

Redaktion

D. Reinhardt, München

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung

Information

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

B. Resch¹, A. Berger², G. Bernert³, E. Eber⁴,
 T. Frischer⁵, B. Simma⁶, A. Zacharasiewicz⁷,
 M. Zach⁴

¹ Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

² Klinische Abteilung für Neonatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

³ Gottfried von Preyer'sches Kinderspital Wien

⁴ Klinische Abteilung für Pulmologie und Allergologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

⁵ Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Atem- und Allergieambulanz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

⁶ Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

⁷ Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Lungen- und Infektionskrankheiten, Wilhelminenspital Wien

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Resch
 Klinische Abteilung für Neonatologie
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 30, A-8036 Graz
 bernhard.resch@meduni-graz.at

Neurologische Erkrankungen des Frühgeborenen (schwere Hirnblutung, periventriculäre Leukenzephalomalazie, posthämorrhagischer Hydrozephalus oder zerebrale Infarkte mit daraus resultierender Zerebralparese) sowie kongenitale neuromuskuläre Erkrankungen stellen Risi-

kofaktoren für eine schwere Respiratory-Syncytial-Virus(RSV)-Erkrankung mit Hospitalisierung dar [2, 8, 35, 52]. Die damit verbundene Morbidität ist durchaus vergleichbar mit der von Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) [2, 52]. Darüber hinaus zeigen Kinder mit pulmonalen Grunderkrankungen nach einer RSV-Erkrankung eine höhere Morbidität als Vergleichsgruppen [1, 2, 10]. Trotz des Fehlens prospektiver Untersuchungen zur Wirksamkeit von Palivizumab bei diesen Indikationen (ausgenommen Frühgeborene) kann der Einsatz über 1 oder 2 RSV-Saisonen auch bei diesen Erkrankungen sinnvoll sein.

Es existieren erste Hinweise darauf, dass die Verhinderung einer frühen Hospitalisierung im Rahmen einer RSV-Infektion im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter auch die Langzeitmorbidität, d. h. die so genannte Post-RSV-Atemwegserkrankung positiv beeinflussen kann [42, 51]. Die Existenz dieser chronischen respiratorischen Nacherkrankung als Folge einer frühkindlichen RSV-Infektion kann heute als gesichert betrachtet werden [11, 12, 38, 40, 41, 43]. Sie betrifft gleichermaßen früh- und reifgeborene Säuglinge [21, 27, 37], jedoch ist die Dimension der resultierenden Morbidität aufgrund des Überwiegens von reifgeborenen Kindern bei letzterer Gruppe insgesamt größer. Klinisch manifestiert sich diese chronische Post-RSV-Atemwegserkrankung v. a. in Form einer rezidivierenden obstruktiven Bronchitis, d. h. in wiederholten Erkrankungsphasen mit der Symptomatik einer intra-

thorakalen Luftwegsobstruktion („wheezing illness“). Damit wird diese chronische Post-RSV-Atemwegserkrankung im klinischen Profil der frühkindlichen Manifestation eines Asthma bronchiale insgesamt recht ähnlich [4], unterscheidet sich von diesem aber durch eine in der Folge zu beobachtende Besserungstendenz, welche die betroffenen Kinder oft gegen das 2. Lebensjahrzehnt hin symptomfrei werden lässt [19, 43]. Ob diese in vielen Fällen beobachtbare klinische Besserungstendenz eine echte Heilung, d. h. ein völliges Verschwinden der krankheitsverursachenden Pathologie anzeigt oder nur als eine Symptomenpause im 2. Lebensjahrzehnt mit möglicherweise nachfolgendem Rezidiv der respiratorischen Morbidität zu verstehen ist, kann aus heutiger Wissenslage noch nicht schlüssig beantwortet werden. Aus Tierversuchen (teilweise gestützt durch am Menschen gewonnene Ergebnisse) ergibt sich ein erstes (noch unvollständiges) pathophysiologisches Bild. Die RSV-Infektion scheint bei manchen Säuglingen eine komplexe und chronische Veränderung in der neuralen Versorgung der peripheren Luftwege, einschließlich einer ins pathologische gesteigerten Akkumulation von bestimmten Neurotransmittern in der Bronchialschleimhaut, auszulösen [15, 18, 29, 46]. Als Ergebnis dieses

