org>) wurde in einem formellen Konsensusprozess unter der Beteiligung folgender Personen erstellt:

- PD Dr. J. Liese, Prof. Dr. J. Forster für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
- Prof. Dr. H.-H. Kramer für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)
- Prof. Dr. S. Zielen für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
- Prof. Dr. E. Herting für die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Liese
 Universitätskinderklinik
 Dr. von Haunersches Kinderspital
 Klinikum der LMU München
 Lindwurmstraße 4
 80337 München
johannes.liese@med.uni-muenchen.de

Begründung für den Bedarf einer RSV-Prophylaxe

RSV ist der häufigste Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren. Bei 216 Säuglingen, die in der Wintersaison 1993/1994 (Dezember–Mai) mit den Einweisungsdiagnosen Bronchiolitis, obstruktive Bronchitis oder interstitielle Pneumonie in 17 westfälischen Kinderkliniken stationär behandelt wurden, wurde in 61% bzw. 35% bzw. 30% der Fälle RSV mittels Antigentestung nachgewiesen [4]. In einer deutschlandweiten Erhebung (ESPED) von RSV-hospitalisierten intensivpflichtigen Kindern wurden in der Wintersaison 1999/2000 (Januar–April) 113 Patienten bis zu einem Alter von 3 Jahren gemeldet, die im Rahmen einer RSV-Infektion intubiert sowie in 93% beatmet werden mussten. 5 dieser 113 intensivpflichtigen Patienten verstarben, 3 während der Krankenhausbehandlung, 2 kurz da-

Tab. 1 Hospitalisierungsraten durch RSV-Erkrankung bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung

Saison/Kind (Jahre Studien- dauer insgesamt)	Rehospitalisierungsrate				Studie, Ort, Zitat
	<25	26–28	29–32	32–35	
Gestationsalter [SSW]					
2 (2)	8/141 (5,7%)	25/349 (7,2%)	64/1307 (4,9%)	121/4003 (3,0%)	Hospitalisierungsinzidenz pro- spektiv Schweden [9]
2 (10)	12/168 (7,1%)		35/498 (6,8%)	50/1133 (3,7%)	Kohorte (Universitätsklinik, laut Autoren allerdings bevölkerungs- repräsentativ), retrospektiv Finnland [10]
2 (2)	3/66 (4,5%)		8/224 (3,6%)	15/308 (4,8%)	Kohorte aus 9 neonatologischen Kliniken Münchner Raum [8]

Kinder mit RDS/BPD wurden ausgeschlossen, Gestationsaltersklassen entsprechend der AAP-Leitlinie [10]

nären Aufenthalt bei einem Kind zu vermeiden, müssten folglich 17 dieser Risikokinder im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten [6].

- Die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe bezüglich der Vermeidung stationärer Behandlungen war in der durch RSV-Infektionen am meisten gefährdeten Patientengruppe der ehemaligen Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen und mit bronchopulmonaler Dysplasie geringer (12,8 auf 7,9%; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung (8,1 auf 1,8%; 78% Reduktion).
- Insgesamt war die Zahl der intensivmedizinisch betreuten Patienten sehr gering, jedoch etwas höher in der Placebogruppe (3%) im Vergleich zur Palivizumabgruppe (1,3%) ($p=0,026$). Die Zahl der beatmeten oder verstorbenen Patienten war zwischen der Palivizumab und Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Impact Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe bei den erfassten Nebenwirkungen.

Rehospitalisierungsrisiko

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass alle Schlussfolgerungen, die aus der Impact-Studie [1] abgeleitet sind, von einer Studie an einer überwiegend amerikanisch/kanadischen Frühgeborenenkohorte ausge-

hen. In dieser Studienkohorte, in der besonders viele Frühgeborenen mit BPD aufgenommen wurden, betrug die Hospitalisierungsrate an allen beteiligten Orten mindestens 10% bei Frühgeborenen unter der 35. Schwangerschaftswoche. Es ist davon auszugehen, dass die RSV-Rehospitalisierungsrate eines unselektierten Frühgeborenenkollektiv niedriger liegt. So betrug die Rehospitalisierungsrate in einer Kohorte von 1103 Frühgeborenen unter der 35. Schwangerschaftswoche aus dem Münchner Raum 5,2% und bei Frühgeborenen mit BPD 15,0% [7]. **Tab. 1** zeigt Rehospitalisierungsraten (RSV-Luftwegsinfektionen) bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung bezogen auf die Gestationsdauer aus verschiedenen europäischen Ländern.

