

## **Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern**

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)

Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V.

**AWMF-LL 048-012**

## Anlass der Stellungnahme

Eine aktive Impfung gegen RSV ist derzeit nicht verfügbar, nachdem ein erster Aktiv-Impfstoff mit einem formalin-inaktivierten Virus zu Todesfällen geführt hatte (1) und ein gegen das Fusions-Antigen (F-Protein) des RSV immunisierender Impfstoff (2) nicht zur Anwendung bei RSV-naiven Kindern weiterentwickelt wurde.

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  $\leq 35$  Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zugelassen. Die Zulassung gründet sich im Wesentlichen auf eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie bei Frühgeborenen (IMpact-Studie) (3). Nach einer weiteren doppelblinden placebokontrollierten klinischen Studie, diesmal bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (4), wurden 2003 auch „Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern“ in die Zulassung eingeschlossen. Zur Prophylaxe ist Palivizumab für 5 Injektionen im Abstand von 1 Monat während der RSV-Saison (normalerweise Oktober/November-März/April) zugelassen (5). Seit Juni 2008 liegt eine „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ von Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses vor (6).

Die vorliegende Neuerstellung dieser Leitlinie berücksichtigt neue Studien – insbesondere zur Bestimmung des Risikos für eine schwere RSV-Erkrankung – neue epidemiologische Daten und die Bewertung dieser Daten in Leitlinien anderer Länder. Zusätzlich wurden die kinder-kardiologischen Indikationen integriert.

## **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 Antigen-Testung nachgewiesen (7).

Besonders Hoch-Risiko Kinder mit Frühgeburtlichkeit, chronischer Lungenerkrankung, angeborenen Herzfehlern, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und chromosomalen Aberrationen wie der Trisomie 21 können von einem schweren Verlauf betroffen sein. (8). Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen müssen häufiger intensivmedizinisch betreut und endotracheal beatmet werden (9). Zu weiteren bekannten Risikofaktoren gehören Alter unter 6 Monaten, Mehrlingsgeburt, männliches Geschlecht, Geschwisterkinder im Kleinkindalter, Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt, niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern, enge häusliche Verhältnisse, Unterernährung, positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen oder Asthma, niedrige RSV Antikörper im Nabelschnurblut und Aufwachsen in Höhenlagen (8).

In einer Deutschland-weiten Erhebung (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland: 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/beatmet werden mussten. Fünf dieser 113 intensivpflichtigen Patienten verstarben, drei während der Krankenhausbehandlung, zwei kurz danach (10). Jeder fünfte Patient hatte die Infektion nosokomial erworben, jeder zweite war frühgeboren (< 37 SSW). In einer Studie mit 1.568 prospektiv dokumentierten RSV-Hospitalisationen bei Kindern in Deutschland 1999-2005 (9,11) waren 26% Frühgeborene, 3% hatten eine chronische Lungenerkrankung und 5% waren von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. Sieben der 1.568 RSV-erkrankten Kinder (0,4%) verstarben (2 Reifgeborene, 5 Frühgeborene). Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion insgesamt gering.

## Wirksamkeit von Palivizumab

Die biologische Wirksamkeit von Palivizumab wurde *in vitro* und *in vivo* im Tierversuch nachgewiesen: Palivizumab bindet das Fusions-Protein des Virus, welches für das Eindringen in die Zelle wichtig ist (9).

