

Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®)

Update 2004

C. Aebi^{a)}, C. Barazzone^{b)}, J. Günthardt^{c)}, J. Hammer^{b)}, C. Kind^{a),d)}, D. Nadal^{a)}, J.-P. Pfammatter^{c)}, R.E. Pfister^{d)}

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Mitgliedern

- a) der Pädiatrischen Infektiologie Gruppe der Schweiz (PIGS)
- b) der Schweizerischen Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SAPP)
- c) der Schweizerischen Gesellschaft für Kinderkardiologie und
- d) der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN)

Was ist neu?

Gegenüber den 1999¹⁾ und 2002²⁾ formulierten Empfehlungen beinhaltet die vorliegende Revision zwei Neuerungen. Die Arbeitsgruppe *empfiehlt* die Verabreichung von Palivizumab für Kinder im chronologischen Alter < 12 Monaten zu Beginn der RSV-Saison mit:

- *Schwerer bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)*. Bei mittelschwerer BPD kann Palivizumab in Erwägung gezogen werden. Bei leichter BPD wird Palivizumab nicht empfohlen (*Definitionen in Tabelle 2*).
- *Nicht korrigiertem, hämodynamisch signifikantem kongenitalem Herzvitium und zusätzlichen Risikofaktoren* (zyanotisches Vitium, schwere pulmonale Hypertonie, manifeste Herzinsuffizienz). Die routinemässige Verabreichung an Kinder mit hämodynamisch signifikantem Herzvitium wird nicht empfohlen. *CAVE: Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Empfehlungen ist Palivizumab für Kinder mit kongenitalem Herzvitium noch nicht kassenzulässig (s. Limitatio in der Spezialitätenliste www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/d/). Die Finanzierung ist individuell zu regeln.*

Für Kinder ohne einen der genannten Risikofaktoren wird Palivizumab weiterhin nicht empfohlen.

Einleitung

Konsensusempfehlungen für die Verabreichung von Palivizumab in der Schweiz wurden erstmals 1999 formuliert.¹⁾ Eine erste Überarbeitung erfolgte im Jahr 2002.²⁾ Die

von Swissmedic kürzlich genehmigte Indikationserweiterung für Kinder mit hämodynamisch signifikantem kongenitalem Herzvitium erfordert nun eine erneute Überarbeitung. Entscheidungsgrundlagen liefern eine in Nordamerika und Europa durchgeführte randomisierte, placebo-kontrollierte Studie über die Anwendung von Palivizumab bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten kongenitalen Herzvitien³⁾ sowie eine aktuelle Studie über die Inzidenz von RSV-Hospitalisationen bei Kindern mit hämodynamisch signifikanten kongenitalen Herzvitien in der Schweiz.⁴⁾

RSV-Infektion und Palivizumab

Die RSV-Bronchiolitis ist die häufigste untere Atemwegsinfektion des Säuglings und führt bei 1–2% der jährlichen Geburtskohorte zur Hospitalisation infolge respiratorischer Insuffizienz und/oder ungenügender Flüssigkeitsaufnahme. Etablierte Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation sind geringes chronologisches Alter, Frühgeburtlichkeit, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und kongenitale Herzvitien. RSV verursacht jährliche Winterepidemien. In der Schweiz alternieren früh beginnende, hochfrequente Epidemien und spät beginnende, milde Epidemien.⁵⁾

Neben allgemeinen Massnahmen zur Expositionsprophylaxe besteht die einzige Präventionsmöglichkeit für Risikopatienten in der passiven Immunisierung mit Palivizumab (Synagis®), einem neutralisierenden monoklonalen Anti-RSV-Antikörper. Palivizumab wird während der RSV-Saison in monatlichen