In Deutschland wurden zuerst in der Münchner RSV-Studie [7] bei einer Kohorte von 1103 Frühgeborenen unter der 35. Schwangerschaftswoche folgende unabhängige Risikofaktoren identifiziert: männliches Geschlecht, chronische Lungenerkrankung oder BPD, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember und Kindergartenbesuch der Geschwister des Frühgeborenen. Durch das Zusammenführen der Daten von 2 großen Kohorten aus Bayern und Österreich konnte bei Frühgeborenen der 29.–35. SSW eine Erhöhung des Rehospitalisierungsrisikos aufgrund einer RSV-Infektion durch folgende Risikofaktoren gesichert werden [11]:

- Schwere neurologische Erkrankung (z. B. periventrikuläre Leukomalazie, intrakranielle Hämorrhagie Grad III)
- Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter
- Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember
- Männliches Geschlecht

Auch bei anderen Kindern im 1. und 2. Lebensjahr mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen, pulmonalen oder Systemerkrankungen (Immundefekte, Stoffwechselerkrankungen) besteht prinzipiell das Risiko schwer verlaufender RSV-Erkrankungen.

Vorüberlegung

Unterzieht man die Beobachtungsdaten der Münchner RSV-Studie einer pharmako-ökonomischen Betrachtung [12], ist die präventive Gabe von Palivizumab an alle Kinder, für die Palivizumab laut Fachinformation indiziert ist [3], mit einem sehr hohen, finanziellen Aufwand (hoher Preis des Produkts) verbunden.

Die Prophylaxekosten (zur Vermeidung eines Falles, der bei RSV-Infektion im Krankenhaus wieder aufgenommen werden muss) für eine Frühgeborenen-Gruppe sind um so höher, je niedriger das Ausgangsrisiko einer Hospitalisierung in dieser Gruppe ist.

Die publizierten Kosten-Nutzen-Analysen beziehen sich nur auf die RSV-Erkrankung selbst. In all diesen Betrachtungen konnte bislang nicht das Risiko von Langzeitlungenschäden (Einschränkung der Lebensqualität, lang dauernde teure Therapien) mit einberechnet werden, da bisher nicht ausreichend geklärt ist, inwieweit pulmonale Langzeitschäden durch RSV-Infektionen nach der Neonatalperiode mittels einer RSV-Prophylaxe verhindert werden können. Es ist jedoch plausibel, die höchsten Risiken hierfür bei den Kindern mit chronischer Lungenerkrankung bzw. bronchopulmonaler Dysplasie zu sehen. Es gibt erste Hinweise aus einer Fall-Kontroll-Studie bei Kindern mit BPD [13], dass die Behandlung mit Palivizumab möglicherweise einen präventiven Einfluss auf obstruktive Atemwegserkrankungen („recurrent wheezing“)

haben kann. Art und Umfang der Studie lassen eine zuverlässige Schätzung der Effektivität jedoch bisher nicht zu, sodass mit Einbeziehung dieses zusätzlichen wichtigen Behandlungsendpunkts die Indikationsstellung derzeit noch nicht geschärft werden kann.

