

Update 2002 zum Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®)

C. Aebi^a, C. Barazzone^b, J. Hammer^b, C. Kind^{a,c}, D. Nadal^a (Präsident)*, R. Pfister^c

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Mitgliedern

^a der Pädiatrische Infektiologie Gruppe der Schweiz (PIGS)

^b der Schweizerischen Arbeitsgruppe für Pädiatrische Pneumologie (SAPP)

^c und der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN)

* Korrespondenz: Prof. Dr. D. Nadal, Abteilung für Infektiologie, Universitäts-Kinderklinik Zürich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

Einleitung

Im Herbst 1999 veröffentlichte eine von den Schweizerischen Gesellschaften für Neonatologie und Infektiologie und von der Schweizerischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Pneumologie beauftragte interdisziplinäre Arbeitsgruppe ein „Konsensus Statement zur Prävention von RSV Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®)“.^{1,2} Diese Empfehlungen werden im vorliegenden Dokument aktualisiert und präzisiert.

RSV Infektion

Die durch RSV verursachte Bronchiolitis ist die bei weitem häufigste untere Atemwegsinfektion des Säuglings und führt bei 1-2% der jährlichen Geburtskohorte zur Hospitalisation infolge respiratorischer Insuffizienz und/oder ungenügender Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.

Etablierte Risikofaktoren für eine RSV-bedingte Hospitalisation sind geringes chronologisches Alter (d.h. Säuglinge unter 2 Monaten), Frühgeburtlichkeit, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) bzw. Chronic Lung Disease (CLD) und kongenitale Herzvitien. RSV verursacht jährliche Epidemien im Winter, wobei in der Schweiz frühbeginnende, hochfrequente Epidemien mit spätbeginnenden, niederfrequenten Epidemien alternieren.³

Palivizumab (Synagis®)

Palivizumab ist ein RSV neutralisierender monoklonaler Antikörper. Er wird während der RSV Saison in monatlichen Abständen als passiver Impfstoff intramuskulär verabreicht. In der bisher

einzigsten randomisierten und placebo-kontrollierten Studie (IMPACT Studie)⁴, an der 1502 ehemalige Frühgeborene ≤ 35 Schwangerschaftswochen mit oder ohne BPD teilnahmen, wurde nachgewiesen, dass Palivizumab die Hospitalisationsrate von 10.6% auf 4.8% senkt (relative Reduktion von 55%). In der Subgruppe mit BPD verringerte sich die Hospitalisationsrate von 12.8% auf 7.9% (39%). Die in dieser Studie geringe Letalität wurde durch Palivizumab nicht beeinflusst. Spätere, unkontrollierte Studien aus Europa und Nordamerika mit jeweils unterschiedlichen Einschlusskriterien ergaben bei Palivizumab-behandelten Patienten Hospitalisationsraten zwischen 1.6 und 9.0%.⁵⁻⁸ Unter Studienbedingungen zeichnete sich Palivizumab als sichere und gut verträgliche Substanz aus.^{6,8} Eine neue, auf Meldungen an die Food and Drug Administration (FDA) beruhenden Zusammenstellung über schwere Medikamentennebenwirkungen bei Kindern < 2 Jahren in den USA, brachte Palivizumab mit 28% der Fälle in Zusammenhang.⁹ Eine kausale Verknüpfung konnte aber nicht hergestellt werden.

Palivizumab in der Schweiz

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe kam 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.^{1,2} Für diese Beurteilung massgebend waren die relativ bescheidene Wirksamkeit, die fehlende Beeinflussung der Letalität sowie die hohen direkten Kosten von Fr. 60'000 - 100'000 zur Verhütung einer einzigen RSV-bedingten Hospitalisation.

Trotz Publikation dieses Konsensus Statement im Herbst 1999^{1,2} verfügte das Bundesamt für Sozialversicherungen (BSV) im Jahr 2000 in Anlehnung an die Einschlusskriterien der IMPACT Studie⁴ die limitierte Kassenzulässigkeit von Palivizumab (1) für ehemalige Frühgeborene im 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 RSV Saison.

Neubeurteilung von Wirksamkeit und Stellenwert von Palivizumab

Wie erwähnt blieb die im Winter 1996/97 durchgeführte IMPACT Studie die einzige zur Zeit publizierte kontrollierte Wirksamkeitsstudie. Spätere offene und nicht-kontrollierte Palivizumab-Studien waren zwar mit dem Ergebnis des Verum-Arms der IMPACT Studie vereinbar⁵⁻⁸, wiesen aber beträchtliche methodologische Unterschiede auf, wodurch ein direkter Vergleich mit der IMPACT Studie erschwert wird.

Andererseits zeigten neue Studien aus verschiedenen Ländern Europas¹⁰⁻¹⁴, dass Hospitalisationsraten für unbehandelte Frühgeborene ohne BPD mit 0.7 bis 8.9% deutlich geringer ausfielen als in Nordamerika und mit der Verum-Gruppe der IMPACT Studie vergleichbar waren. Bei Vorliegen einer BPD wurden in den gleichen Studien¹⁰⁻¹⁴ allerdings deutlich höhere Hospitalisationsraten von 2.9% bis 24.1% ermittelt.