Abständen in einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (IMPACT-Studie) wurde nachgewiesen, dass Palivizumab bei ehemaligen Frühgeborenen ≤ 35 SSW die Hospitalisationsrate signifikant von 10,6% auf 4,8% senkt (relative Reduktion 55%).⁶⁾ In der Subgruppe mit BPD verringerte Palivizumab die Hospitalisationsrate in nicht signifikanter Weise von 12,8% auf 7,9% (relative Reduktion 39%). Die Letalität wurde nicht beeinflusst. Unkontrollierte Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien ergaben bei Palivizumab-behandelten Patienten Hospitalisationsraten zwischen 1,6 und 9,0%.^{7–14)} Palivizumab ist sicher und gut verträglich.⁷⁾ Eine auf Meldungen an die Food and Drug-Administration in den USA beruhende Studie über schwere unerwünschte Medikamentenwirkungen bei Kindern unter 2 Jahren brachte Palivizumab mit 28% der Meldungen in Zusammenhang.¹⁵⁾ Eine kausale Verknüpfung konnte aber nicht hergestellt werden.¹⁶⁾ In Anlehnung an die Einschlusskriterien der IMPACT-Studie wird Palivizumab in den USA (1) für Frühgeborene ≤ 28 SSW bis ins Alter von 12 Monaten empfohlen, (2) für Frühgeborene mit 29–35 SSW bis ins Alter von 6 Monaten, wobei bei 33–35 SSW zusätzliche Risikofaktoren vorliegen müssen, und (3) für Kinder mit behandelter BPD bis ins Alter von 24 Monaten.¹⁷⁾ Nationale Empfehlungen anderer Länder variieren erheblich, sind aber im Allgemeinen deutlich restriktiver formuliert.

In der Schweiz kam die 1999 konstituierte interdisziplinäre Arbeitsgruppe nach sorgfältiger Analyse der verfügbaren Daten und einer Kosten-Effektivitäts-Analyse zum Schluss, dass die routinemässige Verabreichung von Palivizumab gemäss IMPACT-Kriterien nicht gerechtfertigt ist.¹⁾ Für diese Beurteilung massgebend waren die bescheidene Wirksamkeit, die fehlende Beeinflussung der Letalität sowie die hohen direkten Kosten von Fr. 60 000 bis Fr. 100 000 zur Verhütung einer einzigen RSV-Hospitalisation. Dennoch verfügte das Bundesamt für Sozialversicherungen (BSV) im Jahr 2000 in Anlehnung an die Einschlusskriterien der IMPACT-Studie⁶⁾ die limitierte Kassenzulässigkeit von Palivizumab (1) für ehemalige Frühgeborene mit einem Alter von ≤ 6 Monaten zu Beginn der RSV Saison und (2) für Kinder mit vorbestehender und bereits behandelter BPD im Alter von ≤ 12 Monaten zu Beginn der

Überarbeitete Empfehlungen für die Verabreichung von Palivizumab in der Schweiz

Aufgrund der dargelegten Daten zur Epidemiologie von RSV-Hospitalisationen bei Kindern mit Risikofaktoren und zur Wirksamkeit bei Kindern mit kongenitalem Herzvitium formuliert die interdisziplinäre Arbeitsgruppe folgende Empfehlungen:

- Die routinemässige Verabreichung von Palivizumab gemäss den bei Swissmedic registrierten oder den vom BSV als kassenpflichtig festgelegten Indikationen wird nicht empfohlen.** Entscheidend für dieses Statement sind, dass (1) die Wirksamkeit von Palivizumab bescheiden ist, (2) sich der RSV-Hospitalisationsverlauf ehemaliger Frühgeborener ohne zusätzliche Risikofaktoren in der Schweiz nicht substantiell von Nicht-Frühgeborenen unterscheidet und (3) die Verabreichung von Palivizumab nicht wirtschaftlich ist.
- Ehemalige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD):** Säuglinge mit BPD weisen ein substantiell erhöhtes Hospitalisationsrisiko auf. Für Kinder im chronologischen Alter < 12 Monaten zu Beginn der RSV-Saison und schwerer BPD gemäss internationaler Konsensusdefinition¹⁸⁾ empfiehlt die Arbeitsgruppe deshalb die Verabreichung von Palivizumab (Tabelle 2). Für Kinder mit mittelschwerer BPD kann Palivizumab in Erwägung gezogen werden. Die Indikationsstellung erfolgt durch die zuständigen Neonatologen und pädiatrischen Pneumologen. Für Kinder mit leichter BPD wird Palivizumab nicht empfohlen.
- Kinder mit hämodynamisch signifikantem kongenitalem Herzvitium:** Aufgrund der bescheidenen Wirksamkeit von Palivizumab³⁾, des geringen Hospitalisationsrisikos in der Schweiz, das im internationalen Vergleich in den Inzidenzbereich für Kinder ohne Risikofaktoren fällt, und der daraus folgenden exzessiv hohen Kosten zur Verhinderung einer RSV-Hospitalisation⁴⁾, wird die *routinemässige Verabreichung an Kinder mit kongenitalem Herzvitium nicht empfohlen*. Bei Vorliegen individueller Risikofaktoren kann Palivizumab für Kinder im chronologischen Alter von < 12 Monaten zu Beginn der

