



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^{1/a}, J. Forster^{2/b}

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

- 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)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Methodik

- 2.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, redaktionelle Unabhängigkeit
- 2.2. Struktur des Leitlinienprozesses
- 2.3. Kernaussagen, Empfehlungsgrad und Konsensstärke
- 2.4. Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

3. Kernaussagen (Zusammenfassung)

4. Risikogruppen für schwere Erkrankungen durch RSV

- 4.1. Frühgeborene mit und ohne BPD
- 4.2. Säuglinge
- 4.3. Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen
- 4.4. Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen
- 4.5. Patienten mit Immunsuppression
- 4.6. Patienten mit neurologischen und syndromalen Grunderkrankungen

5. Prophylaxe von schweren RSV Erkrankungen

- 5.1. Hygienische und allgemein präventive Maßnahmen
 - 5.1.1. Krankenhaus
 - 5.1.2. Praxis
 - 5.1.3. Privat-Haushalte
- 5.2. Passive Immunisierung mit Palivizumab
 - 5.2.1. Sicherheit
 - 5.2.2. Wirksamkeit
 - 5.2.2.1 Wirksamkeit bei Frühgeborenen (Zulassungsstudie)
 - 5.2.2.2 Wirksamkeit bei Kindern mit konnatalen Herzerkrankungen (Zulassungsstudie)
 - 5.2.2.3 Weiterentwicklung der passiven Immunisierung
 - 5.2.2.4 Effektivität in der zulassungsgemäßen Anwendung
 - 5.2.2.5 Limitationen der Zulassungsstudien: Bedeutung der „lokalen Evidenz“
 - 5.2.2.6 Potentielle Langzeit-Effekte einer RSV-Prophylaxe im Säuglingsalter zur Verhinderung von rezidivierenden obstruktiven Episoden in den ersten Lebensjahren.
 - 5.2.3. Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab
 - 5.2.4. Einsatz bei Frühgeborenen
 - 5.2.5. Einsatz zur Vermeidung nosokomialer Infektionen
 - 5.2.6. Einsatz bei Patienten mit pneumologischen Grunderkrankungen
 - 5.2.6.1 Einsatz bei Patienten mit manifester RSV-Infektion (Therapeutischer Einsatz)
 - 5.2.6.2 Einsatz bei Patienten mit Mukoviszidose
 - 5.2.6.3 Einsatz bei Patienten mit weiteren Lungenerkrankungen
 - 5.2.7. Einsatz bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen
 - 5.2.8. Einsatz bei Patienten mit Immunsuppression
 - 5.2.9. Einsatz bei Patienten mit syndromalen Grunderkrankungen
- 5.3. Epidemiologie von RSV und saisongerechter Einsatz von Palivizumab
- 5.4. Aktive Immunisierung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Respiratory syncytial virus (RSV) ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren. In einer deutschen Studie der Wintersaison 1993/94 war der Anteil der RSV-infizierten Säuglinge bei der Einweisungsdiagnose Bronchiolitis 61%, bei obstruktiver Bronchitis 35% und bei interstitieller Pneumonie 30% [1].

Besonders Hochrisikokinder 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 [2]. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen müssen bei RSV-Infektion häufiger intensivmedizinisch betreut und endotracheal beatmet werden [3].

Zu allgemeinen Risikofaktoren für eine RSV-Infektion gehören Alter unter 6 Monaten, Mehrlingsgeburt, männliches Geschlecht, Geschwisterkinder im Kleinkindalter, Krippenbesuch [4], Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt [5], 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 [2]. Eine kleine niederländische Kohortenstudie [6] assoziierte niedriges Nabelschnur-Vitamin D mit schwererem Verlauf einer späteren RSV-Bronchiolitis. Kein Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegel und Schwere der Erkrankung zeigte sich jedoch, wenn die Vitamin D Spiegel während einer akuten Bronchiolitis bestimmt wurden [7].

Eine aktive Impfung gegen RSV ist derzeit nicht verfügbar, nachdem ein erster Aktiv-Impfstoff mit einem formalin-inaktivierten Virus in den 60er Jahren zu Todesfällen geführt hatte [8] und ein gegen das Fusions-Antigen (F-Protein) des RSV immunisierender Impfstoff [9] nicht zur Anwendung bei RSV-naiven Kindern weiterentwickelt wurde. Allerdings zeigen bereits Phase 2 Studien mit aktiver Impfung der Mütter in der Schwangerschaft mit RSV F Nanopartikel einen deutlichen Anstieg schützender Impfantikörper bei den Schwangeren und den Neugeborenen.

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 behandlungsbedürftige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zugelassen. Die Zulassung gründet sich im Wesentlichen auf die IMpact-Studie, eine

doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie die bei Frühgeborenen in USA, Kanada und Großbritannien durchgeführt wurde [10]. Nach einer weiteren doppelblinden placebokontrollierten klinischen Studie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern [11], wurden 2003 auch „Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern“ in die Zulassung eingeschlossen. Seit Juni 2008 liegt eine „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ von Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses vor [12].

Die vorliegende Leitlinie hat Empfehlungen zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen (vorwiegend RSV-Hospitalisationen) durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern entwickelt.

Eine wirksame RSV- Prävention könnte darüber hinaus auch Effekte auf die Spätfolgen, die nach RSV Infektionen auftreten können, wie z.B. rezidivierende obstruktive Bronchitiden, haben. Die Prävention dieser potentiellen RSV-Folgeerkrankungen mittels Palivizumab ist nicht Teil der Zulassung und daher auch nicht Teil der vorliegenden Empfehlungen. Die Ergebnisse aktueller Studien werden jedoch in einzelnen Abschnitten diskutiert.

Die Neuerstellung dieser Leitlinie berücksichtigt neue Studien, aber auch die Bewertungen, die in internationalen Leitlinien zum Thema abgegeben wurden. Die abgeleiteten Schlüsselempfehlungen wurden angepasst an das deutsche Gesundheitssystem. Die jetzigen Empfehlungen beziehen sich auf die verfügbare medikamentöse Prophylaxe zur Prävention von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern bis zum Ende des zweiten Lebensjahres. Bis zum Ende des 2. Lebensjahres haben nahezu alle Kinder eine natürliche RSV-Infektion durchgemacht. Danach sind gesunde Kinder und Erwachsene ohne pulmonale Grunderkrankung oder schwere Immunsuppression überwiegend in der Lage sich durch die Bildung schützender Antikörper gegen RSV selbst vor schwerwiegenden Erkrankungsverläufen zu schützen [13].

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.

Kernaussage 1

RSV ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren

[starker Konsens]

Kernaussage 2

An der Prävention von schweren RSV-Infektionen im Kindesalter sollen alle Ärzte, die Kinder betreuen (insbesondere niedergelassene Kinder- und Jugendärzte, Neonatologen, Kinderkardiologen, Kinderpneumologen) beteiligt werden

[starker Konsens, starke Empfehlung]

2. Methodik

2.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, redaktionelle Unabhängigkeit

Die Leitlinie wird von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) federführend koordiniert. Folgende Fachgesellschaften sind an der Erstellung beteiligt: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) und der Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V sowie die Gesellschaft für Virologie (GfV). Die von der Fachgesellschaft beauftragten Koordinatoren legten die Eckpunkte des Konsentierungsverfahrens fest.

Die Leitlinienerstellung erfolgte mit finanzieller Unterstützung der DGPI. Vertreter der pharmazeutischen Industrie waren nicht am Prozess der Leitlinienentwicklung beteiligt. Vor Beginn der Leitlinien-Konferenz haben alle Teilnehmer ihre potenziellen Interessenskonflikte schriftlich mit Hilfe des Formblattes (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>,

26.6.2012) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) offengelegt.

Die Inhalte der Erklärungen von möglichen Interessenskonflikten wurden im Rahmen einer Konsensuskonferenz am 29.06.2017 in der Konsensgruppe diskutiert und bewertet. Dabei wurde festgestellt, dass für 8 der 10 Teilnehmer kein thematisch relevanter Interessenkonflikt vorlag, für 1 Mitglied ein Interessenkonflikt mit geringer Relevanz sowie 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.

2.2. Struktur des Leitlinienprozesses

Die für das Management der Leitlinie RSV wichtigen Fragen und die entsprechenden Stichwörter für die Literaturrecherche wurden zuerst innerhalb der gesamten Leitliniengruppe identifiziert. Anschließend wurde eine Literaturrecherche auf deutsch- und englischsprachige Originalartikel in PubMed durchgeführt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse von systematischen Reviews, Metaanalysen und Originalarbeiten durchsucht. Auf der Basis einer konsentierten Gliederung wurde die Erstellung der einzelnen Kapitel i.d.R. mindestens zwei Mitarbeitern der Leitliniengruppe gemäß ihrer Expertise zugeordnet. Diese identifizierten auf Grundlage der vorhandenen Evidenz und Literatur den aktuellen wissenschaftlichen Stand zur Thematik. Von den jeweiligen Autoren einzelner Gliederungspunkte wurden zu den wichtigsten Inhalten Kernaussagen entwickelt. Die Beschlussfassung in der moderierten Konsensus-Konferenz unterlag den Vorgaben eines nominalen Gruppenprozesses. Dieser wurde moderiert von Frau Prof. Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi) als unabhängiger Teilnehmerin.

Im Sinne des S2k-Charakters der vorliegenden Leitlinie wurden für die einzelnen Empfehlungen keine Evidenztabelle angelegt. Die Empfehlungsstärke 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). Über die Formulierung und den Grad der Empfehlung der einzelnen Kernaussagen wurde in der Konsensus-Konferenz abgestimmt. Die strukturierte Konsensusfindung ist im Leitlinienreport detailliert beschrieben.

2.3. Kernaussagen, Empfehlungsgrad und Konsensstärke

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“.

Das Manuskript mit allen Kernaussagen wurde abschließend den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Ratifizierung vorgelegt und durch die AWMF verabschiedet.

2.4. Gültigkeit und 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.

3. Kernaussagen (Zusammenfassung)

Kernaussage 1: RSV ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren

Kernaussage 2: An der Prävention von schweren RSV-Infektionen im Kindesalter sollen alle Ärzte, die Kinder betreuen (insbesondere niedergelassene Kinder- und Jugendärzte, Neonatologen, Kinderkardiologen, Kinderpneumologen) beteiligt werden

Kernaussage 3: Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und jungen Säuglingen sowie Kindern mit chronischer Lungenerkrankung (z.B. interstitieller Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, angeborenen Atemwegsanomalien), angeborenen Herzerkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen, schweren Immundefekten, immunsuppressiver Therapie und chromosomalen Aberrationen, wie der Trisomie 21 soll ein schwerer Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Kernaussage 4: Zu weiteren Risikofaktoren für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung gehören: Alter unter 6 Monaten, Mehrlingsgeburt, männliches Geschlecht, Geschwisterkinder im Kleinkindalter, Krippenbesuch, Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt, niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern, enge häusliche Verhältnisse, Unterernährung, positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen oder Asthma.