### Wirksamkeit bei Frühgeborenen (Zulassungsstudie)

Bisher gibt es lediglich eine multinationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, die die klinische Wirksamkeit von Palivizumab bei Frühgeborenen geprüft hat. Die Zulassung und internationalen Empfehlungen bezogen auf Frühgeborene beruhen zum größten Teil hierauf. Die höchste Evidenzklasse lässt sich also mit den vorliegenden Daten nicht erreichen. Die Studie ist wegen ihrer besonderen lokalen Bedingungen (Durchführung vorwiegend in USA und Kanada) auch immer wieder Gegenstand von z.T. berechtigten kritischen Beurteilungen gewesen. Die Ergebnisse der Studie [IMpact] (RCT, n = 1.502, Evidenzstufe I b) (3) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei Frühgeborenen  $\leq 35$  SSW sank die Rate der stationären Einweisungen wegen RSV-Infektion von 10.6% auf 4.8% (55% Reduktion,  $p < 0.001$ ). Um den stationären Aufenthalt bei einem Kind zu vermeiden, mussten folglich 17 dieser Risikokinder im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten (11).
- Die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe bezüglich der Vermeidung stationärer Behandlungen war in der durch RSV-Infektionen am meisten gefährdeten Patientengruppe der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie geringer (12.8 auf 7.9%; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen ( $< 35$  SSW) ohne bronchopulmonale Dysplasie (8.1 auf 1.8%; 78% Reduktion).
- Insgesamt war die Zahl der intensivmedizinisch betreuten Patienten sehr gering, jedoch etwas höher in der Placebo-Gruppe (3%) im Vergleich zur Palivizumab-Gruppe (1,3%) ( $p = 0,026$ ). Die Zahl der beatmeten oder verstorbenen Patienten war zwischen der Palivizumab- und Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich.

### Wirksamkeit bei Kindern mit konnatalen Herzerkrankungen (Zulassungsstudie)

Eine weitere multinationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie in Europa und Nordamerika hat die klinische Wirksamkeit von Palivizumab bei Kindern unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten Herzfehlern geprüft (n = 1287, Evidenzstufe Ib) (4). Ausgeschlossen

waren Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre oder älter waren, Kinder nach einer korrigierenden Herzoperation / Intervention, sowie Kinder in instabilem kardialen oder respiratorischen Zustand (4):

- In der Gesamtgruppe konnte während der monatlichen Prophylaxe die Anzahl der stationären Aufnahmen wegen einer RSV-Infektion von 9,7% auf 5,3% gesenkt werden ( $p=0,003$ ).
- In einer post-hoc Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Säuglinge < 6 Monate deutlicher von der Prophylaxe profitierten (Plazebo 12,2% vs. Verum 6,0%) als Säuglinge zwischen 6 und 12 Monaten (7,3% vs. 6,1%) oder Kinder im 2. Lebensjahr (4,3% vs. 1,8%).
- Eine weitere Subgruppenanalyse ergab bei den zyanotischen Patienten (PA-VSD, PA-IVS, TOF, univentrikuläres Herz, DORV-TGA, Ebstein, D-TGA  $\pm$  VSD  $\pm$  PS) kaum Effekte (7,9% vs. 5,6%), während bei den „anderen“ Herzfehlern dementsprechend größere Therapieeffekte (11,8% vs. 5,0%) nachzuweisen waren.
- Die positiven Effekte in der Gesamtgruppe umfassten auch die Krankenhausaufenthaltsdauer (129 vs. 57 Tage/100 Patienten,  $p=0,003$ ). Bei der Anzahl (3,7% vs. 2,0%,  $p=0,094$ ) sowie der Dauer (71 vs. 16 Tage/100 Patienten,  $p=0,080$ ) von Intensivstationsaufenthalten zeichnete sich nur ein Trend ab. Bezüglich der Häufigkeit oder Dauer einer Beatmung, sowie der tödlichen Ereignissen konnten bei der unzureichenden Fallzahl keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

In den beiden Zulassungs-Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe bei den erfassten Nebenwirkungen (Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Unruhe und selten Transaminasen-Erhöhung).

### Weiterentwicklung der passiven Immunisierung

Motavizumab, die Weiterentwicklung von Palivizumab, war in klinischen Studien ebenfalls RSV-prophylaktisch wirksam, mindestens gleich wie Palivizumab (13, 14) bei Frühgeborenen, gering besser bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (15). Trotzdem – wahrscheinlich aufgrund der bei Motavizumab häufiger vorkommenden Hautreaktionen (15) - wurde vom Hersteller der Zulassungsantrag bei der FDA 2010 zurückgezogen (<http://pressroom.medimmune.com/press-releases/2010/12/21/medimmune-discontinues-development-of-motavizumab-for-rsv-prophylaxis-indication/>; 04.04.2012).