Addendum zu den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde zur Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Prophylaxe [33]

Tab. 1 Mögliche Indikationen zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab im Alter <2 Jahre

Erkrankungen des Respirationstraktes	Neuromuskuläre Erkrankungen (NME) unter dem Bild eines „floppy infant“-Syndroms
Zystische Fibrose (CF)	Spinale Muskelatrophien
Primäre ziliäre Dyskinesie (PCD)	Neuropathien
Chronische interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)	Kongenitale Myastheniesyndrome
Schwere Malformationen wie Zwerchfellhernie mit Lungenhypoplasie, Tracheo- bzw. Bronchomalazie	Kongenitale Muskeldystrophien
Langzeittracheostomie	Kongenitale Myopathien
	Myotone Dystrophien
	Metabolische Myopathien
	u. a. seltene NME

Tab. 2 Anwendung des RSV-Risiko-Scores bei Frühgeborenen 33 (+0) bis 35 (+6) SSW

Chronologisches Alter <3 Monate	1
Neurologische Erkrankung	1
Gewicht <10. Perzentile	1
Risikoentlassung (01.10.–31.03.)	1
Ältere Geschwister ^a	1
Mehrling	0,5
Krabbelstube (vermeidbar?!)	0,5
Tabakrauchbelastung (vermeidbar!!!)	0,5
Sozialstatus ^b	0,5
Summe	...

Ab 4 Punkten ist eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab indiziert

^aGeschwister im Kindergarten- und Schulalter

^bNiedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse

„neuralen Remodellings“ könnte eine besondere Form der Luftwegshyperreagibilität sich langfristig in einer gesteigerten Bereitschaft zur Luftwegsobstruktion bei neuerlichen Virusinfektionen manifestieren [29]. Der Unterschied zwischen Post-RSV-Atemwegserkrankung und der beim allergischen Asthma bronchiale bekannten Luftwegshyperreagibilität ist v. a. durch eine geringere Einbeziehung der glatten Bronchialmuskulatur und das Fehlen asthmatischer Umbauvorgänge an der Basalmembran charakterisiert [5]. Für das akute Stadium der Erkrankung wurden ein deutlich anderes Zell- und Mediatorsubstanzmuster [16, 17] sowie eine weitgehende Steroidinsensitivität der vorherrschenden Pathophysiologie beschrieben [6, 49]. Die Assoziation mit allergischer Sensibilisierung wird kontrovers diskutiert: Während einige Autoren keine Assoziation fanden [12, 43], wurde eine solche bei Kindern nach schweren Verläufen einer Bronchiolitis beschrieben [38, 41].

Ob die aus dem Tiermodell bekannte Möglichkeit einer über die Akuterkrankung hinaus reichenden längerfristigen

Viruspersistenz im Bronchialbaum zur humanen Pathophysiologie beiträgt, ist bis dato unklar geblieben [5, 39]. Ebenfalls noch unklar sind die individuellen (genetisch oder umweltbedingt vorgegebenen) Dispositionsfaktoren einschließlich der Rolle der Prämaturität mit dem noch unreifen Respirationstrakt und den strukturell „kleinen“ Atemwegen, welche ein Kind für diese chronische Post-RSV-Atemwegserkrankung prädestinieren [9, 41, 44].

Zurzeit gibt es keine gesicherten Behandlungsansätze. Es ist denkbar, dass in Zukunft eine Behandlung mit Leukotrienantagonisten eine Rolle spielen könnte [30].

Erkrankungen des Respirationstraktes.