Kernaussage 5: Alle Kinder mit erhöhtem Risiko sollen mit allgemein infektions-hygienischen Maßnahmen konsequent vor der Ansteckung mit RSV- und anderen resp. Infektionen im häuslichen Umfeld sowie in Praxis und Klinik geschützt werden. Eltern, Pflegepersonal und weiteres medizinisches Personal sollen hierzu informiert und geschult werden.

Kernaussage 6: Als zusätzliche Maßnahmen zum Schutz von Risikokindern

- soll eine sorgfältige Händehygiene von allen Kontaktpersonen durchgeführt werden
- soll in der Umgebung von Kindern nicht geraucht werden
- sollte zum Stillen im Säuglingsalter motiviert werden
- sollten Kinder mit hohem Risiko größere Personenansammlungen und Kinderkrippen vermeiden

Kernaussage 7: Palivizumab reduziert die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen ≤ 35 +6 SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten, bei Frühgeborenen ≤ 35 +6 SSW mit medikamentös behandelter chronischer Lungenerkrankung (BPD) bis zu einem Alter von 24 Monate und bei Kindern mit hämodynamisch relevanten Herzfehler bis zu einem Alter von 24 Monaten. In den Zulassungsstudien konnte eine Verhinderung schwerer letaler oder beatmungspflichtiger RSV-Erkrankungen nicht belegt werden. Palivizumab wird als weitgehend sicheres Medikament angesehen.

Kernaussage 8: Palivizumab soll während der RSV-Saison in 4 Wochen-Intervallen (5 Injektionen) i.m. appliziert werden. Die 4-Wochen-Intervalle sollen v.a. zum Prophylaxe-Beginn strikt eingehalten werden.

Kernaussage 9: Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre und älter sind sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. Kinder ohne erhöhtes Risiko einer schweren RSV-Erkrankung sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 10: Die erste Dosis bei stationär betreuten Kindern mit Indikation einer Palivizumab-Prophylaxe, sollte 48-72 Stunden vor Entlassung oder spätestens unmittelbar nach der Entlassung erfolgen.

Kernaussage 11: Die Prophylaxe mit Palivizumab kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden.

Kernaussage 12: Eine RSV-Erkrankung im ersten Lebensjahr führt zwar nicht zur Bildung von schützenden Antikörpern, eine erneute RSV-Erkrankung mit Hospitalisierung ist aber sehr selten. Eine Palivizumab-Prophylaxe kann daher nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion beendet werden.

Kernaussage 13: Frühgeborene im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung in den letzten drei Monaten vor Beginn der RSV-Saison (Beginn frühestens Anfang November) mit Sauerstoff behandelt oder beatmet wurden, haben ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Diese Kinder sollen eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 14: Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $\leq 28+6$ Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Diese Kinder können eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 15: Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison 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.

haben ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Die Datenlage reicht aber nicht aus, um für diese Gruppe eine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe mit Palivizumab auszusprechen. Es besteht jedoch gemäß der Zulassung die Möglichkeit unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren eine Prophylaxe mit Palivizumab durchzuführen.

Kernaussage 16: Die Wirksamkeit von Palivizumab zur Verhinderung nosokomialer RSV Infektionen im stationären Bereich ist nicht ausreichend belegt, daher kann Palivizumab hierfür nicht empfohlen werden.

Kernaussage 17: Aufgrund der begrenzten Datenlage kann eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten mit zystischer Fibrose, chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen (ohne bronchopulmonale Dysplasie) oder nach Lungentransplantation nicht empfohlen werden.

Kernaussage 18: Kinder 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 im Alter von < 6 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein hohes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und sollen eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 19: Kinder 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 im Alter von 6 bis 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und können eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.

Kernaussage 20: Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern, 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 haben kein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV Erkrankung und sollen keine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.

Kernaussage 21: Bei Kindern mit schwerer Immunsuppression oder schweren angeborenen Immundefekt kann eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erwogen werden. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-label-use (Heilversuch).

Kernaussage 22: Patienten mit syndromalen oder neurologischen Grunderkrankungen, die durch zusätzliche Risikofaktoren wie eine chronische Lungenerkrankung, einen Herzfehler, einen schweren Immundefekt oder eine Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt sind, sollten eine RSV Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-label-use (Heilversuch).

Kernaussage 23: Bei allen Kindern mit möglicher Indikation für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab soll nach Aufklärung der Eltern eine individuelle gemeinsame Entscheidung gefällt werden. In der Aufklärung sollen das Risiko und die Wahrscheinlichkeit für eine schwere, stationäre RSV-Erkrankung und den Nachteilen der Prophylaxe (Aufwendungen, Injektionen für das Kind) gegenübergestellt werden.

Kernaussage 24: Die RSV-Saison beginnt in der Regel zwischen Anfang November und Anfang Dezember. Die erste Palivizumab-Gabe in Deutschland sollte **Anfang November** eines jeden Jahres erfolgen. Die vier weiteren Dosen sollten in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden, so dass die letzte (5.) Dosis zwischen Ende Februar und Anfang März verabreicht wird.

4. Risikogruppen für schwere Erkrankungen durch RSV

4.1. Frühgeborene mit und ohne BPD

Als Frühgeborene bezeichnet man alle Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW). Dies sind in Deutschland derzeit etwa 9% aller Neugeborenen.

Ein Geburtsgewicht weisen 1% aller Neugeborenen unter 1500 g auf (VLBW = very low birth weight infants); ein Gestationsalter unter 25+0 SSW (50. Geburtsgewichtspersentile ca. 750 g) nur ca. eins von 1000 Neugeborenen [14].

Häufig verwendet (willkürlich gesetzte Grenzen) für die RSV-Prophylaxe sind 25 bzw. 26 SSW und 28 bzw. 29 SSW. Für größere Frühgeborene wurde noch teilweise eine Grenze von 32 SSW (50. Percentile etwa 1.500 g) oder 35 SSW verwandt.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die exakte Angabe des Gestationsalters in Wochen und Tagen (z.B. 28+0 oder 28 plus 6 Tage). Die fehlende Angabe der Tage führte in der Vergangenheit zu divergenten Auffassungen zwischen Herstellerempfehlungen, Leitlinien und z.B. auch dem G-BA Beschluss.

Alle Frühgeborenen weisen eine erhöhte Infektionsanfälligkeit u.a. gegen Virusinfektionen auf, viele dieser Infektionen verlaufen als Atemwegsinfektionen.

Die bronchopulmonale Dysplasie ist eine häufige chronische Lungenerkrankung kleiner Frühgeborener. Etwa 15–30% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g oder < 32 Schwangerschaftswochen erkranken an einer BPD, bei Frühgeborenen oberhalb von 32 Schwangerschaftswochen tritt BPD kaum auf. Derzeit wird eine Schweregradeinteilung verwandt, die eine leichte BPD als einen Sauerstoff-/Atemunterstützungsbedarf im Alter von 28 Tagen definiert. Eine mittelschwere BPD ist als Sauerstoffbedarf im Alter von 36 SSW definiert. Eine schwere BPD liegt vor, wenn zu diesem Zeitpunkt eine zusätzliche Atemhilfe (z.B. CPAP (continuous positive airway pressure) oder HFNC (high flow nasal cannula) oder mehr als 30% Sauerstoff in der Einatemluft benötigt werden [15] [16].

Für die Langzeitprognose und die Belastung der Familie scheinen ein Sauerstoffbedarf bei Frühgeborenen mit 40 SSW oder eine Entlassung aus der Neonatalpflege mit Heimsauerstoff entscheidender, so dass neue BPD Definitionen in Diskussion sind [16].

Frühgeborene mit BPD und besonders Kinder mit pulmonaler Hypertonie in Folge einer BPD können sich im Rahmen von viralen Atemwegsinfektionen sehr rasch klinisch verschlechtern und eine intensivmedizinische Behandlung benötigen [15]. Einzelne Studien zeigen, dass das Risiko einer Rehospitalisierung nach RSV Infektion auch für Frühgeborene der SSW 32-35 noch höher als für Reifgeborene ist [17].

4.2. Säuglinge

RSV kann in jedem Lebensalter Atemwegserkrankungen hervorrufen. Die größte Morbidität besteht jedoch in den ersten zwei Lebensjahren. Bis zum Ende des 2. Lebensjahres haben nahezu alle Kinder mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht, etwa 2% davon werden wegen ihrer RSV-Erkrankung im Krankenhaus behandelt [18]. Erneute Infektionen sind auch bei bereits einmal infizierten Personen möglich, da es verschiedene RSV-Typen (z. B. RSV A und RSV B) und innerhalb der Typen noch weitere Genotypen gibt.

Die Mehrzahl aller RSV-Infektionen verläuft unter dem Bild einer unkomplizierten Infektion der oberen Atemwege [18]. Die typische RSV-Bronchiolitis wird vor allem im 1. Lebensjahr beobachtet; bei älteren Kindern steht das Bild einer obstruktiven Bronchitis im Vordergrund. Bei Säuglingen in den ersten 6 Monaten sowie bei Frühgeborenen kann sich die RSV-Infektion primär durch Apnoen äußern. Die Ursache hierfür dürfte in der Kleinheit der Atemwege, einer physiologisch schon schnellen und flachen Atmung mit begrenzten Möglichkeiten zur Erhöhung der Atemtiefe mit dem Risiko einer konsekutiven Ermüdung der Atemmuskulatur und einer Unreife des Atemzentrums (vor allem bei Frühgeborenen) liegen. Sekretverlegungen bedingen daher eine ausgeprägte Atelektaseneigung gerade bei Neugeborenen und jungen Säuglingen.

4.3. Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen

Prinzipiell ist bei einer Lungenerkrankung mit bereits vorliegender Obstruktion, Diffusionsstörung oder Restriktion von klinischer Relevanz (z. B. Tachypnoe, Giemen, zusätzlicher Sauerstoffbedarf) davon auszugehen, dass jede weitere Beeinträchtigung durch eine virale Infektion der unteren Atemwege zu einem schwereren Verlauf führt und viel eher die respiratorische Kapazität erschöpft als bei einer zuvor unbeeinträchtigten Lunge. Die Notwendigkeit einer Rehospitalisierung bei RSV-Infektion wird entsprechend rascher erreicht. Dieser Parameter ist somit weniger geeignet, den Effekt einer

Virusinfektion bzw. von präventiven Maßnahmen ausreichend abzubilden. Der hierzu besser geeignete Vergleich der Schwere des Krankheitsverlaufs (z.B. intensivstationäre Behandlung, invasive Beatmung, Letalität) scheitert meist an zu geringen Fallzahlen der einzelnen pulmonalen Grunderkrankungen und somit nicht ausreichender statistischer Power.

Bei 24 Kindern mit interstitieller Lungenerkrankung (ChILD) unter Behandlung mit systemischen Steroiden konnte während zwei RSV-Saisons eine deutlich erhöhte RSV-bezogene Hospitalisationsrate (305/1000 Patientensaisons) und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer gezeigt werden [19]. Die RSV-bezogenen Hospitalisationen waren zwischen den kleinen Gruppen mit und ohne Palivizumab-Prävention jedoch nicht signifikant unterschiedlich (5/16 vs 4/18, $p = 0,7$) (siehe Kapitel 4.2.6.3).