Im mitteleuropäischen Raum gibt es verschiedene Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe, die sich z. T. erheblich unterscheiden. Ein Konsensusstatement zwischen Neonatologen, Infektiologen und Pneumologen aus der Schweiz empfiehlt den Einsatz von Palivizumab ausschließlich bei Säuglingen ≤ 12 Monaten mit heimsauerstoffpflichtiger oder mittelschwerer bis schwerer BPD [14]. Demgegenüber wurde in einem Konsensuspapier österreichischer Kollegen eine wesentlich breitere Indikationsstellung vorgeschlagen. Hier ist die Palivizumabprophylaxe nicht nur für alle Frühgeborenen mit therapiepflichtiger, bronchopulmonaler Dysplasie (chronische Lungenerkrankung) ≤ 24 Monaten empfohlen, sondern auch für alle Frühgeborenen ≤ 28 . SSW bis zu einem Alter von 12 Monaten, und bei Frühgeborenen der 29.–32. SSW ≤ 6 Monaten unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren mit Hilfe eines Scoresystems [15].

Während es in den meisten internationalen Empfehlungen eine Übereinstimmung bezüglich der Empfehlung der RSV-Prophylaxe für Frühgeborene mit chronischer Lungenerkrankung sowie einem Gestationsalter von ≤ 28 . SSW gibt, bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich einer Empfehlung für Frühgeborene zwischen der 29. und 35. SSW. Diese Leitlinie bezieht sich diesbezüglich wesentlich auf die in Deutschland/Österreich erhobenen Risikofaktoren.

Stellungnahme

Hohes Risiko. Kinder mit hohem Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung Hospitalisierung zu erleiden, sind:

Kinder im Alter ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison,

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie (Definition s. Jobe u. Bancalari [17]) oder anderer schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität (s. oben) bis wenigstens 6 Mo-

nate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden.

- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (gemäß der Empfehlung [2] der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie).

Mittleres Risiko.

- Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene vor Vollendung der 28 (+6) Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Niedriges Risiko.

- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene zwischen 29 und 35 (+6) Schwangerschaftswochen geboren wurden, mit mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren:
 - Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison,
 - Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung,
 - Schwere neurologische Erkrankung.

Das Gestationsalter per se (■ Tab. 1) kann als Risikofaktor verwendet werden, insbesondere, wenn diesbezüglich eigene Daten vorliegen.

Prophylaxeempfehlung

Die Kinder mit hohem Risiko sollen, Kinder mit mittlerem oder niedrigem Risiko können die Prophylaxe erhalten.

Nach Aufklärung der Eltern muss eine individuelle Entscheidung gefällt werden, die den Wert der Vermeidung einer stationären Behandlung den Nachteilen der Prophylaxe (Aufwendungen, Injektionen für das Kind) gegenüberstellt.

Beginn und Ende der Prophylaxe sollen den aktuellen epidemiologischen Bedingungen angepasst werden. Die RSV-Saison zeigt in den letzten Jahren eine klare Rhythmizität mit dem Aufeinanderfolgen je einer frühen und einer spät beginnenden Saison. Bei Fehlen aktueller epidemiologischer Informationen sollte in geraden Jahren (2000/01, 2002/03, 2004/05) dauerte die Saison von November bis März) mit der RSV-Prophylaxe ab

etwa Mitte Oktober begonnen werden, in ungeraden Jahren (2001/02, 2003/04, 2005/06) dauerte die RSV-Saison von Januar bis Mai) ab Mitte Dezember. Für eine noch exaktere Bestimmung des Prophylaxebeginns kann die aktuelle epidemiologische Information über lokale, mikrobiologische Labors mit hohem RSV-Antigen-Testaufkommen bezogen werden. Alternativ kann eine Klinik ihre eigene Aufnahmerate (>1 RSV-erkranktes Kind pro Woche bei einer mittelgroßen Klinik) als Indikator für den RSV-Saisonbeginn heranziehen. Bei prolongiertem Saisonverlauf kann eine 6. Palivizumabinjektion gegeben werden.

Zusätzliche Maßnahmen für Risikokinder. In ihrer Umgebung soll nicht geraucht werden. Stillen ist zu empfehlen. Die Eltern sind über einfache infektionshygienische Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition aufzuklären: Hierzu gehören v. a. das regelmäßige Händewaschen bzw. in der Praxis und Klinik die Händedesinfektion. Hochrisikokinder sollten größere Personenansammlungen und Kinderkrippen vermeiden.

