



## **Leitlinienreport (Erstellung durch Johannes Forster/Johannes Liese)**

### **AWMF-LL 048-012**

#### **S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“**

#### **Aktualisierung 2017/2018**

Federführend herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Koordinatoren: J. Liese<sup>1/a</sup>, J. Forster<sup>2/b</sup>

Weitere Autoren: O. Adams<sup>3/c</sup> (Stellvertr. T. Mertens<sup>11/c</sup>), W. Brosi<sup>4/d</sup> (Stellvertr. R. Ulmer<sup>10/d</sup>), A. Hager<sup>5/e</sup>, K. Eglin<sup>6/f</sup> (Stellvertr. B. Grieb, Frankfurt), E. Herting<sup>7/g</sup>, J. Seidenberg<sup>8/h</sup>, P. Stock<sup>9/h</sup>

- 1 Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Universitätskinderklinik Würzburg
- 2 Freiburg und Merzhausen
- 3 Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- 4 Kinder- und Jugendarztpraxis Dr. Brosi, Würzburg
- 5 Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Dt. Herzzentrum München, TU
- 6 Frankfurt/Main
- 7 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 8 Klinikum Oldenburg AöR, Päd. Pneumologie und Allergologie
- 9 AKK Altonaer Kinderkrankenhaus GmbH, Hamburg
- 10 Kinder- und Jugendarztpraxis Lauf
- 11 Institut für **Virologie**, Universitätsklinikum Ulm

#### Koordinatoren und Autoren wurden durch die folgenden Fachgesellschaften/ Institutionen mandatiert:

- a Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
- b Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- c Gesellschaft für Virologie (GfV)
- d Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)
- e Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V. (DGPK)
- f Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e. V.
- g Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- h Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

**Schlüsselwörter (Deutsch):**

Palivizumab, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Frühgeborene, angeborene Herzfehler, Lungenschaden (des Frühgeborenen)

**Keywords (Englisch):** Palivizumab, Respiratory Syncytial Virus (RSV), preterm neonate, congenital heart defect, chronic lung disease (after premature birth)

**1. Geltungsbereich und Zweck****Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas**

Respiratory syncytial virus (RSV) ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren. Hochrisikokinder, z.B. mit Frühgeburtlichkeit, chronischer Lungenerkrankung, angeborenen Herzfehlern, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und chromosomalen Aberrationen wie der Trisomie 21 können bei RSV Infektion von einem schweren Verlauf betroffen sein. Eine aktive Impfung oder ausreichend wirksame und sichere Therapie gegen RSV ist derzeit nicht verfügbar. Seit 1999 ist als passive Immunisierung 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 Frühgeborene mit behandlungsbedürftiger, bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zugelassen.

**Zielorientierung der Leitlinie**

Die vorliegende Leitlinie hat Empfehlungen zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen (vorwiegend RSV-Hospitalisierungen) durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern entwickelt. Die abgeleiteten Schlüsselempfehlungen wurden angepasst an das deutsche Gesundheitssystem.

**Patientenzielgruppe**

Risikokinder (s.o.) im ersten und zweiten Lebensjahr

**Versorgungsbereich**

Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie, Kinderkardiologie, Pädiatrische Pneumologie

**Versorgungssektor**

- ambulant/stationär/teilstationär
- Prävention, Früherkennung, Diagnostik
- primärärztliche / spezialisierte Versorgung

**Anwenderzielgruppe/Adressaten**

Die Leitlinie richtet sich an niedergelassene und im Krankenhaus tätige Kinder- und Jugendärzte, Neonatologen, Kinderkardiologen, Kinderpneumologen, Virologen und Eltern von frühgeborenen Kindern. Sie dient zur Information für Allgemein- und Hausärzte, Neuropädiater, Eltern und Betreuer weiterer Risikopatienten, sowie für alle Personengruppen, die bei Risikokindern für schwere RSV Infektionen schwerwiegende Krankheitsverläufe verhindern können, sei es durch allgemeine

Infektionsprophylaxe- und Hygienemaßnahmen oder durch den sinnvollen Einsatz der passiven Immunisierung.

## **2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen**

### **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen**

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)  
Gesellschaft für Virologie (GfV)  
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)  
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V. (DGPK)  
Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)  
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

### **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten**

Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e. V.

## **3. Methodologische Exaktheit**

### **Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)**

Die für das Management der Leitlinien-Erstellung wichtigen Themengebiete wurden in Form einer Gliederung konsentiert. Zu den Gliederungspunkten wurden die entsprechenden Stichwörter für die Literaturrecherche zuerst innerhalb der gesamten Leitliniengruppe identifiziert. Anschließend wurde von den Abschnitts-Autoren eine Literaturrecherche auf deutsch- und englischsprachige Originalartikel in PubMed durchgeführt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse von systematischen Reviews, Metaanalysen und Originalarbeiten durchsucht.