Bei 88 Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie ist das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Atemwegsobstruktion mit 31/116 Episoden als deutlich erhöht im Vergleich zur Normalpopulation beschrieben worden. Bei 40% war der RSV-Nachweis positiv während der ersten, bei 20 % während der zweiten Hospitalisierung. Auch hier konnte kein statistischer signifikanter Effekt für die kleine Gruppe der mit Palivizumab behandelten Patienten nachgewiesen werden [20]. Bei 21 Kindern mit CDH zeigten 5 Kinder mit RSV-Infektion einen deutlich schlechteren klinischen Verlauf mit chronischer Atemwegsobstruktion und zwei Kinder ein Rezidiv der Hernie [21].

Als chronische Lungenerkrankung (CLD) benannte eine große Analyse einer nationalen Datenbank aus den USA von 2007 bis 2012 [22] eine bei Geburt entstehende (arising) chronische Lungenerkrankung, die wohl überwiegend nicht auf Frühgeburtlichkeit zurückzuführen ist. Zumindest war in den späteren RSV-bedingten Hospitalisierungen die Diagnose Frühgeburtlichkeit nicht mehr erwähnt, beim stationären Aufenthalt unmittelbar pränatal nur vereinzelt. Diese so definierte CLD hatte über 5 Jahre beobachtet ein deutlich erhöhtes Risiko (im Vergleich zum Nicht-Risiko-Kontrollkollektiv), aufgrund RSV hospitalisiert zu werden (6% versus 2%), länger im Krankenhaus verweilen zu müssen (8,4 Tage vs 2,6 Tage) und mechanische Beatmung in Anspruch zu nehmen (29,6% vs 3,8 % der Hospitalisationen).

Auch für die Diagnose von angeborene Atemwegsfehlbildungen ergab sich in dieser Studie ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf nach RSV-Infektion. Die Hospitalisierungsrate war erhöht (12% vs 2%), die Verweildauer verlängert (6,2 vs 2,6 Tage) und die Rate der mechanischen Beatmung pro Hospitalisierung erhöht (20,2% vs 3,5%).

Gesondert zu betrachten ist das Risiko für klinisch unauffällige Patienten mit bekannter pulmonaler Grunderkrankung. Ein erhöhtes Risiko für eine RSV-bedingte Bronchiolitis besteht z.B. für Kinder mit

alveolokapillärer Dysplasie bei Morbus Down oder mit einer frühgeburtlich bedingten Reifungsstörung der Lunge, der bronchopulmonalen Dysplasie (ausführliche Erörterung unter Kapitel 4.2.6 - 4.2.9).

Kinder mit zystischer Fibrose (ausführliche Erörterung unter Kapitel 4.2.6.2) sind in den ersten Lebensjahren klinisch pulmonal häufig noch unbeeinträchtigt. Ein Vergleich der pulmonalen Exazerbationsrate von 12.702 CF-Kindern mit der regionalen Prävalenz positiver RSV-Nachweise gesunder Kinder wies ein geringgradiges, aber signifikant erhöhtes Risiko (RR 1,05 (1,02-1,07)) für eine pulmonale Exazerbation auf [23].

4.4. Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen

Für Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzerkrankungen belegen aus der Zeit vor der RSV-Immunprophylaxe epidemiologische Studien aus USA [24], Schweden [25] und der Schweiz [26], dass insbesondere Säuglinge mit angeborenen Herzerkrankungen erhöhte RSV-Hospitalisierungsraten von 2-5% aufweisen. Die deutlich höheren Zahlen aus den USA [24] kommen u.a. durch den Einschluss von klinischen Bronchiolitiden ohne RSV-Nachweis zustande. Dem Alter bei Infektion kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu (Tabelle 1). Unmittelbar vor oder zu Beginn der RSV-Saison geborene Kinder haben ein deutlich erhöhtes Risiko, das schon bei einem Alter über 6 Monaten deutlich abnimmt und im 2. Lebensjahr nicht mehr wesentlich über der Inzidenz bei gesunden Säuglingen (ca. 1-1,5 /100 Patientenjahre) liegt [24].

Im Gegensatz zu den Daten der randomisierten Studie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler konnte in den epidemiologischen Studien [27] 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.

Die Definition eines hämodynamisch relevanten Herzfehlers wurde schon vor der Zulassungsstudie unterschiedlich festgelegt. Auch in der Zulassungsstudie fehlen hierzu detaillierte Angaben und es wurde die Einstufung dem betreuenden Arzt überlassen. Immer ausgeschlossen waren jedoch ein Vorhofseptumdefekt, ein persistierender Ductus arteriosus und ein kleiner, nicht behandlungsbedürftiger Ventrikelseptumdefekt [11].

Über die klassischen angeborenen Herzfehler hinaus liegen Fallberichte von Patienten mit angeborenen Kardiomyopathien vor, die schon im Säuglingsalter unter einer schweren Herzinsuffizienz litten und im Rahmen einer RSV-Infektion verstarben [28]. Es besteht allgemeiner Konsens, dass auch diese Säuglinge eine RSV-Immunprophylaxe erhalten sollen [29] (s.a. Kapitel 4.2.7).

Tabelle 1:

Inzidenz von Klinikaufenthalten mit RSV-Nachweis (Aufnahmen/100 Patientenjahre) in Abhängigkeit vom Patientenalter bei Patienten mit hämodynamisch relevanter angeborener Herzerkrankung

Land (Referenz)	Alter der Patienten		
	0-6	6-12	12-24 Monate
Schweiz [26]	2,5	1,5	0,5
International [11]	12,2	7,3	4,3
Canada [30]	15,6	0	1,1

4.5. Patienten mit Immunsuppression

Bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten oder von angeborenen bzw. erworbenen schweren Immundefekten betroffen sind, sind schwer verlaufende RSV-Erkrankungen, mit z. T. letalem Ausgang bekannt [18]. Bisher gibt es keine populationsbezogenen Daten zur Inzidenz von RSV-Hospitalisationen bei Kindern mit Organ- oder Stammzelltransplantationen.

4.6. Patienten mit neurologischen und syndromalen Grunderkrankungen

Auch bei anderen Kindern mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen [31], syndromalen oder Systemerkrankungen (z.B. Trisomie 21, Stoffwechseldefekte) ist das Risiko für schwer verlaufende RSV-Erkrankungen im ersten und zweiten Lebensjahr erhöht [23, 31, 32].

Mehrere Studien, z.T. auch aus Registern weisen bei Kindern mit Down-Syndrom auf ein erhöhtes Risiko für eine RSV-Hospitalisation hin [33–35]. Dieses Risiko scheint auch unabhängig von den bei Down Syndrom häufiger vorkommenden Grunderkrankungen, wie z.B. Herzerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen und chronische Lungenerkrankungen erhöht zu sein. So wiesen auch

Kinder mit Down-Syndrom ohne weitere prädisponierende Grunderkrankung gegenüber dem Risiko für RSV-Rehospitalisierung von 1,1% bei gesunden Säuglingen eine leicht erhöhte Rehospitalisierungsrate von 2 % auf [34]. Eine schwedische Fall-Kontrollstudie [36] zeigte für Down-Kinder im ersten Lebensjahr eine Rehospitalisierungsrate von 10,1 % im Vergleich zu 1,4 % bei gesunden Kontrollen. Das Risiko (hazard ratio) stieg sogar vom ersten Lebensjahr (4%) zum 2. Lebensjahr (6,6 %) an [36] . In einer weiteren 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 [31].

Kernaussage 3

Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und jungen Säuglingen sowie Kindern mit chronischer Lungenerkrankung (z.B. interstitieller Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, angeborenen Atemwegsanomalien), angeborenen Herzerkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen, schweren Immundefekten, immunsuppressiver Therapie und chromosomalen Aberrationen, wie der Trisomie 21 soll ein schwerer Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht gezogen werden.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Kernaussage 4

Zu weiteren Risikofaktoren für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung gehören: Alter unter 6 Monaten, Mehrlingsgeburt, männliches Geschlecht, Geschwisterkinder im Kleinkindalter, Krippenbesuch, Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt, niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern, enge häusliche Verhältnisse, Unterernährung, positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen oder Asthma.

[starker Konsens]

5. Prophylaxe von schweren RSV Erkrankungen

5.1. Hygienische und allgemein präventive Maßnahmen

Menschen bilden das einzige relevante Erregerreservoir für RSV. RSV wird in erster Linie als Tröpfcheninfektion von einer infektiösen Person auf eine Kontaktperson übertragen. Konjunktiven und Nasenschleimhäute bilden die Eintrittspforte. Daneben ist eine Übertragung auch indirekt über kontaminierte Hände, Gegenstände und Oberflächen möglich. RSV kann in respiratorischem Sekret 20 Minuten auf Händen überleben, 45 Minuten auf Papierhandtüchern und Baumwollkitteln und bis zu mehreren Stunden auf Einmalhandschuhen, auf Stethoskopen und auf Kunststoffoberflächen. Insbesondere können Personen (gerade Jugendliche und Erwachsenen) die klinisch nicht oder nur wenig symptomatisch erkrankt sind, das Virus v.a. durch Atemwegssekretionen übertragen und in nosokomialen Infektionsketten eine Rolle spielen. Die Inkubationszeit beträgt 3–6 Tage. Die Virusausscheidung (Virusisolierung in Zellkultur) dauert bei gesunden Kindern und Erwachsenen 3–8 Tage, bei Frühgeborenen kann sie ein bis mehrere Monate, bei Immundefizienten noch länger dauern. Hygienische Maßnahmen zum Schutze von Risikokindern sind im häuslichem Umfeld, Arztpraxen, anderen medizinischen und Kinderbetreuungs-Einrichtungen, sowie in Krankenhäusern erforderlich (s. Kapitel 4.1.1 – 4.1.3). Zur allgemeinen Infektions-Prophylaxe gehört auch das Stillen [37].

Kernaussage 5

Alle Kinder mit erhöhtem Risiko sollen mit allgemein infektions-hygienischen Maßnahmen konsequent vor der Ansteckung mit RSV- und anderen resp. Infektionen im häuslichen Umfeld sowie in Praxis und Klinik geschützt werden. Eltern, Pflegepersonal und weiteres medizinisches Personal sollen hierzu informiert und geschult werden.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Kernaussage 6

Als zusätzliche Maßnahmen zum Schutz von Risikokindern

- soll eine sorgfältige Händehygiene von allen Kontaktpersonen durchgeführt werden

- soll in der Umgebung von Kindern nicht geraucht werden
- sollte zum Stillen im Säuglingsalter motiviert werden
- sollten Kinder mit hohem Risiko größere Personenansammlungen und Kinderkrippen vermeiden

[starker Konsens, zweimal starke Empfehlung, zweimal Empfehlung]

5.1.1. Krankenhaus

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.