Neben den allgemein empfohlenen Impfungen (insbesondere auch gegen Pneumokokken) soll auch die Indikationsimpfung gegen Influenza (ab vollendetem 6. Lebensmonat) unbedingt wahrgenommen werden.

Schlussbemerkungen

Nach wie vor kann aufgrund fehlender Daten diese Leitlinie nicht auf einem hohen Evidenzniveau abgegeben werden. Die beteiligten Fachgesellschaften fordern daher alle an der RSV-Infektionsprophylaxe Beteiligten (Versicherer, Krankenhäuser, Gesundheitsdienste und Industrie) auf, sich – ideell sowie materiell – angemessen an der Beschaffung der infektionsepidemiologisch und gesundheitsökonomisch relevanten Daten zu beteiligen.

Erstellung der Leitlinie

Die der Leitlinie zugrunde liegende Evidenz wurde systematisch folgendermaßen gesucht: Für die Wirksamkeit der Prophylaxe nach kontrollierten klinischen Studi-

Hier steht eine Anzeige.



en, für die Inzidenz der Hospitalisierung von Frühgeborenen wegen RSV-Erkrankung nach prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien. Weiterhin wurden die deutsch- und englischsprachigen Leitlinien zur Palivizumabprophylaxe auf Informationen zu den beiden oben genannten Punkten untersucht.

Anhang

Ein Entwurf der Leitlinie wurde von Autoren der DGPI (PD Dr. J. Liese, Prof. Dr. J. Forster) verfasst und im schriftlichen Umlaufverfahren vorherabgestimmt. Der moderierte Konsensusprozess (nominaler Gruppenprozess/AWMF) fand am 22.09.06 statt. Die endgültige Verabschiedung gemäß der Ergebnisse und Aufträge aus dem nominalen Gruppenprozess erfolgte wiederum schriftlich

Diese Stellungnahme soll spätestens im September 2008 aktualisiert werden.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Gelegentliche Vortragstätigkeit für Fa. Abbott, Unterstützung von epidemiologischen Studien zu RSV durch Fa. Abbott. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

Literatur

1. The Impact study group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531–537
2. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 143: 532–540
3. Schmaltz AA (2006) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie zur RSV Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis®), <http://www.dgkj.de/452.html> (27.10.2006)
4. Fachinformation Synagis (Abbott GmbH); Stand 2004
5. Gross M, Brune T, Jorch G et al. (2000) Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life. *Infection* 28: 34–37
6. Forster J, Rump D (2000) Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland 2000. *Kinderärztl Prax* 71: Abstracts 8 [Jahrestagung DGPI: 8(V40)]
7. Scott LJ, Lamb HM (1999) Palivizumab. *Drugs* 58: 305–313
8. Liese JG, Grill E, Fischer B et al. (2003) Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 162: 230–236

9. Naver L, Eriksson M, Ewald U et al. (2004) Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr* 93: 1470–1473
10. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L et al. (2005) Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implication for Palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 90: F64–F68
11. American Academy of Pediatrics and Committee on Infectious Diseases and Committee on the Fetus and the Newborn (2003) Revised indications for the use of Palivizumab and respiratory syncytial virus intravenous immune globuline for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 112: 1442–1446
12. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BM et al. (in Druck) The risk of respiratory syncytial virus related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. *Pediatr Infect Dis J*
13. Röckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E et al. (2003) Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 162: 237–244
14. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV et al. (2002) Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globuline. *Am J Med* 112: 627–633
15. Aebi C, Barazzone C, Günthardt J et al. (2004) Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV) – Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®) – Update 2004. *Paediatrica* 15: 12–16
16. Resch B, Berger C, Urlesberger B et al. (2006) Empfehlungen zur Respiratory Syncytial Virus Prophylaxe bei Frühgeborenen mit Palivizumab (Synagis) – Update 2003. (http://www.docs4you.at/Content.Node/OEGKJ/Konsensuspapiere/empfehlungen_zur_respiratory_syncytial_virus_prophylaxe_bei.php) (27.10.2006)
17. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1723–1729