## Anwendungssicherheit

Bei zulassungsgemäßer Anwendung hat sich gezeigt, dass in den Intervallen zwischen den ersten drei Injektionen die meisten „Durchbruchs-Erkrankungen“ stattfinden (16). Dies wird den sich erst aufbauenden Antikörper-Spiegeln zugeschrieben – und daher sind die 4-Wochen-Intervalle zum Prophylaxe-Beginn strikt einzuhalten. Aus dem genannten Grund kann auch die auf das Gewicht bezogene Dosierung aufgerundet und das Verwerfen von Resten vermieden werden.

Maßnahmen wie Operationen an der Herzlungenmaschine reduzieren die Antikörperspiegel (4), die daher unmittelbar im Anschluss wieder aufgefüllt werden müssen. (17).

Nach der Zulassung von Palivizumab wurden selten ( $>1/10.000$   $<1/1000$ ) Apnoen und sehr selten ( $<1/10.000$ ) anaphylaktische Reaktionen und Urtikaria beobachtet (5). Im deutschen Palivizumab-Register, einer prospektiven Anwendungsbeobachtung niedergelassener Kinderärzte zur passiven Immunisierung mit Palivizumab (18) wurden bei 10.686 Kindern insgesamt 49.608 Injektionen dokumentiert. Das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse nach Palivizumab war sehr gering und lag bei 0,2 auf 1.000 Injektionen, am häufigsten traten Hautausschlag oder Dyspnoe auf.

## Rehospitalisierungs-Risiko

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass alle Schlussfolgerungen, die aus der IMPact-Studie (3) abgeleitet sind, von einer Studie an einer überwiegend amerikanisch/kanadischen Frühgeborenenkohorte ausgehen. In dieser Studien-Kohorte, die besonders viele Frühgeborene mit BPD (etwa 50%) umfasste, betrug die Hospitalisationsrate an allen beteiligten Orten mindestens 10% bei Frühgeborenen  $< 35$  SSW. Es ist davon auszugehen, dass die RSV-Rehospitalisationsrate eines unselektierten Frühgeborenenkollektivs niedriger liegt. So betrug die Rehospitalisationsrate in einer Kohorte von 1.103 Frühgeborenen  $< 35$  SSW aus dem Münchner Raum 5,2% und bei Frühgeborenen mit BPD 15,0% (19). Die folgende Tabelle zeigt Rehospitalisierungsraten (RSV-Luftwegsinfektionen) bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung (BPD) bezogen auf die Gestationsdauer aus verschiedenen europäischen Ländern.

**Tabelle 1:****Hospitalisierungsraten durch RSV-Erkrankung bei Frühgeborenen ohne BPD**

Zahl der Winter, in denen die einzelnen Kinder überwacht wurden (Jahre / Studiendauer insgesamt)	Rehospitalisierungsrate (Aufnahmerate pro Jahr)				Studie/Ort (Referenz)
	<b>Gestationsalter</b>				
	<b>&lt; 25 SSW</b>	<b>26 – 28 SSW</b>	<b>29 – 32 SSW</b>	<b>32 – 35 SSW</b>	
2 (2)	8/141 (5.7%)	25/349 (7.2%)	64/1307 (4.9%)	121/4003 (3.0%)	Hospitalisierungs-Inzidenz prospektiv, Schweden (20)
2 (10)	12/168 (7.1%)		35/498 (6.8%)	50/1133 (3.7%)	Kohorte, retrospektiv (Universitätsklinik, laut Autoren allerdings bevölkerungs- repräsentativ), Finnland (21)
2 (2)	3/66 (4.5%)		8/224 (3.6%)	15/308 (4.8%)	Kohorte, prospektiv rekrutiert aus 9 neonatologischen Kliniken, Münchner Raum (19)

Frühgeborene mit BPD wurden ausgeschlossen. Gestationsalters-Klassen entsprechend der AAP-Leitlinie (22).