Eine Kohortierung setzt eine rasche Testung auf RSV (z.B. mittels Antigen oder PCR basierendem Schnelltest) voraus, da in den meisten Kinderkliniken keine ausreichende Zahl von Einzelisolationbetten während der RSV-Saison besteht.

RSV-positive Neugeborene und Säuglinge sollten bei Kohortierung, soweit möglich nur von für diese Kinder zuständigem Pflegepersonal gepflegt werden. Gemäß den Empfehlungen der KRINKO sind zur Vermeidung der RSV Übertragung in Klinikbereichen ein Mund-Nasen-Schutz, Einmalhandschuhe und Schutzkittel bei Pflege und medizinischer Versorgung von Patienten mit RSV-Infektion zu tragen [KRINKO] [38]. Daneben ist strikt auf Händedesinfektion jeweils beim Verlassen des einen und vor dem Berühren des nächsten Patienten zu achten. Weitere Maßnahmen zur Vermeidung unwillentlicher Berührungen des Rhinokonjunktivalbereichs durch Gesichtsmasken und Brillen durch die Pflegeperson sind prinzipiell wirksam, auf die Dauer jedoch kaum praktikabel. Wenn möglich, sollte die Versorgung RSV-infizierter Kinder möglichst räumlich getrennt von Risikokindern für schwere RSV-Verläufe (etwa Frühgeborenen) erfolgen, um nosokomiale Infektionen von Hochrisikokindern zu vermeiden.

5.1.2. Praxis

Der Infektionsschutz in der Praxis umfasst Maßnahmen für die Praxis, für das Praxispersonal und für die Patienten.

Folgende Maßnahmen sollen in der Praxis vorgenommen werden:

- Poster/Aufsteller mit Informationen zur Vermeidung der Übertragung von Infektionserregern
- Aufstellung von automatisierten Händedesinfektionsspendern im Eingangsbereich der Praxis, Ausgabe von Mund-Nasen-Schutz an Patienten/Eltern mit respiratorischen Symptomen
- besonderer Schutz von **Risikopatienten** vor Infektion, z. B. durch eigenen Wartebereich, Einbestellen außerhalb der allgemeinen Sprechstunde, sofortiges Zuweisen eines Behandlungsraums.
- Weitere Hygienemaßnahmen, z. B. Waschbecken und Desinfektionsmittelspender in jedem Behandlungszimmer, konsequente Händedesinfektion des gesamten Personals, Desinfektion von Liegen, Stethoskopen, Ultraschallsonden etc. entsprechend dem Hygieneplan der Praxis.

Folgende Maßnahmen sollen mit dem Praxispersonal umgesetzt werden:

- Allgemeine Hygieneaufklärung und -management für das Praxispersonal (Ärzte, MFA, Schwestern) v. a. während der Herbst-/Winter-Saison.
- Praxismitarbeiter mit respiratorischen Symptomen sollen möglichst nicht am Patienten eingesetzt werden. Ist dies unvermeidlich, muss ein geeigneter Mund-Nasen-Schutz getragen werden.

Folgende Maßnahmen sollen mit den Patienten und deren Begleitpersonen umgesetzt werden:

- Eltern (insbesondere von Risikokindern) sind über die obenstehenden Maßnahmen zu informieren und über die Risiken einer Ansteckung z. B. in Wartebereichen hinzuweisen.
- Ein eigenes Einbestellungsmanagement sollte hier durchgeführt werden.

5.1.3. Privat-Haushalte

Die engsten Kontakte von Risikokindern finden in Privathaushalten im familiären Umfeld statt. Die Meidung des Kontaktes zu Kontaktpersonen (z. B. ältere Geschwisterkinder) mit Atemwegsinfektionen kann das Übertragungsrisiko deutlich reduzieren. Eltern und Bezugspersonen sollen über Händehygiene sowie über hygienisches Husten und Niesen informiert werden (www.wir-gegen-viren.de). Darüber hinaus sollten insbesondere Kinder mit hohem Risiko in den ersten beiden Lebensjahren in der Herbst-/Wintersaison größere Menschenansammlungen und Kinderkrippen meiden.

Weitere allgemein präventive Maßnahmen wie Ernährung mit Muttermilch, Schutz vor Passivrauchen und Innenraum-Luftverschmutzung können ebenfalls zu einer Reduktion des Übertragungsrisikos beitragen.

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

5.2. Passive Immunisierung mit Palivizumab

Palivizumab ist ein synthetisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der zur Krankheitsprävention von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikopatienten eingesetzt wird.

5.2.1. Sicherheit

Palivizumab gilt als weitgehend sicheres Medikament. In den beiden Zulassungs-Studien [10, 11] zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe bei den erfassten Nebenwirkungen (Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Unruhe und selten Transaminasen-Erhöhung).

Die Fachinformation (*Abbvie, Synagis 100® Fachinformation Stand 2015*) fasst die in Meldungen nach klinischen Studien sowie nach Markteinführung zusätzlich bekannt gewordenen unerwünschten Ereignisse tabellarisch zusammen. Hierbei ist der Nenner nicht exakt bekannt, sodass die Häufigkeiten ebenfalls als nicht exakt bestimmbar angesehen werden müssen: Sehr häufig ($\geq 1:10$): Hautausschlag, Fieber; Häufig ($\geq 1:100$ bis $< 1:10$): Lokalreaktionen, Apnoe; Gelegentlich ($\geq 1:1000$ bis $< 1:100$):

Thrombozytopenie, Urtikaria, Krampfanfälle. Zusätzlich mit unklarer Häufigkeit sind Einzelfälle an Anaphylaxien (einige mit tödlichen Ausgang) in der Fachinformation angegeben.

In einer prospektiven Anwendungsbeobachtung niedergelassener Pädiater zur passiven Immunisierung mit Palivizumab [39] 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.

Untersuchungen im größten verfügbaren Register [40] weisen Palivizumab als sicheres Medikament aus, die wenigen schweren unerwünschten Ereignisse ließen sich nicht anhand von Risikofaktoren vorhersagen.

5.2.2. Wirksamkeit

Die biologische Wirksamkeit von Palivizumab wurde in vitro und in vivo im Tierversuch nachgewiesen: Palivizumab bindet das an allen RSV-Isolaten hoch konservierte A-Epitop des Fusionsproteins (F-Protein) des RS-Virus, welches für das Eindringen in die Zelle wichtig ist [41].

5.2.2.1 Wirksamkeit bei Frühgeborenen (Impact-RSV Study Group, Zulassungsstudie 1998 [10])

Bisher gibt es lediglich eine multinationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, die die klinische Wirksamkeit von Palivizumab bei Frühgeborenen geprüft hat. Die Zulassung und die 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 ihren besonderen lokalen Bedingungen (Durchführung vorwiegend in USA und Kanada) auch immer wieder Gegenstand kritischer Beurteilungen insbesondere hinsichtlich der Übertragung der Ergebnisse auf andere Populationen gewesen.

Die Ergebnisse der Studie [IMpact] (RCT, n = 1.502, Evidenzstufe I b) [10] lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei Frühgeborenen ≤ 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, müssten folglich 17 dieser Risikokinder im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten [10].

- 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.

5.2.2.2 Wirksamkeit bei Kindern mit konnatalen Herzerkrankungen (Zulassungsstudie 2003 [11])

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). 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 [11]:

- 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 (Placebo 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 Patienten mit zyanotischen Herzfehlern (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 ein nicht signifikanter Trend ab. Bezüglich der Häufigkeit oder Dauer einer Beatmung, sowie der tödlichen Ereignisse konnten bei der unzureichenden Fallzahl keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Kernaussage 7

Palivizumab reduziert die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen $\leq 35 +6$ SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten, bei Frühgeborenen $\leq 35 +6$ SSW mit medikamentös behandelter chronischer Lungenerkrankung (BPD) bis zu einem Alter von 24 Monate und bei Kindern mit hämodynamisch relevanten Herzfehler bis zu einem Alter von 24 Monaten. In den Zulassungsstudien konnte eine Verhinderung schwerer letaler oder beatmungspflichtiger RSV-Erkrankungen nicht belegt werden. Palivizumab wird als weitgehend sicheres Medikament angesehen.

Starker Konsens, starke Empfehlung

5.2.2.3 Weiterentwicklung der passiven Immunisierung

Motavizumab, die Weiterentwicklung von Palivizumab, war in klinischen Studien ebenfalls prophylaktisch wirksam gegen eine RSV-bedingte Hospitalisation. Hierbei war Motavizumab bei Frühgeborenen etwa gleich wirksam wie Palivizumab [42], bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern [43] geringgradig besser. In einer Placebo-kontrollierten Studie, die in den USA bei gesunden „native Americans“ durchgeführt wurde, wurde eine Wirksamkeit von 87% (95%CI 79%-92%) gegenüber einer RSV-bedingten Hospitalisation belegt, bei hospitalisierten Patienten jedoch keine Reduktion des Schweregrades, der Intensivstationsaufnahmen und Sauerstofftherapie [44]. Trotzdem – aufgrund der nicht ausreichenden Belege für eine deutlich bessere klinische Wirksamkeit von Motavizumab im Vergleich zu Palivizumab sowie der häufiger vorkommenden Hautreaktionen [43] - wurde von der FDA die Zulassung abgelehnt. (<http://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/20456>, 10.5.2017).

Weitere Studien zur passiven Immunprophylaxe werden durchgeführt, die eine niedrigere Dosierung von Motavizumab und mehrere andere Präparate mit verlängerter Halbwertszeit auf Wirksamkeit und Sicherheit untersuchen (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=rsv+monoclonal>, 30.1.2018).

5.2.2.4 Effektivität in der zulassungsgemäßen Anwendung

Bei zulassungsgemäßer Anwendung von Palivizumab hat sich gezeigt, dass in den Intervallen zwischen den ersten drei Injektionen die meisten „Durchbruchs-Erkrankungen“ stattfinden [45]. Dies wird den sich erst aufbauenden Antikörper-Spiegeln zugeschrieben, weshalb die 4-Wochen-Intervalle zum Prophylaxe-Beginn strikt einzuhalten sind. Die erste Dosis bei stationär betreuten Kindern mit Indikation einer Palivizumab-Prophylaxe, sollte 48-72 Stunden vor Entlassung oder spätestens

unmittelbar nach der Entlassung erfolgen. Vor diesem Hintergrund sind bei Entlassung unverzüglich Eltern und Kinderarzt zeitgleich (Anruf, Kurzarztbrief per Fax) auf die Dringlichkeit der Impfung nach der Krankenhaus-Entlassung hinzuweisen.

Maßnahmen, wie Operationen an der Herzlungenmaschine, reduzieren die Antikörperspiegel [11], die daher unmittelbar im Anschluss wieder aufgefüllt werden sollen (*Abbvie Fachinformation 2015*).