Detaillierte, über 5 Jahre erhobene Daten aus einer Region der Schweiz zeigen, dass Kinder mit BPD zwar häufiger wegen einer RSV Infektion hospitalisiert werden¹³, dass sich der Hospitalisationsverlauf bezüglich Intensivpflegebedürftigkeit, mechanischer Beatmung und Letalität aber nicht signifikant von Frühgeborenen ohne BPD und von termingeborenen Säuglingen unterscheidet (Tabelle). Besonders beachtenswert ist die im Beobachtungsintervall fehlende Letalität unter Frühgeborenen.

Tabelle. Virologisch bewiesene RSV Hospitalisationen an der Universitäts-Kinderklinik Bern vom 01.07.97 bis 30.06.2002 (Datenbank A. Duppenhaler^{3,12})

	n	Intensivbehandlung	Mechanische Beatmung	Letalität
> 35 SSW	516	49 (9.5)	13 (2.5)	1 (0.2)
≤ 35 SSW ohne BPD	50	9 (18.0)	1 (2.0)	0
≤ 35 SSW mit BPD	17	2 (11.8)	1 (5.9)	0
Total	583	60 (10.3)	15 (2.6)	1 (0.2)

Daten in Klammern geben Prozentwerte an

Überarbeitete Empfehlungen

Der Mangel an neuen kontrollierten Daten zur Wirksamkeit von Palivizumab sowie der Einbezug neuer europäischer Daten zur Epidemiologie von RSV Hospitalisationen bei unbehandelten Säuglingen führen zu folgenden Empfehlungen:

1. Die routinemässige Verabreichung von Palivizumab gemäss den im Arzneimittelkompendium festgehaltenen oder den vom BSV erlassenen Indikationen wird nicht empfohlen. Entscheidend für dieses Statement sind, dass (1) die Wirksamkeit von Palivizumab bescheiden ist, (2) sich der RSV Hospitalisationsverlauf ehemaliger Frühgeborener in der Schweiz nicht substantiell von Nicht-Frühgeborenen unterscheidet und (3) die Verabreichung von Palivizumab nicht wirtschaftlich ist.¹ Diesem letzten Argument kommt nur im Zusammenhang mit den beiden ersten Bedeutung zu.
2. Säuglinge mit BPD weisen ein substantiell erhöhtes Hospitalisationsrisiko auf. Basierend auf der lokalen RSV Epidemiologie, die von Ort zu Ort variiert^{15,16}, kann es gerechtfertigt sein, Säuglingen mit schwerer BPD Palivizumab zu verabreichen. Eine solche Indikationsstellung kann beispielsweise Säuglinge einschliessen, die zu Beginn der RSV Saison < 12 Monate alt

sind und eine Heimsauerstoff-bedürftige BPD oder eine mittelschwere/schwere BPD aufweisen.¹⁷

Eltern sollen sorgfältig darauf aufmerksam gemacht werden, dass Palivizumab das Hospitalisationsrisiko wegen einer RSV Infektion bei Kindern mit BPD um ca. 40% vermindert, das Hospitalisationsrisiko für Atemwegsinfektionen aller Ätiologien um ca. 25%, und dass der Verlauf einer hospitalisationsbedürftigen Durchbruchinfektion nicht günstig beeinflusst wird.⁴

3. Die Verabreichung von Palivizumab an Kinder mit anderen Risikofaktoren (kongenitales Herzvitium, zystische Fibrose, Immundefizienz) ist zur Zeit nicht indiziert und wird von den Krankenkassen nicht vergütet.

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 monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). *Schw Aerzteztg* 1999;80:2927-2934.
2. 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 monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). *Paediatrica* 2000;11:37-45.
3. Duppenenthaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of Respiratory Syncytial Virus epidemics in Switzerland. Submitted for publication.
4. 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.
5. 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.
6. Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:628-630.
7. Oh PI, Lanctjt KL, Yooh A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi.P. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:512-518.
8. Lacaze-Masmonteil T, Rozé JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: Follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:181-188.
9. Moore TJ, Weiss SH, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110:e53.

10. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German pediatric hospital 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 2001;160:541-547.
11. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants - implications for the use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000;83:122-127.
12. Eriksson M, Bennett R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta paediatr* 2002;91:593-598.
13. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for respiratory syncytial virus. *Swiss Med Wkly* 2001;131:146-151.
14. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;84:313-316.
15. Brandenburg AH, Jeannet PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, Suter S, Neijens HJ, Osterhaus AD, Siegrist CA. Local variability in respiratory syncytial virus severity. *Arch Dis Child* 1997;77:410-414.
16. Hall CB, Stevens TP, Swantz RJ, Sinkin RA, McBride JT. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:850-853.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.