Wenn die empfohlene Prophylaxe durchgeführt wird, kann aus der Rate der „Durchbruchserkrankungen“ - in Deutschland 2,5% (23) - auf die Rate der Erkrankungen bei Kindern ohne Prophylaxe geschlossen werden. In der IMPact-Studie betrug das Risiko einer Hospitalisierung der Kinder mit Prophylaxe 0.45. Für Risiko-Kinder ohne Prophylaxe in Deutschland läßt sich so eine Hospitalisierungsrate von 2,5 geteilt durch 0.45, also etwa 5%, errechnen

Auch in der Nachfolge-Studie bei Kindern mit Palivizumab (24) in den Studienländern der IMPact-Studie war die RSV-Hospitalisierungs-Rate geringer als in der IMPact-Studie. Sie betrug 3,9% bei Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung und 1,9 % bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung. Das Palivizumab Outcomes Registry wertete 19.548 Kinder aus, die 2000-2004 eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten hatten, und fand eine RSV-positive Hospitalisierungsrate von insgesamt 1,3%. Unter diesen Kindern hatten 9,1% angeborene Atemwegsanomalien oder neuromuskuläre Erkrankungen (25).

In Deutschland wurden zuerst in der Münchner RSV-Studie (19) bei einer Kohorte von 1.103 Frühgeborenen < 35 SSW folgende unabhängige Risikofaktoren identifiziert: Männliches

Geschlecht, chronische Lungenerkrankung/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 zwischen 29 und 35 SSW eine Erhöhung des Re-Hospitalisierungs-Risikos aufgrund einer RSV-Infektion durch folgende Risikofaktoren gesichert werden (26):

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

Risikofaktoren für eine Rehospitalisierung wegen RSV-Infektion speziell für Frühgeborene von 33-35 SSW wurden aus der spanischen FLIP-Kohorte ermittelt und an der Münchner Kohorte validiert (27). Gefunden wurden: Junges Alter bei RSV-Saisonbeginn, niedriges Geburtsgewicht, Geschwister über 2 Jahre, Atopie oder Giemen bei Familienmitgliedern, Stillen weniger als 2 Monate, männliches Geschlecht und Krippen-Besuch. Die Verwendung eines Rechenmodells ergab eine prädiktive Genauigkeit der Vorhersage einer RSV-Rehospitalisation von 75% (27).

Auch bei anderen Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen (9), pulmonalen oder Systemerkrankungen (Immundefekte, Trisomie 21, Stoffwechseldefekte) besteht prinzipiell das Risiko schwer verlaufender RSV-Erkrankungen (28,29,30). In einer deutschen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen eine höhere Letalität im Rahmen der RSV-Infektion aufweisen, und häufiger intensivmedizinisch betreut und intratracheal beatmet werden mussten (9).

#### Einfluss der RSV-Prophylaxe auf obstruktive Atemwegsbeschwerden

Schon die große 1999 veröffentlichte *Tucson Children's Respiratory Study* hatte Hinweise darauf ergeben, dass frühkindliche Virusinfektionen mit einem erhöhten Risiko verbunden sind, im späteren Leben eine erhöhte bronchiale Reizempfindlichkeit zu entwickeln (31). Seitdem haben tierexperimentelle wie auch epidemiologische Studien (letztere v.a. in Skandinavien und Nordamerika) mögliche Zusammenhänge zwischen frühkindlicher Virusinfektion (RSV, aber auch Rhinoviren) und Begünstigung eines atopischen Phänotyps, Lungenfunktionsveränderungen und obstruktiven Atemwegsbeschwerden untersucht (32). Retrospektive Interventionsstudien



analysierten daraufhin das Präventionspotenzial von Palivizumab *quo ad* obstruktiver Atemwegsbeschwerden. Die erste Studie, die eine Verminderung von rezidivierendem Giemen bei 2-4 Jahre alten Kindern, die als Frühgeborene Palivizumab erhielten, beschrieb (33), war als Fall-Kontrollstudie und wegen weiterer methodischer Schwächen berechtigter Kritik ausgesetzt (34). Eine weitere Fallkontrollstudie in derselben Altersgruppe (35) konnte eine geringere Rate von wiederholtem Giemen in der Palivizumab-Prophylaxegruppe nur finden, wenn die Familien nicht-atopisch waren (OR 0.2 [0.07-0.59]). Der Evidenz-Level dieses Befundes ist bei 2b einzuordnen. Mit dem Behandlungsziel „Asthma-Prävention“ kann die Palivizumab-Prophylaxe daher auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht empfohlen werden.