Empfehlungen bei Durchbruchsinfektionen mit Hospitalisierung

In den ersten Lebensjahren werden oft nur ungenügend eigene schützende Antikörper nach einer RSV-Infektion gebildet [13]. Trotzdem wird nur von einem sehr niedrigen Risiko (<0,5%) ausgegangen [46], dass ein Kind mit RSV-bedingter Hospitalisierung nach der Entlassung aus der stationären Pflege noch einmal in derselben Saison wegen RSV hospitalisiert wird. Deswegen empfehlen auch die US-amerikanischen Guidelines, bei Kindern, die unter einer Palivizumab-Prophylaxe eine RSV-Durchbruchsinfektion mit Hospitalisierung erleiden, die Prophylaxe zu beenden [46].

Kernaussage 8

Palivizumab soll während der RSV-Saison in 4 Wochen-Intervallen (5 Injektionen) i.m. appliziert werden. Die 4-Wochen-Intervalle sollen v.a. zum Prophylaxe-Beginn strikt eingehalten werden.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Kernaussage 9

Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre und älter sind sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. Kinder ohne erhöhtes Risiko einer schweren RSV-Erkrankung sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Kernaussage 10

Die erste Dosis bei stationär betreuten Kindern mit Indikation einer Palivizumab-Prophylaxe, sollte 48-72 Stunden vor Entlassung oder spätestens unmittelbar nach der Entlassung erfolgen.

[starker Konsens, Empfehlung]

Kernaussage 11

Die Prophylaxe mit Palivizumab kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden.

[starker Konsens, Empfehlung]

Kernaussage 12

Eine RSV-Erkrankung im ersten Lebensjahr führt zwar nicht zur Bildung von schützenden Antikörpern, eine erneute RSV-Erkrankung mit Hospitalisierung ist aber sehr selten. Eine Palivizumab-Prophylaxe kann daher nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion beendet werden.

[starker Konsens, Empfehlung]

5.2.2.5 Limitationen der Zulassungsstudien: Bedeutung der „lokalen Evidenz“

Es muss darauf hingewiesen werden, dass alle Schlussfolgerungen, die aus der IMpact-Studie 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 wegen RSV-Erkrankung an allen beteiligten Orten mindestens 10% bei Frühgeborenen < 35 SSW. Höhere RSV-Rehospitalisierungsraten aufgrund einer Vorselektion von Frühgeborenen mit Grunderkrankungen, würde diese (Number needed to treat) demnach senken, und den Einsatz von Palivizumab kostengünstiger erscheinen lassen. In einigen Studien lag die RSV-Rehospitalisierungsrate eines unselektionierten Frühgeborenenkollektivs niedriger als in der Zulassungsstudie. So betrug die Rehospitalisierungsrate in einer Kohorte von 1.103

Frühgeborenen < 35 SSW aus dem Münchner Raum 5,2% und bei Frühgeborenen mit BPD 15,0% [47]. Die folgende Tabelle zeigt Rehospitalisierungsraten (RSV-Luftwegsinfektionen) bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung (BPD) bezogen auf die Gestationsdauer aus verschiedenen europäischen Ländern.

Tabelle 2:

Hospitalisierungsraten durch RSV-Erkrankung bei Frühgeborenen ohne BPD

Zahl der Winter (Jahre Studiendauer insgesamt)	Rehospitalisierungsrate (Aufnahmerate pro Jahr)				Studie/Ort (Referenz)
	Gestationsalter				
	< 25 SSW	26 – 28 SSW	29 – 32 SSW	32 – 35 SSW	
2 (2)	8/141 (5.7%)	25/349 (7.2%)	64/1307 (4.9%)	121/4003 (3.0%)	Hospitalisierungs-Inzidenz prospektiv, Schweden [48]
2 (10)	12/168 (7.1%)		35/498 (6.8%)	50/1133 (3.7%)	Kohorte, retrospektiv (Universitätsklinik, bevölkerungs- repräsentativ), Finnland [49]
2 (2)	3/66 (4.5%)		8/224 (3.6%)	15/308 (4.8%)	Kohorte, prospektiv rekrutiert aus 9 neonatologischen Kliniken, Münchner Raum [47]

Frühgeborene mit BPD wurden ausgeschlossen. Gestationsalters-Klassen entsprechend der damals aktuellen AAP-Leitlinie.

Nach der Zulassung von Palivizumab wurde die RSV-Hospitalisierungsrate in verschiedenen vorwiegend Beobachtungsstudien untersucht. So berechneten Simon et al. die RSV-Rehospitalisierungsrate bei Kindern die eine Palivizumab Prophylaxe erhielten auf 2,5 % [39]. In den Studienländern der IMpact- Studie [50] betrug die RSV-Hospitalisierungsrate nach der Zulassung 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 [51].

Der Nutzen der Palivizumab-Prophylaxe bei Kindern, die nach einer Schwangerschaftsdauer von 33-35 SSW geboren wurden, wurde in einer randomisiert-kontrollierten niederländischen Studie [52] mit dem Studienziel der Wirksamkeit gegenüber rezidivierenden obstruktiven Episoden untersucht. Hierbei wurden 5.1% der Kinder mit Placebo-Behandlung und 0.9% mit RSV-Prophylaxe wegen RSV-

Erkrankung im ersten Lebensjahr hospitalisiert. Die Anzahl der Frühgeborenen, die mit Palivizumab behandelt werden müssen, um eine RSV Hospitalisation zu verhindern (NNT) lag hier bei 23.8. In einer amerikanischen Sentinel-Studie von Anderson [53] wurden RSV-hospitalisierte ehemalige Frühgeborene der 29. bis 35. SSW, die keine Prophylaxe erhalten hatten, hinsichtlich Komplikationen und Verlauf untersucht. Diese Kinder wiesen v.a. in den ersten 3 Lebensmonaten eine hohe Rate an intensivstationärer Behandlung (68%) und Beatmungspflichtigkeit (44%) auf. Eine Angabe zur Wirksamkeit von Palivizumab und zum Aufwand im Sinne der Berechnung einer „Number needed to treat“ lässt sich aus diesen Daten aufgrund der fehlenden Daten zur RSV-Hospitalisationsinzidenz jedoch nicht ableiten.

Auch für die Beurteilung des Nutzens von Palivizumab in der Prophylaxe bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist die Beachtung der Evidenz basierend auf der lokalen Epidemiologie wichtig. Duppenthaler und Kollegen [26] konnten darlegen, dass die RSV-Hospitalisierungsrate Schweizer Kinder mit angeborenen Herzfehlern nur etwa ein Fünftel von der in der Zulassungsstudie beträgt. Dies würde bei analoger Indikation zu einer mindestens fünfmal höheren NNT und damit zu einem sehr hohen Kostenaufwand führen.

5.2.2.6 Potentielle Langzeit-Effekte einer RSV-Prophylaxe im Säuglingsalter zur Verhinderung von rezidivierenden obstruktiven Episoden in den ersten Lebensjahren.

Die vorliegende Empfehlung bezieht sich auf die Prävention von schweren RSV-Erkrankungen. Die Prävention von rezidivierenden obstruktiven Episoden im Langzeit-Follow up ist nicht Gegenstand der vorliegenden Leitlinie, die wichtigsten Studien hierzu sollen jedoch im Folgenden dargestellt werden. Verschiedene kontrollierte Studien können mittlerweile eine Wirksamkeit der Prävention von RSV-Infektionen gegenüber der Inzidenz rezidivierender obstruktiver Episoden in den ersten Lebensjahren belegen.

Simoes berichtete 2007 [9] von deutlich weniger Patienten mit rezidivierenden Atemwegsobstruktionen, 26 % bei unbehandelten, 13 % bei Frühgeborenen, die Palivizumab als Prophylaxe erhalten hatten. 2010 analysierte Simoes eine etwas kleinere Gruppe auf den protektiven Effekt von Palivizumab in Abhängigkeit von der Familienanamnese. Bei negativer Anamnese für Asthma wurden die Atemwegsobstruktionen zwischen dem 2.-5. Lebensjahr um 68% reduziert, bei negativer Anamnese für Allergien sogar um 80 % (absolute Risiko-Reduktion 6-11%). Kein signifikanter Schutz fand sich bei Patienten aus atopischen Familien. Auch Blanken [52] verfolgte gesunde Frühgeborene, geboren mit 33-35 SSW, über 1 Jahr mit und ohne Palivizumab Prophylaxe. Die Anzahl

der Säuglinge, die rezidivierendes Giemen aufwiesen, konnte von 20,9% auf 11,2% reduziert werden, die Anzahl der Tage mit Giemen um 61%. Yoshihara (2013) [54] verfolgte 444 Frühgeborene desselben Gestationsalters bis ins 3. Lebensjahr und dokumentierte eine Reduktion von 18,9 auf 6,4%. Mochizuki [55, 55] beobachtete bei derselben Kohorte bis zum Alter von 6 Jahren eine Reduktion der Inzidenz von Giemens von 31,6 auf 15,3%. Insoweit ist ein langanhaltender Effekt der Palivizumab-Prophylaxe auf die Reduktion rezidivierender Atemwegsobstruktionen um relativ mehr als 50% (absolut 8-13%) bei nicht atopischen Kindern belegt. Damit bestätigte sich die Hypothese, dass eine RSV-Infektion unabhängig von einer angeborenen atopischen Prädisposition zu einer erhöhten Inzidenz an rezidivierenden obstruktiven Episoden bis in das 5. Lebensjahr führen kann. Der Schutzeffekt bezieht sich aber generell nicht auf das atopische Asthma [55, 56]. Es gibt derzeit keine Daten zur Kosten-Nutzen Relation einer Prävention von solchen rezidivierenden obstruktiven Episoden mittels Palivizumab.

5.2.3. Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab

An dem individuellen potentiellen Nutzen von Palivizumab für die Protektion einzelner gefährdeter Kinder vor schweren Verläufen von RSV-Infektionen in den ersten beiden Lebensjahren besteht trotz der kleinen Zahl kontrollierter Studien und der begrenzten Wirksamkeit kein Zweifel [57]. Die Zulassungsstudien fanden im Wesentlichen in Großbritannien, Kanada und den USA statt. Diese Länder haben alle nicht die volle Indikation aus der Studienpopulation übernommen. Großbritannien explizit nicht aus ökonomischen Erwägungen, Kanada aufgrund von Daten aus epidemiologischen und Register-Studien und die USA aus einer Mischung von beidem – nachzulesen in den jeweiligen [46, 58, 59]Leitlinien.

In die Auswahl der internationalen, publizierten Leitlinien-Empfehlungen (Tabelle 3-5) sind neben USA, Kanada und Großbritannien die deutschsprachigen Länder (A, CH) und je ein nord- (S) und südeuropäisches (I) Land aufgenommen worden. Alle Leitlinien stimmen darin überein, dass eine Passiv-Rauchbelastung von Risikokindern unbedingt zu vermeiden ist. Alle Leitlinien weisen auf den Wert der Haushalts-Hygiene und derjenigen im Gesundheitswesen hin, sowie auf die Infektions-Risikoerhöhung durch Krippenbesuch und Großfamilie, speziell in enger Wohnumgebung. Allerdings hat nur die österreichische Leitlinie diese vermeidbaren Faktoren in einem Risikoscore integriert, der in Österreich zur Prophylaxe-Indizierung herangezogen werden kann [60].