Die Heranziehung, Bewertung und Zitierung der Publikationen oblag zunächst den Autoren der einzelnen Abschnitte. Bei Vorlage der Abschnitte konnten von den weiteren Teilnehmern der LL-Gruppe zusätzliche Publikationen eingeführt werden. Die Wertigkeit der jeweiligen Publikationsliste wurde dann von allen Teilnehmern der Gruppe bei der Abstimmung über die Kernaussagen berücksichtigt.

### **Formulierung von Schlüsselfragen**

Die Schlüsselfragen wurden in Form von Kernaussagen-Vorschlägen im Sinne von Antwort-Vorschlägen erstellt. Wenn sich die zugrundeliegende Fragestellung nicht mit einer einzigen Kernaussage beantworten ließ, wurde eine zusätzliche Kernaussage formuliert.

### **Verwendung existierender Leitlinien zum Thema**

Die Aktualisierung dieser Leitlinie berücksichtigt die Vorschläge und deren Begründungen, die in internationalen Leitlinien zum Thema abgegeben wurden. Diese sind für die einzelnen Indikationen differenziert in Tabellenform dargestellt.

## **Systematische Literaturrecherche, Auswahl der Evidenz und Bewertung der Evidenz**

Siehe oben.

### **Erstellung von Evidenztabellen**

Entfällt

### **Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung**

#### **Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung**

Die **Anmeldung** der LL-Überarbeitung erfolgte am 28.12.2016 (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/048-012.html>). In die LL-Arbeitsgruppe traten die bis dahin beteiligten Fachgesellschaften ein und alle die sich bis Februar 2017 gemeldet hatten. Die Mandatierung der Teilnehmer lag bis zu diesem Zeitpunkt vor.

Die strukturierte Konsensfindung fand in den Arbeitstreffen und den folgenden im schriftlichen geführten Austausch wie folgt statt:

- Vorstellung aus Arbeitsgruppen durch AG Leiter
- Stille Notiz: Stellungnahmen zu entworfenen Empfehlungen
- Registrierung im Einzel, Umlaufverfahren, Reihendiskussion
- Vorherabstimmungen
  - Über alle Empfehlungen und Änderungswünsche
  - Festlegung der Diskussionspunkte
- Debattieren und Diskussion unter Verwendung von Zeitlimits
- Endgültige Abstimmung

Das **erste Arbeitstreffen** fand am 9.2.2017 in Würzburg statt. Es wurden die Gliederung (einschließlich der neu zu bearbeitenden Fragen, die Arbeitsverteilung und eine vorläufige Liste der Kernaussagen erstellt. Ebenfalls vorläufig, da auf Basis des Formulars von 2010 erhoben, wurden mögliche Interessenkonflikte bewertet. (*Protokoll in der Anlage*).

Nach Erarbeitung der neuen Textbausteine und Überarbeitung der Kernaussagen wurde ein **zweites Arbeitstreffen** am 29.6.2017 durchgeführt. Die Bewertung der möglichen Interessenkonflikte und die Abstimmung über die Kernaussagen im formalisierten Prozess fanden unter Leitung von Frau Prof. Kopp (AWMF) statt (*Protokoll und Abstimmungsergebnisse in der Anlage*).

Der vorgesehene Zeitplan für eine Beendigung des Prozesses im Herbst 2017 konnte nicht eingehalten werden. Sowohl die Bearbeitung der Rückmeldungen auf die erarbeitete erste präfinale Fassung wie auch die redaktionelle Bearbeitung waren zeitungsfähiger als vorhergesehen.

Die nächsten Arbeitsschritte waren:

Aufgrund der Kommentare wurde eine 2. präfinale Textfassung erstellt (September 2017). Nach deren Versand an die LL-Gruppe wurde eine 3. präfinale Textfassung erstellt einschließlich Änderung einzelner Kernaussagen (Februar 2018).

Zu dieser Fassung erfolgte eine Abstimmung und separat auch über die neu eingeführten Kernaussagen (*Abstimmungsergebnisse in der Anlage*). Die dazu nochmals gemachten Anmerkungen wurden von den LL-Koordinatoren als berechtigt angesehen und formal als

redaktionelle Änderungen behandelt. Es wurde daraufhin die **Finale Fassung** im August 2018 an die Mitglieder der LL-Gruppe versendet. Einsprüche erfolgten nicht.

Die Finale Fassung wurde im September 2018 an die Vorstände der teilnehmenden Fachgesellschaften mit der Bitte um Zustimmung versendet. Die Zustimmung aller beteiligter Fachgesellschaften erfolgte bis zum 18.10.2018, einzelne redaktionelle Textänderungsvorschläge wurden in die finale Textversion aufgenommen.

### **Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes**

Der Nutzen bei den einzelnen Indikationen ist evidenzbasiert dargestellt. An Outcomes wurden nur die gesundheitsbezogenen, nicht die ökonomischen Daten und Zielkriterien berücksichtigt.

Das Medikament Palivizumab ist seit 1999 zugelassen. Bezüglich der Sicherheit sind die seither gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Ergebnisse neuer Registerstudien in einem eigenen Abschnitt der LL dargestellt.