#### Risiken bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen

Für Kinder mit angeborenen Herzerkrankungen konnte in einer epidemiologischen Studie in Spanien (36) bestätigt werden, dass insbesondere Säuglinge mit angeborenen Herzerkrankungen die höchsten RSV-Hospitalisierungsraten aufweisen. Weitere Risikofaktoren waren das Vorliegen eines 22q11 Mikrodeletionssyndroms, eine unvollständige RSV-Immunglobulinprophylaxe, eine Trisomie 21, sowie eine gleichzeitig bestehende Frühgeburtlichkeit. Im Gegensatz zu den Daten der randomisierten Studie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (4) konnte das Vorliegen eines zyanotischen Vitiums im Vergleich zu anderen hämodynamisch relevanten Herzfehlern nicht als protektiver Faktor für eine hospitalisierungspflichtige RSV-Infektion identifiziert werden. Leider fehlen in der randomisierten Studie die Angaben zu einem möglichen Altersunterschied der eingeschlossenen Patienten mit zyanotischen versus azyanotischen Herzfehlern, der die niedrigere Hospitalisierungsrate bei den Kindern mit zyanotischem Vitium erklären könnte.

#### **Übersicht über internationale Leitlinien (im Vergleich)**

Im mitteleuropäischen Raum gibt es verschiedene Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe, die sich zum Teil erheblich unterscheiden. Ein Konsensus-Statement zwischen Neonatologen, Infektiologen und Pneumologen aus der Schweiz empfiehlt den Einsatz von Palivizumab ausschließlich bei Säuglingen  $\leq 12$  Monaten mit Heimsauerstoff-pflichtiger oder mittelschwerer bis schwerer BPD (37). Auch das Joint Committee on Vaccination and Immunisation in Großbritannien empfiehlt, vorwiegend aus Gründen der Kosten-Effektivität, eine Prophylaxe lediglich bei Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung sowie bei Patienten mit angeborenen hämodynamisch wirksamen Herzvitien unter Berücksichtigung genauer Altersgrenzen (Statement on immunisation for

Respiratory Syncytial Virus. [http://www.dh.gov.uk/ab/JCVI/DH\\_094744](http://www.dh.gov.uk/ab/JCVI/DH_094744); Oktober 2010). Demgegenüber wurde in einem Konsensuspapier österreichischer Kollegen eine wesentlich breitere Indikationsstellung vorgeschlagen. Hier ist die Palivizumab-Prophylaxe nicht nur für alle Frühgeborenen mit therapiepflichtiger, bronchopulmonaler Dysplasie (chronischer Lungenerkrankung)  $\leq 24$  Monaten empfohlen, sondern auch für alle Frühgeborenen  $\leq 28$  SSW bis zu einem Alter von 12 Monaten, und bei Frühgeborenen von 29 (+0) bis 32(+6) SSW in einem Alter von  $\leq 6$  Monaten bzw. Frühgeborenen 33 (+0) bis 35 (+6) SSW in einem Alter von  $\leq 3$  Monaten unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren mit Hilfe eines Scoresystems (38).

In den meisten internationalen Empfehlungen besteht eine Übereinstimmung bzgl. der Empfehlung der RSV-Prophylaxe für Frühgeborene im ersten Lebensjahr mit chronischer Lungenerkrankung, sowie Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahre mit hämodynamisch wirksamem Herzvitium. Viele Leitlinien beziehen zusätzlich alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von  $\leq 28$  SSW unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren in die Prophylaxeempfehlungen mit ein. Darüber hinaus gibt es erhebliche Unterschiede bezüglich einer Empfehlung für Frühgeborene zwischen 29 und 35 SSW.