Die Indikationsstellung und Durchführung der Prophylaxe soll laut allen Leitlinien durch den betreuenden Kinderarzt unter Beteiligung des Subspezialisten (Neonatologen, Kardiologen,

Pneumologen, Neurologen, Immunologen) erfolgen. Bei RSV Durchbruchsinfektionen unter Prophylaxe mit Palivizumab empfiehlt die kanadische und US-amerikanische Leitlinie die Beendigung der Prophylaxe. In Großbritannien sollte die Prophylaxe während einer Krankenhausbehandlung fortgeführt werden.

Einmütig empfehlen die LL auch die Durchführung der im jeweiligen Impfplan empfohlenen aktiven Impfungen gegen Erreger von Atemwegsinfektionen, z.B. gegen Pertussis oder Influenza.

Tabelle 3:

Auswahl internationaler Empfehlungen (Stand Juni 2017)

A. Frühgeborene

Land/Empfehlung*	FG** <28 SSW	FG 28 - <32 SSW	32 - <36 SSW
Österreich ÖGKJ 2008 [61]	≤12 LM	≤6 LM plus Risikofaktoren	≤6 LM plus Risikofaktoren
Schweiz Aygeman 2017 [62]	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Schweden Läkemedelsverket 2017 [63]	<26 SSW, ≤6 LM	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Italien Bollani 2015 [64]	<29 SSW, ≤12 LM	29 - <36 SSW „kann in Betracht gezogen werden“	
Großbritannien (The Green Book Chapter 27a 2015) [58]	Nicht empfohlen ohne BPD		
Kanada Robinson 2015 [59]	<30 SSW, <6 LM „sinnvoll (aber nicht zwingend) anzubieten“	≥30 - <36 SSW, <6 LM In einzelnen Regionen (z.B. „Far North“)	
USA AAP 2014 [65]	<29 SSW, ≤12 LM „kann gegeben werden“	nicht empfohlen	nicht empfohlen

LL = Leitlinie, FG = Frühgeborenes, SSW = vollendete Schwangerschaftswoche, LM = Lebensmonate bei Beginn der RSV-Saison, LJ = Lebensjahr

*Die Autoren bezeichnen ihre Empfehlungen als Leitlinie (LL), weil sie bei der Erstellung den nationalen Empfehlungen zur Leitlinien-Entwicklung gefolgt sind. Bei der Erstellung der weiteren ist die Entwicklung nicht immer klar beschrieben.

**Gruppierung gemäß der gegenwärtigen WHO-Klassen (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>) , zum Zeitpunkt der Erstellung haben die Empfehlungen in den ersten beiden Gruppen z.T. für Kinder mit einer Gestationswoche mehr gegolten.

Tabelle 4:

B. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD)

Land/Empfehlung*	1. LJ	2. LJ
Österreich ÖGKI 2008 [61]	„Therapie in den 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison“	
Schweiz Aygeman 2016 [62] (spezielle Klassierung)	schwer: empfohlen mittelschwer: individuelle Indikation leicht: nicht empfohlen	nicht empfohlen
Schweden Läkemedelsverket 2015 [64]	anhaltende oder <6Mo vor RSV-Saison beendete Sauerstoffbehandlung	schwere BPD: „kann erwogen werden“
Italien Bollani 2015 [64]	ja	Kinder mit medizinischer Behandlung (O ₂ , Medikamente)
Großbritannien Green Book 2015 [58]	„Kindern mit mittelschwerer und schwerer BPD“ und ≤ 24 SSW, ≤ 9 LM ≤ 28 SSW, ≤ 6 LM ≤ 32 SSW, < 3 LM ≤ 34 SSW, ≤ 1.5 LM	
Kanada Robinson 2015 [59]	Kinder mit medizinischer Behandlung (O ₂ , Medikamente)	Anhaltende oder <3 Mo vor RSV beendete Sauerstoff- behandlung
USA AAP 2014 [59]	Kinder mit BPD und <32 SSW, FiO ₂ >28 Tage	Kinder mit medizinischer Behandlung (O ₂ , Medikamente)

LL = Leitlinie, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie (meist nach der Definition zum Zeitpunkt der
 Empfehlungs-Erstellung; in der Regel: Jobe 2001 [15]), LJ = Lebensjahr, LM = Lebensmonate bei Beginn
 der RSV-Saison

Tabelle 5:

C. Kinder mit angeborenen Herzfehlern (CHD)

Land/Empfehlung*	1. LJ	2.LJ	Ausschluss-Beispiele
Österreich Resch 2008 [31]	Hämodynamisch signifikante Vitien bis zur kompletten Korrektur /Transplantation (ggfs. länger als 24 Monate), Pulmonale Hypertonie, Kardiomyopathie		Herzfehler ohne Operationsbedarf
Schweiz Aygeman 2016 [31]	Hämodynamisch signifikante Vitien „kann indiziert sein“	nicht empfohlen	
Schweden Läkemedelsverket 2015 [63]	Hämodynamisch signifikante Vitien , Pulmonale Hypertonie, Kardiomyopathie	Komplizierte/palliierte Herzfehler „können“	Operierte und Herzfehler ohne Operationsbedarf
Italien Bollani 2015 [64]	Hämodynamisch signifikante Vitien bis zur Korrektur /Transplantation, Pulmonale Hypertonie, Kardiomyopathie; nach Korrektur zyanotische Kinder	Kinder mit Transplantation in der RSV-Saison „können“	Nicht-hämodynamisch signifikante Veränderungen an Herz und zentralen Gefäßen
Großbritannien Green Book 2015 [58]	Azyanotische CHD und ≤ 26 SSW, ≤6 LM ≤ 28 SSW, ≤ 3 LM ≤ 30 SSW ,< 3 LM ≤ 32 SSW, ≤ 1.5 LM Zyanotische und azyantische mit signifikanten Komorbiditäten	nicht empfohlen	
Kanada Robinson 2015 [59]	Azyanotische operationsbedürftige, mittel- und schwere pulmonale Hypertonie, zyanotische nach FA-Urteil	Nicht empfohlen	Operierte und leichte Formen der vorgenannten
USA AAP 2014 [59]	Signifikante CHD	Nicht empfohlen	

LL = Leitlinie, CHD = Konnatale Herzfehlbildung, LJ =Lebensjahr, LM = Lebensmonate bei Beginn der RSV-Saison , FA = Facharzt

Empfehlungen zu weiteren Risikogruppen

Für die weiteren Risikogruppen wird in den internationalen LL konstatiert, dass keine höhergradige Evidenz für die Prophylaxe durch Palivizumab vorliegt oder zu erwarten ist. Begründet werden die nachfolgend aufgeführten Empfehlungen – soweit angegeben – im Wesentlichen durch epidemiologische Befunde im jeweiligen Land, seltener mit Kosten-Nutzen-Betrachtungen.

Die Empfehlungen sind gekennzeichnet durch die Nationalitätenkennzeichen.

Immundefekte/Immunsuppression	Für ≤ 24 Lebensmonate indiziert/empfohlen (GB [SCID], kann erwogen werden (A, CA, USA), individuelle Indikationen im 1. Lebensjahr (CH, I), keine Empfehlung (S)
Chronische Lungenerkrankung/CF	kann erwogen werden 1. LJ (USA), individuelle Indikationen für ≤ 24 Lebensmonate (A, CA, CH, S, I), keine Empfehlung (GB)
Neuromuskuläre Erkrankungen	kann erwogen werden 1. LJ (USA, I), individuelle Indikationen für ≤ 24 Lebensmonate (A, CA, CH, S), keine Empfehlung (GB)
Down-Syndrom	kann erwogen werden 1. LJ (I), individuelle Indikationen für ≤ 24 Lebensmonate (CA, CH, S [komplizierende Erkrankungen]), nur in Zusammenhang mit CHD und als FG (USA), keine Empfehlung (GB), keine explizite Empfehlung (A).

5.2.4. Einsatz bei Frühgeborenen

Ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben Frühgeborene (bis 36+6 SSW) mit mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung, die im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison in den letzten drei Monaten vor Beginn der RSV-Saison Bedarf an O₂-Supplementation und/oder CPAP/Beatmung (beinhaltet invasive und nicht-invasive Beatmungsformen, inkl. High-Flow) hatten.

Frühgeborene im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung in den letzten drei Monaten vor Beginn der RSV-Saison (Beginn frühestens Anfang November) mit Sauerstoff behandelt oder beatmet wurden, haben ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Diese Kinder sollen eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Kinder, geboren mit einem Gestationsalter von $\leq 28+6$ Schwangerschaftswochen ohne eine BPD, haben in den oben zitierten Studien eine RSV-Rehospitalisierungsrate von etwa 4%-8% [59]. Länder mit noch niedrigeren RSV-Rehospitalisierungsraten (Schweiz, Schweden) geben entsprechend restriktive Empfehlungen für Frühgeborenen heraus, bzw. begrenzen diese auf die ersten Lebensmonate bis maximal zum 6. Lebensmonat. Neuere deutsche Daten sind seit der Erstellung der Leitlinie 2012 nicht veröffentlicht worden. Die aktuelle Empfehlung basiert daher - extrapoliert – auf ausländischen Daten und deren Bewertung in den internationalen Leitlinien.

Kernaussage 14

Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $\leq 28+6$ Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Diese Kinder können eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

[starker Konsens, Empfehlung offen]

Ohne das Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren haben Frühgeborene mit 29+0 bis 35+6 SSW gegenüber reifgeborenen Säuglingen nur ein leicht erhöhtes RSV-Rehospitalisierungsrisiko (s. Tabelle 2). Daher gibt es bezüglich der Frühgeborenen, die zwischen 29 und 35 SSW geboren werden, in den meisten europäischen Ländern, sowie in den USA derzeit keine Empfehlung für die Anwendung von Palivizumab, es sei denn es liegt eine klinische Zusatzmorbidity, wie z.B. eine BPD vor.

In einer vom Palivizumab-Hersteller Medimmune geförderten amerikanischen Studie von 2014 [66] zeigte sich bei Frühgeborenen von 32+0 SSW bis 35+6 SSW ohne Palivizumab-Prophylaxe ein Rehospitalisierungsrisiko von etwa 5%, entsprechend den früheren Ergebnissen aus anderen Populationen u.a. auch aus Deutschland [47]. Anderson et al. [53] konnten in einer von Medimmune durchgeführten US Multizenter Studie zeigen, dass bei ehemaligen Frühgeborenen mit 29 bis 35 SSW insbesondere in den ersten drei Lebensmonaten das Risiko für einen komplizierten Verlauf (intensivstationäre Behandlung/Beatmung) im Vergleich zu reifgeborenen Säuglingen erhöht ist.