Hospitalisationsrate	Altersgruppe (Monate)			
	< 6	< 12	12-24	< 24
Kinder mit Herzvitium ¹⁾	2.5 (0.8-5.6)	2.0 (0.9-3.8)	0.5 (0.1-1.8)	1.3 (0.6-2.3)
Kinder ohne Herzvitium ¹⁾	1.8 (1.6-2.0)	1.2 (1.1-1.3)	0.2 (0.16-0.23)	0.7 (0.6-0.8)
Relatives Risiko	1.4 (0.6-3.1)	1.6 (0.8-3.2)	2.7 (0.7-9.7)	1.8 (1.0-3.3)

Tabelle 1: RSV-Hospitalisationsrisiko für Kinder mit oder ohne hämodynamisch signifikantes kongenitales Herzvitium im Kanton Bern, 1997 bis 2003⁴⁾

1) pro 100 Patientenjahre; 95% Vertrauensintervall in Klammern

RSV Saison. Im Jahr 2002 hat die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Empfehlungen für die Schweiz.²⁾ Als einzige Indikation wurde festgehalten, dass Palivizumab für Säuglinge in Erwägung gezogen werden kann, die zu Beginn der RSV-Saison < 12 Monate alt sind und eine Heimsauerstoffbedürftige BPD oder eine mittelschwere/ schwere BPD¹⁸⁾ aufweisen.

Palivizumab für Kinder mit kongenitalem Herzvitium

In der eingangs erwähnten randomisierten, placebo-kontrollierten Studie³⁾ bewirkte die Verabreichung von Palivizumab an Kinder < 24 Monaten mit kongenitalem Herzvitium eine Reduktion des RSV-Hospitalisationsrisikos von 9,7% auf 5,3% (relative Reduktion 45%, 95% Vertrauensintervall 23-67%). In der Subgruppenanalyse beschränkte sich eine *signifikante* Risikoreduktion auf Kinder < 6 Monaten (12,2% vs. 6,0%) und solche mit nicht-zyanotischen Vitien (11,8% vs. 5,0%). Eine Reduktion der Letalität wurde nicht nachgewiesen. Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde in den USA die Indikationsliste für Palivizumab erweitert für Kinder < 2 Jahren mit hämodynamisch signifikantem kongenitalem Herzvitium.¹⁷⁾

Eine populationsbasierte Studie⁴⁾ aus dem Kanton Bern, in der Hospitalisationsdaten von 1997 bis 2003 untersucht wurden, ergab für Kinder mit kongenitalem Herzvitium nach gleicher Definition wie oben³⁾ ein absolutes RSV-Hospitalisationsrisiko, das viermal kleiner war als in den USA.¹⁹⁾ Altersabhängige Hospitalisationsraten sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Die so etablierten absoluten RSV-Hospitalisationsrisiken lagen im internationalen Vergleich im Inzidenzbereich von Gesamtpopulationen ohne Risikofaktoren. Für die Altersgruppe von Säuglingen < 6 Monaten, für die eine signifikante Risikoreduktion durch Palivizumab nachgewiesen werden konnte³⁾, lag das relative Hospitalisationsrisiko für Kinder mit kongenitalem Herzvitium lediglich bei 1.4 (95% Vertrauensintervall 0.6-3.1). In dieser Studie wurde für Kinder mit kongenitalem Herzvitium eine signifikant höhere Letalität dokumentiert (1/10 vs. 0/719, p=0.014). Hierbei handelte es sich um einen einzigen Todesfall, der nicht hätte verhindert werden können, weil das Herzvitium erst anlässlich der RSV-Hospitalisation diagnostiziert wurde. Für verschiedene Altersgruppen wurde berechnet, dass zur Verhinderung von einer RSV-Hospitalisation zwischen 80 und 259 Patienten mit kongenitalem Herzvitium behandelt werden müssten.⁴⁾

Schweregrad	Definition	Gabe von Palivizumab
FiO2 > 0.21 für mindestens 28 Tage plus:		
schwer	<ul style="list-style-type: none"> < 32 SSW; FiO2 > 0.3 und/oder PPV/CPAP mit 36 Wochen oder bei Entlassung ≥ 32 SSW; FiO2 > 0.3 und/oder PPV/CPAP mit 56 Tagen oder bei Entlassung 	empfohlen
mittelschwer	<ul style="list-style-type: none"> < 32 SSW; FiO2 < 0.3 mit 36 Wochen oder bei Entlassung > 32 SSW; FiO2 < 0.3 mit 56 Tagen oder bei Entlassung 	individuelle Indikationsstellung
leicht	<ul style="list-style-type: none"> < 32 SSW; FiO2 = 0.21 mit 36 Wochen oder bei Entlassung > 32 SSW; FiO2 = 0.21 mit 56 Tagen oder bei Entlassung 	nicht empfohlen