Die im Folgenden gegebenen Empfehlungen sind nach hohem und mittlerem Risiko für schwere RSV-Erkrankungen abgestuft. Sie beruhen einerseits auf Risikofaktoren, die in Deutschland und Österreich vor der Zulassung der Prophylaxe mit Palivizumab ermittelt wurden (19,26,27), sowie andererseits auf Risikofaktoren, die durch internationale und deutsche wissenschaftliche Publikationen belegt sind.

## **Stellungnahme zum kalkulierten Einsatz von Palivizumab**

Ein **hohes Risiko**, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben:

Kinder

- im Alter von  $\leq 24$  Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung [Bedarf der O<sub>2</sub>-Supplementation und/oder CPAP/Beatmung im Alter von 36 Wochen postmenstruationem (39,40)] bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden.
- im Alter von  $\leq 12$  Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie)

Ein **mittleres Risiko**, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben:

Kinder

- im Alter von  $\leq 12$  Monaten zum Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von  $\leq 28+6$  Schwangerschaftswochen geboren wurden.
- im Alter von  $\leq 6$  Monaten zum Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 SSW geboren wurden, mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: a) Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison, b) Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung, c) schwere neurologische Grunderkrankung.
- im Alter von  $\leq 12$  Monaten zum Beginn der RSV-Saison mit einer anderen Grunderkrankung mit schwerer Beeinträchtigung (z.B. anhaltendem O<sub>2</sub>-Bedarf) der respiratorischen Kapazität (z.B. neuromuskuläre Erkrankung, Trisomie 21, Zwerchfellhernie) oder schwerer Immundefizienz.
- im Alter von  $> 12$  bis  $\leq 24$  Monaten zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit

pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie.

KEIN erhöhtes Risiko und somit KEINE Indikation zur RSV-Immunglobulinprophylaxe weisen Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern auf, wie z.B. persistierendes Foramen ovale, bikuspidale Aortenklappe, leichte und aktuell nicht therapiebedürftige Pulmonal-, Aorten-, oder Aortenisthmusstenose, kleiner isolierter Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, sowie ein kleiner Ductus arteriosus. Ferner weisen Kinder, deren Herzfehler adäquat korrigiert wurden (Operation / Intervention) kein erhöhtes Risiko mehr auf, wenn sie nicht noch wegen einer Herzinsuffizienz medikamentös behandelt werden müssen oder andere Risikofaktoren haben.

### **Prophylaxe-Empfehlung**

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

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

Die erste Dosis der RSV-Prophylaxe bei stationären Patienten, z.B. Frühgeborenen in der Neonatalpflege, sollte 48-72 Stunden vor Entlassung oder spätestens unmittelbar nach der Entlassung erfolgen. Valide Daten, die für einen Einsatz der RSV-Prophylaxe bereits während der stationären Behandlung von Frühgeborenen sprechen, liegen nicht vor [siehe auch AAP-Guideline (41)]. Die Prophylaxe mit Palivizumab kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden.

Bei Kindern unter Antikoagulation/Hämodilution kann bei strenger Indikationsstellung eine subkutane Anwendung von Palivizumab außerhalb der Fachinformation erwogen werden. Dies ist als individueller Behandlungsversuch aufzuklären und zu dokumentieren.

Eine zu Beginn oder unter der Saison begonnene Prophylaxe sollte über die Saison durchgeführt werden, es sei denn die Indikation trifft nicht mehr zu (z.B. nach Korrektur eines Herzfehlers).

Weitere Abstufungen die zu einem Abbruch der Prophylaxe unter der Saison führen würden, werden aus medizinischen Gründen als nicht sinnvoll erachtet.

Beginn und Ende der Prophylaxe sollen der aktuellen epidemiologischen Situation angepasst werden. Die RSV-Saison hat zeitweise eine Rhythmizität, häufig folgt einer früh (Oktober) beginnenden eine spät (Januar) beginnende Saison (42), die dann auch entsprechend später endet. Für eine Bestimmung des Prophylaxe-Beginns können als aktuelle epidemiologische Information die Aufnahme rate der lokalen Kinderklinik oder RSV-Nachweisraten virologischer Labors herangezogen werden. Allgemein kann bei einer Kinderklinik mittlerer Größe die RSV-Aufnahmerate (mindestens 2 RSV-erkrankte Kinder in einer Woche) als Indikator für den Beginn und die Dauer der RSV-Saison herangezogen werden.