RSV und andere virale respiratorische Pathogene können im Rahmen einer zystischen Fibrose („cystic fibrosis“, CF) zu signifikanten, klinisch und lungenfunktions-technisch erfassbaren Verschlechterungen führen und sind oft Wegbereiter für bakterielle Atemwegsbesiedelungen bzw. -erkrankungen, insbesondere durch *Pseudomonas aeruginosa* [13, 47, 48, 50]. Obwohl es aufgrund fehlender Studiendaten noch keine Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe

mit Palivizumab bei CF-Patienten gibt [23], liefert die internationale Fachdiskussion doch einige Hinweise für die Sinnhaftigkeit einer solchen Maßnahme [24]. Einige weitere Erkrankungen des Respirationstraktes (■ **Tab. 1**) kommen für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab über 1 oder 2 RSV-Saisonen in Frage. Voraussetzung hierfür ist die Indikationsstellung in einem pädiatrisch-pulmonologischen Zentrum.

Neuromuskuläre Erkrankungen. Eine neuere Publikation [52] weist sehr eindrucksvoll auf neuromuskuläre Erkrankungen (NME) als unabhängigen Risikofaktor für schwere RSV-Erkrankungen mit signifikant höheren Intensivstationszuweisungen (45 vs. 10%, relatives Risiko 4,94) und höheren Raten an mechanischer Beatmung (66 vs. 13%, relatives Risiko 3,85) hin. In der Gruppe mit NME waren Kinder mit Hydrozephalus (4%), Zerebralparese und zentralem Hypoventilationssyndrom (58%), genetischen Defekten/Chromosomenaberrationen (11%), NME im engeren Sinne (11%), schweren Entwicklungsrückständen (7%), peripheren Nervenläsionen (3%) und ZNS-Tumoren/Epilepsie (7%) inkludiert. Patienten mit Zerebralparese und NME, die zu rezidivierenden Aspirationen neigen und eine eingeschränkte Sekretclearance zeigen, und Frühgeborene mit BPD haben eine vergleichbar hohe respiratorische Morbidität durch RSV-Infektionen [2]. In der neuropädiatrischen Diskussion wurden das „floppy infant“-Syndrom sowie klassische NME für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab nach Indikationsstellung durch einen Neuropädiater empfohlen (■ **Tab. 1**).

Frühgeborene 33(+0) bis 35(+6) Schwangerschaftswochen.

Palivizumab ist für Frühgeborene (FG) mit oder ohne BPD unter 36 Schwangerschaftswochen (SSW) zugelassen [25]. Aufgrund der hohen Kosten einerseits und der deutlich größeren Zahl von FG in dieser Gestationsgruppe verglichen mit FG unter 33 SSW haben internationale Fachgesellschaften wie die American Academy of Pediatrics eine deutliche Indikationeneinschränkung durch zusätzliche Risikofaktoren vorgeschlagen [31]. Frühgeburtlichkeit per se führt zu einem schwereren Krankheitsverlauf der RSV-Infektion, gehäuften Zuweisungen auf die Intensivstation und zu hö-

heren Raten an mechanischer Beatmung [26, 32]. Zwischen den verschiedenen Gestationsgruppen existieren diesbezüglich keine Unterschiede [14, 37]. Andererseits gibt es jedoch auch epidemiologische Hinweise darauf, dass die RSV-Hospitalisierungsrate von FG mit 33–35 SSW nur gering über der von reifgeborenen Säuglingen liegt [20, 34]. Somit erscheint es sinnvoll, die Kinder mit dem größten Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung herauszufiltern und diesen Palivizumab zu verabreichen. Unter Berücksichtigung der Daten der deutsch-österreichischen Kooperationsstudie [8], die die Grundlage der deutschen Empfehlungen darstellt, und des bereits publizierten österreichischen RSV-Risiko-Scores [33] wurde die Empfehlung für FG mit 33(+0) bis 35(+6) SSW dahingehend dargestellt und nur hinsichtlich des chronologischen Alters und des Geburtsgewichtes abgeändert (■ Tab. 2).