### **Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden**

Im Sinne des S2k-Charakters der vorliegenden Leitlinie wurden für die einzelnen Empfehlungen keine Evidenztabelle angelegt. Für die Erststellung der Empfehlungsgrade wurde die zugrundeliegende Evidenz innerhalb der Leitliniengruppe nach der Definition des CEBM Oxford (<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>) klassifiziert.

Der Empfehlungsgrad wurde gemäß AWMF-Vorschlag entwickelt (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>; 29.6.2017)

Der Empfehlungsgrad ist bei allen Kernaussagen anhand der Formulierung ersichtlich:

- „soll“ oder „soll nicht“ – Starke Empfehlung: erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.
- „sollte“ oder „sollte nicht“ – Empfehlung; erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.
- „kann“ oder „kann nicht“ – Empfehlung offen; kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/Risiko der Intervention.

Empfehlungen werden für definierte diagnostische oder therapeutische Interventionen abgegeben. Es konnten mit gleicher Graduierung sowohl positive als auch negative Empfehlungen abgegeben werden.

### **Konsensstärke**

Starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer

mehrheitliche Zustimmung Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer

kein Konsens Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

Pro Abstimmung gab es die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ oder „Enthaltung“.

#### **4. Externe Begutachtung und Verabschiedung**

##### **Pilottestung**

Entfällt. Die Akzeptanz der LL und die Adhärenz der Adressaten wurde aus dem Umgang der Adressaten mit der Vorgänger-Version als gut beurteilt (z.B. auf der Basis der Anfragen bei den Mitgliedern der LL-Gruppe)

##### **Externe Begutachtung**

Nicht notwendig. Die wissenschaftliche Bewertung der zugrundeliegenden Evidenz und Empfehlungen in Gesundheitssystemen, die dem deutschen ähnlich sind, ergeben sich aus der Darstellung internationaler LL.

##### **Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen**

Durch alle Fachgesellschaften bis zum 18.10.2018 erfolgt

#### **5. Redaktionelle Unabhängigkeit**

##### **Finanzierung der Leitlinie**

Die Arbeit der LL-Mitglieder erfolgte unentgeltlich. Die gemeinsamen Treffen fanden ohne Kosten für den Tagungsort in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg statt. Die Reisekosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) erstattet. Weitere Kosten betrafen die organisatorische und redaktionelle Betreuung durch das LL Sekretariat, die ebenfalls durch die Finanzierung der DGPI beglichen werden konnte. Die insgesamt finanzielle Unterstützung der DGPI betrug 2500,00 €.

##### **Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten**

Die Inhalte der Erklärungen von Interessenkonflikten wurden im Rahmen einer Konsensuskonferenz am 29.06.2017 in der Konsensgruppe diskutiert und bewertet. Vor Durchführung des formalen Konsentierungsprozesses wurden mit Unterstützung von Frau Prof Kopp (AWMF) die Abstimmungsmöglichkeiten festgelegt:

Es wurde festgestellt, dass für 8 der 10 Teilnehmer kein thematisch relevanter Interessenkonflikt vorlag, für 1 Mitglied ein Interessenkonflikt mit geringer Relevanz sowie für 1 Mitglied mit moderater Relevanz. In Übereinstimmung mit der Konsensgruppe stimmte das Mitglied mit Interessenkonflikt moderater Relevanz bei den Abstimmungen der Kernaussagen nicht mit ab.

#### **6. Verbreitung und Implementierung**

##### **Konzept zur Verbreitung und Implementierung**

Die LL wird bei der AWMF eingestellt. Für die Adressaten ist dies die wichtigste ad hoc-Quelle. Dies ist bekannt aus den Anfragen an die Mitglieder der LL-Gruppe, nachdem im letzten Herbst die Aktualisierung noch nicht fertiggestellt war.

Die LL wird auf den Webseiten der teilnehmenden Gesellschaften verlinkt. Es ist geplant eine Kurzfassung jeweils in den Zeitschriften der teilnehmenden Gesellschaften und im Deutschen Ärzteblatt zu publizieren.

### **Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie**

Z.Zt. keine

#### **Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen**

Keine organisatorischen Barrieren erkennbar. Finanzielle Barrieren bestehen keine mehr, seitdem das Präparat außerbudgetär erstattet wird.

#### **Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren**

Z.Zt. keine

## **7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

### **Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status**

Finalisierung mit Zustimmung aller Teilnehmer der LL-Gruppe August 2018

### **Aktualisierungsverfahren**

Die Gültigkeit dieser Leitlinie beträgt fünf Jahre, eine Aktualisierung ist für 2023 vorgesehen. Eine Überarbeitung der Leitlinie bei veränderter Datenlage erfolgt gegebenenfalls auch früher. Ansprechpartner für die Überarbeitung ist Prof. Dr. med. Johannes Liese, Kinderklinik, Universitäts-Klinikum Würzburg, Josef-Schneiderstr.2, 97080 Würzburg.

**Erstveröffentlichung:** 09/2006

**Überarbeitung von:** 08/2018

**Nächste Überprüfung geplant:** 08/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Inbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**