Im Krankenhaus sind Personal und Eltern besonders über infektionshygienische Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition aufzuklären. Hierzu gehören v.a. die regelmäßige Händedesinfektion und die Kohortierung.

**Zusätzliche Maßnahmen für Risiko-Kinder** sind unabhängig von der Größe des Risikos unbedingt empfehlenswert:

- eine sorgfältige Händehygiene aller Kontaktpersonen (<http://www.wir-gegen-viren.de/>)
- In der Umgebung von Kindern soll nicht geraucht werden.
- Risikokinder sollten größere Personenansammlungen und Kinderkrippen vermeiden.
- Eine Ernährung mit Muttermilch ist zu empfehlen.

Neben den allgemein empfohlenen Impfungen soll auch die Indikationsstellung für eine Impfung gegen Influenza (zugelassen ab vollendetem 6. Lebensmonat mit geteilter Dosis) bei Risikopatienten und ihren engen Kontaktpersonen unbedingt geprüft werden.

Die Impletierung der LL kann durch den Vergleich der verwendeten Medikamenten-Menge (außerbudgetäre Erstattung) mit der Zahl der Kinder im Risiko abgeschätzt werden. Für die Risikokinder, die bislang auf Basis von Kohorten-Studien definiert wurden, sollte aussagekräftige Nutzen-Studien (RCT) durchgeführt werden.

**Autoren:**

Johannes Forster (DGPI\*)

Alfred Hager (DGPK)

Egbert Herting (GNPI)

Johannes Liese (DGPI\*)

Markus A. Rose, Stefan Zielen (GPP)

\* federführend

Weitere Teilnehmer der Konsensusrunden:

Klaus Deichmann (BVKJ)

Hans-Jürgen Wirthl, Katarina Eglin (BV „Das frühgeborene Kind“)

## Literatur

1. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S94-9.
2. Groothuis JR, King SJ, Hogerman DA, Paradiso PR, Simoes EA. Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PFP-2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia. *J Infect Dis* 1998 Feb;177(2):467-9.
3. The Impact study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102: 531-537
4. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143: 532-540
5. Fachinformation Synagis : Stand Dezember 2009 (Abbott GmbH) : <http://www.fachinfo.de>
6. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab; 19. Juni 2008: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf) (18.4.2012)
7. Gross M, Brune T, Jorch G, Rabe H, Hentschel R. Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life. *Infection* 2000;28: 34-37
8. Sommer C, Resch B, Simões EA.. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144-54
9. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, Stephan V, Rieger C, Herting E, Wygold T, Hornschuh F, Groothuis JR, Simon A; DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:485-91
10. Forster J, Rump D. Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland 2000. *Kinderärztliche Praxis* 2000;71: Abstracts 8. Jahrestagung DGPI:8(V40)
11. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, Peltner HU, Seiffert P, Süss-Grafeo A, Groothuis JR, Liese J, Pallacks R, Müller A; DSM RSV Paed Study Group. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1273-83