Tabelle 2: Indikation zur Verabreichung von Palivizumab an Kinder < 12 Monaten zum Beginn der RSV-Saison gemäss Schweregrad der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD)¹⁸⁾

RSV-Saison indiziert sein. Risikofaktoren sind zyanotische Vitien, Vitien mit schwerer pulmonaler Hypertonie und/oder klinisch manifeste Herzinsuffizienz, sofern die chirurgische Korrektur vor Beginn der RSV-Saison nicht infrage kommt.²⁰⁾ Die Indikationsstellung erfolgt durch den zuständigen Kinderkardiologen. *CAVE: Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Empfehlungen ist Palivizumab für Kinder mit kongenitalem Herzvitium noch nicht kassenzulässig (s. Limitatio in der Spezialitätenliste www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/d/). Die Finanzierung ist individuell zu regeln.*

4. **Andere Risikofaktoren:** Für Kinder mit anderen Risikofaktoren wie z.B. Cystische Fibrose, Immundefekte oder neuromuskuläre Erkrankungen ist Palivizumab nicht registriert und nicht kassenzulässig. In Individualfällen, in denen die Verabreichung sinnvoll erscheint, ist die Finanzierung vorgängig zu regeln.
5. **Palivizumab ist nicht indiziert und nicht wirksam²¹⁾ für die Therapie der etablierten RSV-Infektion.**
6. **Allgemeine Empfehlungen:** Es ist empfehlenswert, betroffene Eltern sorgfältig darauf aufmerksam zu machen, dass Palivizumab das RSV-Hospitalisationsrisiko bei Kindern mit BPD oder Herzvitium um lediglich 40–50% senkt, das Hospitalisationsrisiko für Atemwegsinfektionen aller Ätiologien nur um ca. 25% und dass der Verlauf einer hospitalisationsbedürftigen Durchbruchsinfektion nicht günstig beeinflusst wird. Ebenso sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, dass *Rauchexposition* und *Krippenbesuch*¹⁰⁾ das Hospitalisationsrisiko erhöhen und bei Hochrisikopatienten nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Die Beratung kann zudem dazu genutzt werden, die aktiven Impfungen gegen *Pneumokokken* (Frühgeborene < 32 SSW bzw. < 1500 g, pulmonale und kardiale Risikopatienten) und *Influenza* (pulmonale und kardiale Risikopatienten > 6 Monate) zu empfehlen. (www.bag.admin.ch/infekt/impfung/d/index.htm).

monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). Schw. Ärzteztg 1999; 80: 2927–2934.

- 2) Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE. Update zum Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial-Virus (RSV)-Infektionen bei Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). Paediatrica 2002; 13: 58–60.
- 3) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003; 143: 532–540.
- 4) Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of Respiratory Syncytial Virus hospitalisations in children with haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child 2004; 89: 961–965.
- 5) Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of Respiratory Syncytial Virus epidemics in Switzerland. Infection 2003; 31: 75–80.
- 6) 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.
- 7) Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 628–630.
- 8) Oh PI, Lanctot KL, Yooh A et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 512–518.
- 9) Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1068–1071.
- 10) Law BJ, Langley JM, Allen U et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 Through 35 Completed Weeks of Gestation. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 806–814.
- 11) Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. Arch Dis Child 2004; 89: 562–567.
- 12) Henckel E, Luthander J, Berggren E et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 27–31.
- 13) Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 823–827.
- 14) Parnes C, Guillermin J, Habersang R et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 484–489.
- 15) Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 2002; 110: e53–
- 16) Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, Hedje J, Cote TR. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 342–345.
- 17) Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003; 112: 1447–1452.
- 18) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD workshop. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723–1729.
- 19) Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncyti-

al virus infection among children in Medicaid. J Pediatr 2000; 137: 865–870.

- 20) Tulloh R, Marsh M, Blackburn M et al. Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. Cardiol Young 2003; 13: 420–423.
- 21) Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top FH, Jr., Connor EM. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 707–712.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. D. Nadal
Abteilung für Infektiologie
Universitäts-Kinderklinik Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
david.nadal@kispi.unizh.ch

Referenzen

- 1) Aebi C, Nadal D, Kind C, Pfister R, Barazzone C, Hammer J. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial-Virus (RSV)-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit dem humanisierten