Immundefekte/Immunsuppression. Palivizumab erwies sich in 2 Phase-1-Studien an Erwachsenen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) als sicher und gut verträglich [3]. Bei Kindern konnte nach Knochenmarktransplantation in einem Entscheidungsbaummodell ein Überlebensvorteil von 10% nach Gabe von Palivizumab errechnet werden; eine randomisierte kontrollierte Studie dazu steht noch aus [45]. Bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen konnte unter Chemotherapie ein im Gegensatz zu Erwachsenen benigner Verlauf der RSV-Erkrankung nachgewiesen werden [7]. HIV-positive Kinder zeigten schwere RSV-Erkrankungen des unteren Respirationstraktes [22]. Dementsprechend soll bei Kindern mit angeborenem Immundefekt, Kindern nach HSZT oder Kindern unter ausgeprägter Immunsuppression eine RSV-Prophylaxe überlegt werden.

Pharmaökonomie. Abschließend soll auch der pharmakoökonomische Aspekt der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab angesprochen werden. Die Kosten der 5 monatlichen Injektionen sind bekanntermaßen hoch, in einem Kosteneffizienzmodell konnte jedoch für alle Subgruppen [FG, BPD, angeborene Herzfehler („congenital heart disease“, CHD)] eine Kosteneffektivität

nachgewiesen werden [28]. Unter Anwendung dieses pharmakoökonomischen Modells auf die österreichischen Daten zeigten sich Kosten pro „quality-adjusted year of life“ (QALY) für die BPD in Höhe von EUR 21.672/QALY, für FG in Höhe von EUR 14.439/QALY, und für CHD in Höhe von EUR 11.390/QALY aus der Perspektive des Krankenversicherungsträgers [36]. Unter der gesellschaftlichen Perspektive lagen die Werte teilweise um ein Vielfaches darunter. Die einzigen vorliegenden Vergleichszahlen in Europa kommen aus Großbritannien, wo ein Wert unter 30.000 Pfund (aktuell etwa 44.000 EUR)/QALY für ein Medikament als kosteneffektiv gilt.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Honorare und Reisekostenübernahmen im Rahmen von Vorträgen zum Thema RSV und/oder Palivizumab von Fa. Abbott Ges.mBH erhalten.

Literatur

1. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N et al. (1988) Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 113: 826–830
2. Arnold SR, Wang EE, Law BJ et al. (1999) Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Pediatr Infect Dis J* 18: 866–869
3. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WMC et al. (2004) Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Thorax* 59: 512–516
4. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ et al. (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185: 1222–1228
5. Cole PD, Suh JS, Stiles J et al. (2001) Benign outcome of RSV infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 37: 24–29
6. Döring G, Gusenleitner W, Belohradsky BH et al. (2006) The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. *Pediatr Infect Dis J* 25: 1188–1190
7. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA et al. (1999) Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 103: 619–626
8. Hu C, Wedde-Beer K, Auais A et al. (2002) Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: 494–502
9. Kim CK, Kim SW, Park CS et al. (2003) Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 112: 64–71
10. King KA, Hu C, Rodriguez MM et al. (2001) Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 24: 101–107
11. Madhi SA, Schoub B, Simmank K et al. (2000) Increased burden of respiratory viral associated severe lower respiratory tract infections in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr* 137: 78–84
12. Malfroot A, Adam G, Ciofu O et al. for the ECFS Vaccination group (2005) Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 4: 77–87
13. Resch B, Nuijten MJ, Lebmeier M et al. (2006) The cost-effectiveness of palivizumab in Austria. *Value Health* 9: A94
14. Sampalis JS (2003) Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 143: S150–S156
15. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J et al. (2002) RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 20:1277–1283
16. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. (1999) Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354: 541–545
17. Tortorolo L, Langer A, Polidori G et al. (2005) Neutrophin overexpression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 233–237
18. Van Ewijk BE, Wolfs TF, Aerts PC et al. (2007) RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells. *Pediatr Res* 61: 398–403
19. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV et al. (2002) Respiratory outcome in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immunoglobulin. *Am J Med* 112: 627–633
20. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O et al., and the DSM RSV Ped Study Group (2007) Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J* 26: 485–491

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.MonatsschriftKinderheilkunde.de