12. Scott LJ, Lamb HM. Palivizumab. *Drugs* 1999;58: 305-11; discussion 312-3
13. Fernández P, Trenholme A, Abarca K, Griffin MP, Hultquist M, Harris B, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. A phase 2, randomized, double-blind safety and pharmacokinetic assessment of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis with motavizumab and palivizumab administered in the same season. *BMC Pediatr.* 2010 Jun 3;10:38.
14. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):e35-51. Epub 2009 Dec 14.
15. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, Griffin MP; Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2011 Aug;70(2):186-91.
16. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, Fishbein, J, McRae P, Goessler M, Gatti A, Calcagno JA, Eki C, Harris KA, Joyave J, McFarland K, Protter P, Sullivan M, Stanford A, Lovett N, Ortiz M, Rojas S, Cyrus, S, Cyrus J, Cohen S, Buchin D, Riordan L, Zuniga M, Shah R, Minard C, Quintin A, Douglas G, van Houten J, Freutner S, Chartrand S, Nowatzke P, Romero J, Rhodes T, Benoit M, Walter E, Walker L, DeBonnett L, Cross M, Free T, Martin S, Shank K, Guedes B, Atkinson LA, Halpin GJ, Rouse K, Hand I, Geiss D, Marshall JR, Burleson L, Boland J, Seybold K, Hunter V, Unfer S, Schmucker J, Gley M, Marcus M, Thompson P, Milla P, Young C, Zanni R, Zinno V, Fetter-Zarzeka A, Busey A, Sokunbi MA, Airington S, Richard N, Muraligopal V, Lewis S, Weber FT, Giordano BP, Linehan D, Roach J, Davis R, Rzepka AA, Booth T, Smeltzer D, Walsh J, Arispe E, Rowley R, Bolling C, Botts T, Haskett K, Raby D, Batiz E, Gelfand A, Farrell L, Butler S, Colby L, Schochet P, Bentler J, Hirsch D, Wilkinson L, Aaronson A, Bennett E, Wingate J, Quinn D, Komendowski K, Deckard M, Frogel M, Nerwen C, Copenhagen S, Prater M, Wolsztein J, Mackey K, Benbow M, Naranjo M, Hensley S, Hayes C, Sadeghi H, Lawson SM, McCall M, Combs K, Ledbetter J, Sarnosky K, Swafford C, Speer M, Barton WJ, Mink JW, Lemm D, Hudak M, Case E, Rowen J, Fuentes S, Pane C, Richardson L, Chavarria C, Cassino D, Ghaffari K, Carroll C, Lee H, Guclu L, Johnson C, Blum V, Boron ML, Sorrentino M, Hirsch RL, Van Veldhuisen PC, Smith C; Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Jun;35(6):484-9.
17. JL Robinson; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing respiratory syncytial virus infections, *Paediatr Child Health* 2011;16:487-8
18. Simon A, Nowak H, Sterz R. Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. *Klin Padiatr.* 2011 Sep;223(5):292-8.



19. Liese JG, Grill E, Fischer B, Röckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH and The Munich RSV Study Group. Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162: 230–236
20. Naver L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden, *Acta Paediatr* 2004; 93:1470-73
21. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implication for Palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* Ed 2005;90 F64-68
22. American Academy of Pediatrics and Committee on Infectious Diseases and Committee on the Fetus and the Newborn. Revised indications for the use of Palivizumab and respiratory syncytial virus intravenous immune globuline for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003;112:1442-6
23. Simon A, Nowak H, Sterz R. Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. *Klin Padiatr.* 2011 Sep;223(5):292-8
24. Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Sep;20(9):874-9
25. Frogel M, Nerwen C, Boron M, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Groothuis J. Palivizumab Outcomes Registry Group. Improved outcomes with home-based administration of palivizumab: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct;27(10):870-3.
26. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BM, Burdach S, Resch R, Liese J. The risk of Respiratory Syncytial Virus related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1188-90
27. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, Guzman J; European RSV Risk Factor Study Group. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respir Res.* 2008 Dec 8;9:78.
28. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):810-7.
29. Simon A, Prusseit J, Müller A. Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *Open Microbiol J.* 2011;5:155-8.

30. Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Eur J Pediatr*. 2012 May;171(5):833-41.
31. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):541-5
32. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010 Dec;65(12):1045-52
33. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007;151:34-42, 42.e1
34. Meissner HC, Long SS. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheezing: a complex relationship. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):6-7.
35. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):256-62.
36. Medrano López C, García-Guereta L; CIVIC Study Group. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Dec;29(12):1077-82
37. Aebi C, Barazzone C, Günthardt J, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfammatter JP, Pfister RE. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis ®) – Update 2004. *Paediatrica* 2004;15: 12-16
38. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156:381-3
39. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729
40. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114:1305-1

41. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1694-701.
42. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection*. 2002;30:186-92.