Eine von Astra-Zeneca unterstützte Analyse von aus zwei Versicherungsdateien in den USA zeigte v.a. in den ersten 3 Lebensmonaten eine Zunahme der RSV-bedingten Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen mit 29+0 bis 34+6 SSW nach Einführung der restriktiveren Empfehlung der American Academy of Pediatrics (AAP) zur Palivizumab-Prophylaxe [53]. Auch in einer italienischen Studie konnte in einer Kinderklinik eine Zunahme an RSV Hospitalisationen nach Einführung einer restriktiveren Palivizumab- Empfehlung bei Frühgeborenen oberhalb von 29+0 SSW beobachtet werden [67].

In einer spanischen Studie [68] wird eine Kosteneffizienz der Palivizumab-Prophylaxe für FG von 32-35 SSW unter Berücksichtigung der Vermeidung einer RSV-Hospitalisierung sowie potentieller Langzeitfolgen (rezidivierende Atemwegsobstruktionen bis zum 6. Lebensjahr) angenommen. Weitere Kosten-Nutzen-Analysen für diese späteren FG kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen abhängig von den Kosten des Präparats und den berücksichtigten Effekten, die sich bisher nur auf die Vermeidung einer Hospitalisierung beschränkten.

Auch wenn Frühgeborene der 29+0 bis 35+6 SSW, wie im übrigen auch Neugeborene in den ersten Lebensmonaten, ein erhöhtes Risiko für schwer verlaufende RSV-Infektionen aufweisen, so ist doch die Wirksamkeit von Palivizumab nicht ausreichend, und der Aufwand zu hoch, um hier eine breitere Empfehlung zur Prophylaxe in dieser relativ großen Patientengruppe geben zu können. Dementsprechend gibt es für diese Patientengruppe in den meisten Ländern keine bzw. nur sehr restriktive Empfehlungen.

Kernaussage 15

Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen im Alter von \leq 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison 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.

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

Die Datenlage reicht aber nicht aus, um für diese Gruppe eine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe mit Palivizumab auszusprechen. Es besteht jedoch gemäß der Zulassung die Möglichkeit unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren eine Prophylaxe mit Palivizumab durchzuführen.

[starker Konsens, Empfehlung offen]

5.2.5. Einsatz zur Vermeidung nosokomialer Infektionen

Das Risiko von (langzeit-) stationär betreuten Patienten, die sich nosokomial mit RSV anstecken, für eine schwer verlaufende RSV- Erkrankung ist deutlich erhöht [69]. Eine Vermeidung der Ansteckung über konsequente Hygienemaßnahmen und Kohortierung ist daher unbedingt erforderlich.

Eine Studie [70] fand keine unterschiedliche Rate an nosokomialen RSV-Infektionsraten in einer Saison, in der Frühgeborene mit Palivizumab behandelt wurden, gegenüber einer Saison ohne Behandlung. Mehrere Publikationen beschreiben den Einsatz von Palivizumab zusammen mit anderen Maßnahmen zur Unterbrechung der Infektionskette bei nosokomialen Ausbrüchen vorwiegend in der Neonatologie, teilweise auch auf onkologischen Stationen [71] [72].

Ob dabei Palivizumab einen zusätzlichen Effekt zu den üblichen hygienischen Maßnahmen hat, ist aufgrund fehlender kontrollierter Studien unklar. Ein Einsatz im stationären Bereich zur Verhinderung nosokomialer Infektionen kann daher nicht empfohlen werden.

Kernaussage 16

Die Wirksamkeit von Palivizumab zur Verhinderung nosokomialer RSV Infektionen im stationären Bereich ist nicht ausreichend belegt, daher kann Palivizumab hierfür nicht empfohlen werden.

[starker Konsens, keine Empfehlung]

5.2.6. Einsatz bei Patienten mit pneumologischen Grunderkrankungen

5.2.6.1 Einsatz bei Patienten mit manifester RSV-Infektion (Therapeutischer Einsatz)

Einzelne Autoren haben die Frage untersucht, ob der therapeutische Einsatz von Palivizumab bei manifester RSV-Infektion insbesondere bei immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen, von Nutzen sein kann. Die durchgeführten Beobachtungen, bei denen Palivizumab zusätzlich zu Ribavirin angewendet wurde, zeigten lediglich einen günstigen Trend, aber keinen signifikanten Einfluss auf die Progression der RSV-Infektion und keinen Einfluss auf die Gesamt-Überlebensrate [73]. Hier muss jedoch festgehalten werden, dass kontrollierte Studien zu dieser Frage bisher fehlen.

5.2.6.2 Einsatz bei Patienten mit Mukoviszidose

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine frühe RSV-Infektion die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose verschlechtern kann [74–77]. Mehrere Autoren untersuchten daher die Frage, inwiefern eine RSV-Prophylaxe bei Patienten mit Mukoviszidose den klinischen Verlauf der Lungenerkrankung verbessern kann. Eine Datenanalyse aus CF- Zentren der UK konnte nachweisen, dass weniger als 10% der Kinder mit CF eine RSV-Prophylaxe erhalten hatten [78]. In einem systematischen Cochrane Review [79] konnte lediglich eine Studie identifiziert werden, die eine Prophylaxe mit Palivizumab versus Placebo bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr mit Mukoviszidose vergleichen konnte. In dieser doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie mit 186 Kindern mit Mukoviszidose in 40 Zentren in den USA erhielten 92 Kinder 15 mg/kg Palivizumab monatlich über 5 Monate während einer RSV-Saison, 94 Kinder erhielten Placebo. Die Analysen wurden 30 Tage, 6 und 12 Monate nach der letzten Injektion durchgeführt. Zwischen beiden Gruppen unterschieden sich weder die Rate an RSV-bedingten Hospitalisierungen (RR 1.02), noch die Mortalität, Rate an O2-Supplementationen durch RSV, Lungenfunktion oder Körpergewicht.

In einer späteren Studie aus Nordirland wurde der Effekt von Palivizumab bei 92 Patienten mit Mukoviszidose durch retrospektive Datenanalyse der Jahre 1997 bis 2007 untersucht [80]. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der RSV-bedingten Hospitalisierungen in der Palivizumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 4.78, $p=0.027$). Allerdings zeigte sich in dieser Studie ein signifikant früherer Erstdachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in der Palivizumab- Gruppe (57 Monate vs 96 Monate, $p=0.025$). Die Autoren vermuten, dass dieses unerwartete Ergebnis durch veränderte Nachweismethoden im Laufe der Untersuchung mitverursacht sein könne. Im Unterschied dazu war die Gesamtrate an chronischen Besiedelungen mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Kindern mit Mukoviszidose bis zum 6. Lebensjahr in beiden Gruppen gleich.

In einer weiteren irischen Studie wurden insgesamt 19 Kinder unter 24 Monaten mit Mukoviszidose untersucht, die über einen Zeitraum von fünf Jahren jährliche Palivizumab-Prophylaxen erhielten und mit 30 Kontrollpatienten verglichen, die kein Palivizumab erhalten hatten [81]. Hier zeigte sich – trotz kleiner Fallzahlen - eine signifikant ($p=0.0001$) höhere Rate an RSV-bedingter Hospitalisierung der Palivizumab-Gruppe (10 von 19) als der Kontrollgruppe (0 von 30). Eine französische Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdachweise von *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* konnte ebenfalls keinen protektiven Effekt von Palivizumab darstellen [82]. Lediglich die Positivrate für *Staphylococcus aureus* im Alter von 3 Jahren war in der Palivizumab-Gruppe höher als bei den Kontrollen (97% vs 85%, $p=0.001$). Bisherige Kosten-Nutzen-Analysen waren bisher negativ [80, 83].

Wichtig ist, dass die bisherigen Untersuchungen meist kleine Fallzahlen hatten und bisher nur eine doppelblind-plazebokontrollierte Studie publiziert ist. Schäden durch RSV sind nicht auszuschließen, da gezeigt werden konnte, dass RSV-Infektionen die Lungenkrankheit bei Mukoviszidose verschlechtern kann [74–77] und in-vitro Daten zeigen konnten, dass RSV die Adhäsion von *Pseudomonas aeruginosa* an bronchialen Epithelzellen fördert [84]. Ein Nutzen der RSV-Prophylaxe hinsichtlich anderer Zielparameter ist aufgrund der derzeitigen Daten bei Kindern mit Mukoviszidose nicht nachzuweisen.

5.2.6.3 Einsatz bei Patienten mit weiteren Lungenerkrankungen

Chronische Lungenerkrankung durch Frühgeburtlichkeit werden im Abschnitt 3.4 behandelt.

Die Datenlage bezüglich der Effektivität einer RSV-Prophylaxe bei chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen ist weiterhin schlecht. Mittels einer retrospektiven Datenanalyse bei Kindern, die in Frankreich zwischen 2007 und 2013 geboren wurden und mit einer chronisch interstitiellen

Lungenerkrankung (chILD) diagnostiziert und mit systemischen Steroiden behandelt wurden, kam zu dem Ergebnis, dass in der mit Palivizumab behandelten Gruppe das Risiko einer RSV-bedingten Hospitalisierung nicht geringer war als in der Kontrollgruppe (5/16 versus 4/18, $p=0.7$) [19]. Allerdings kann diese Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht als ausreichende Evidenz für oder gegen eine Empfehlung von Kindern mit chILD und Kortikoid-Behandlung gelten.

Bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie (CHD) konnte kein statistischer signifikanter Effekt für die kleine Gruppe der mit Palivizumab behandelten Patienten nachgewiesen werden [20].

Eine Befragung innerhalb der international pediatric lung transplant collaborative (IPLTC) kam zu dem Ergebnis, dass bezüglich der Empfehlung zur RSV Prophylaxe bei Patienten nach Lungentransplantation erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Zentren bestehen (28 Zentren USA) [85]. In allen befragten Zentren wurde die fehlende Kostenübernahme als wesentliches Hindernis einer regelhaften RSV-Prophylaxe angegeben.

Kernaussage 17

Aufgrund der begrenzten Datenlage kann eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten mit zystischer Fibrose, chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen (ohne bronchopulmonale Dysplasie) oder nach Lungentransplantation nicht empfohlen werden.

[starker Konsens, Empfehlung offen]

5.2.7. Einsatz bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen

Ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z. B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben Säuglinge mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonal-arterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie mit schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie, die zum Beginn der RSV-Saison den 6. Lebensmonat noch nicht vollendet haben oder in der RSV-Saison geboren wurden. Diese sollen eine RSV-Immunprophylaxe erhalten.

Kernaussage 18:

Kinder 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 im Alter von < 6 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein hohes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und sollen eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden, haben Säuglinge mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonal-arterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie mit schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie, die zum Beginn der RSV-Saison mindestens 6 Monate alt sind und das erste Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Diese können, je nach individueller Einschätzung des betreuenden Arztes, eine RSV-Immunprophylaxe erhalten.

Kernaussage 19

Kinder 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 im Alter von 6 bis 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und können eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten .

[starker Konsens, Empfehlung offen]

Kein erhöhtes Risiko und somit keine Indikation zur RSV-Immunprophylaxe 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 Herzfehler nach adäquater Korrektur (Operation / Intervention) kein erhöhtes Risiko mehr auf, wenn diese Kinder nicht noch wegen einer Herzinsuffizienz medikamentös behandelt werden müssen oder andere Risikofaktoren vorliegen. Nach einer Operation an der Herzlungenmaschine muss beachtet werden, dass dabei die verabreichten Antikörper ausgewaschen wurden und durch eine Palivizumab-Gabe vor Entlassung aus der stationären Therapie ersetzt werden müssen (siehe Fachinformation Palivizumab), wenn weiter die Indikation zur RSV-Immunprophylaxe besteht.

Die Indikationsstellung zur RSV-Immunprophylaxe soll bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen in Zusammenarbeit mit einem Kinderkardiologen erfolgen und ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

Kernaussage 20

Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern, 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 haben kein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV Erkrankung und sollen keine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

5.2.8. Einsatz bei Patienten mit Immunsuppression

Die Wirksamkeit von Palivizumab bei Patienten unter Chemotherapie (z.B. Induktions-Therapie der ALL) oder entsprechender schwerer Immunsuppression ist nicht bekannt. Eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab kann bei Kindern unter 24 Monaten mit schwerer Immunsuppression erwogen werden.

Kernaussage 21

Bei Kindern mit schwerer Immunsuppression oder schweren angeborenen Immundefekt kann eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erwogen werden. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-label-use (Heilversuch).

[starker Konsens, Empfehlung]

5.2.9. Einsatz bei Patienten mit syndromalen Grunderkrankungen

Randomisiert-kontrollierte klinische Studien zum Einsatz von Palivizumab bei Patienten mit Grunderkrankungen, außer für Frühgeburtlichkeit und kongenitale Herzfehlern liegen nicht vor. Die Wirksamkeit von Palivizumab bei Patienten mit neurologischen und syndromalen Grunderkrankungen, sowie Down-Syndrom ist bisher nicht in kontrollierten Therapiestudien untersucht worden. Zum größten Teil entstammen die Daten aus retrospektiven Studien zur Komplikationshäufigkeit oder aus Registerstudien.

Bei Kindern mit Down-Syndrom ohne RSV-Prophylaxe betragen die publizierten Raten von RSV-bedingten Rehospitalisierungen zwischen 7.6% und 19,5% [35, 86, 87]. Bei mit Palivizumab behandelten Kindern mit Down Syndrom lag die RSV-bedingte Rehospitalisierungsrate bei 1.5% [Paes B 2014] bzw. im Deutschen Synagis Register bei 1.2 % [90]. Kinder mit Trisomie 21 aus dem Kanadischen Palivizumab-Register [88] wurden, gleich häufig (1.53%) wie Kinder mit anderer medizinischer Indikation (2.27%, n.s.) oder mit der Standard-Indikation [Frühgeburtlichkeit, BPD, Herzfehler] (1.45%), aufgrund einer RSV-Erkrankung hospitalisiert. Eine niederländische Kohorten-Studie [89] fand eine 3.6-fache Reduzierung der Hospitalisierungsrate bei Kindern mit Trisomie 21 und Palivizumab-Prophylaxe gegenüber einer historischen Kontrollgruppe. In welchem Ausmaß die niedrigeren Inzidenzen an RSV-Hospitalisationen dieser Kohortenstudie, sowie in den Registerstudien auf die angewendete Prophylaxe mit Palivizumab zurückzuführen ist bleibt unklar. Es ist davon auszugehen, dass die mit Palivizumab behandelten Populationen insgesamt eine bessere Hygiene- und Gesundheitsvorsorge, allgemeine Infektionsprophylaxe und Aufklärung im Vergleich zu den vorwiegend historischen, früheren Risikopatienten-Gruppen erhielten.

Registerstudien und Fall-Kontrollstudien deuten aber daraufhin, dass Kinder mit Down Syndrom im ersten Lebensjahr von einer Palivizumab Prophylaxe profitieren könnten, insbesondere wenn ein

zusätzlicher Risikofaktor vorliegt [34]. Da ihr Risiko für eine RSV-Hospitalisation stark individuell variiert, und ohne zusätzliche Risikofaktoren zumindest nicht sehr stark erhöht ist (2% in einer US amerikanischen Populationsbasierten Studie [34]) kann eine generelle RSV-Prophylaxe mit Palivizumab nicht empfohlen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten mit Down-Syndrom oder neurologischen Grunderkrankungen sollte daher im Einzelfall getroffen werden, und in erster Linie zusätzlich vorliegende Risikofaktoren wie z.B. eine chronische Lungenerkrankung, ein Herzfehler oder eine Frühgeburtlichkeit berücksichtigen.

Kernaussage 22

Patienten mit syndromalen oder neurologischen Grunderkrankungen, die durch zusätzliche Risikofaktoren wie eine chronische Lungenerkrankung, einen Herzfehler, einen schweren Immundefekt oder eine Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt sind, sollten eine RSV Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-label-use (Heilversuch).

[starker Konsens, starke Empfehlung]

Kernaussage 23

Bei allen Kindern mit möglicher Indikation für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab soll nach Aufklärung der Eltern eine individuelle gemeinsame Entscheidung gefällt werden. In der Aufklärung sollen das Risiko und die Wahrscheinlichkeit für eine schwere, stationäre RSV-Erkrankung und den Nachteilen der Prophylaxe (Aufwendungen, Injektionen für das Kind) gegenübergestellt werden.

[starker Konsens, starke Empfehlung]

5.3. Epidemiologie von RSV und saisongerechter Einsatz von Palivizumab

Bei Vergleichen der RSV-Saisonalität zwischen verschiedenen Ländern bzw. Kontinenten zeigen sich deutliche Unterschiede, sodass es auch innerhalb Europas keine einheitlichen Empfehlungen für den Beginn und das Ende der Palivizumab-Prophylaxe geben kann. Das CDC in den USA führt eine landesweite Surveillance (*Center for Disease control and Prevention: The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS)*). [http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/.](http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/)) durch und

definiert die RSV-Saison für die meisten Bundesstaaten von den Monaten November bis März. Fünf monatliche Dosen von 15 mg/kg sichern über mehr als 6 Monate (>24 Wochen) Serum-Palivizumab-Konzentrationen oberhalb der Schutzzgrenze für die meisten Kinder, sodass bei Beginn der Prophylaxe im November und insgesamt 5 monatlichen Dosen bis in den April des kommenden Jahres von einem Schutz ausgegangen werden kann [59]. Studien haben gezeigt, dass in den Intervallen zwischen den ersten drei Injektionen die meisten „Durchbruchs-Erkrankungen“ stattfinden [45]. Dies wird den sich erst aufbauenden Antikörper-Spiegeln zugeschrieben. Die Serum-Halbwertszeit nach der ersten Palivizumab-Gabe schwankt zwischen 23 und 32 Tagen, die der vierten Gabe steigert sich dann auf 26-40 Tage [91].

Beginn und Ende der RSV-Saison zeigen in vielen Ländern eine 2-Jahres- Rhythmizität, bei der einer früh-einsetzenden starken Saison im nachfolgenden Jahr eine später einsetzende, schwächere Saison folgt [92, 93]. Epidemiologische Daten aus dem Netzwerk "RespVir: Netzwerk für respiratorische Viren" (*RespVir. Netzwerk für Respiratorische Viren. <http://rvdev.medical-dpc.com/>*) aus den Jahren 2010 – 2017 bestätigen ebenfalls diese Rhythmizität und zeigen Schwankungen im Beginn der Saison zwischen Anfang November bis Anfang Dezember. Anfang Mai finden sich regelmäßig die letzten leicht erhöhten RSV-Aktivitäten. Da der genaue Beginn nicht vorhergesagt werden kann, folgt daraus die Empfehlung, dass die erste Palivizumab-Gabe in Deutschland Anfang November eines jeden Jahres erfolgen sollte. Folgen dann in den üblichen 4-Wochen-Abständen die 4 weiteren Dosen, erfolgt die letzte Dosis in der letzten Februarwoche (alternativ zweite Märzwoche). Nur wenn die epidemiologischen Daten belegen sollten, dass das RSV noch Ende März (alternativ Anfang April) eine ungewöhnlich hohe Aktivität aufweist, sollte in Einzelfällen bei besonders gefährdeten Kindern noch eine weitere Impfung in Erwägung gezogen werden, um weiterhin einen Schutz gewährleisten zu können.

Kernaussage 24

Die RSV-Saison beginnt in der Regel zwischen Anfang November und Anfang Dezember. Die erste Palivizumab-Gabe in Deutschland sollte **Anfang November** eines jeden Jahres erfolgen. Die vier weiteren Dosen sollten in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden, so dass die letzte (5.) Dosis zwischen **Ende Februar und Anfang März** verabreicht wird.

[starker Konsens, Empfehlung]

5.4. Aktive Immunisierung

Die Prävention von RSV durch eine aktive Immunisierung wäre wünschenswert, bisher ist die Etablierung einer aktiven Impfung jedoch nicht gelungen [94]. Zum einen ist das Erreichen eines Schutzes im frühen Säuglingsalter schwierig, zum anderen haben die Erfahrungen mit schweren, z. T. fatalen Verläufen ("Vaccine-enhanced illness") nach aktiver Immunisierung in klinischen Studien der 60er Jahre die Entwicklung deutlich verzögert [95]. Zur Zeit gibt es weltweit keinen zugelassenen aktiven Impfstoff zur Immunisierung gegen RSV. In klinischen Studien werden derzeit (2017) 14 aktive Impfstoffe untersucht (PATH. 2017. Respiratory syncytial virus. Vaccine development against a major cause of childhood respiratory illness.). Hierbei stehen unterschiedliche Impfstoff-Typen, wie attenuierte Lebendimpfstoffe und nicht-replikationsfähige Komponenten-Impfstoffe, z.B. Subunit-Impfstoffe oder Gen-basierte Vektorimpfstoffe zur Verfügung. Viele dieser Impfstoffe sind jetzt in der klinischen Prüfung bei jungen Kindern, Erwachsenen oder schwangeren Frauen. Zur Verhinderung schwerer Verläufe in den ersten 6 Lebensmonaten erscheint besonders das Konzept der aktiven maternalen Impfung im letzten Trimester der Schwangerschaft interessant.

6. Literaturverzeichnis

1. 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;28:34–7.
2. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144–54. doi:10.2174/1874285801105010144.
3. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. 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. doi:10.1097/INF.0b013e31805d01e3.
4. Blanken MO, Korsten K, Achten NB, Tamminga S, Nibbelke EE, Sanders EAM, et al. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:376–85. doi:10.1111/ppe.12295.
5. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS ONE*. 2016;11:e0157446. doi:10.1371/journal.pone.0157446.
6. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JLL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011;127:e1513-20. doi:10.1542/peds.2010-3054.
7. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H, et al. Vitamin D Levels Are Unrelated to the Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Among Hospitalized Infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4:182–8. doi:10.1093/jpids/piu042.
8. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S94-9. doi:10.1097/01.inf.0000053893.15894.ff.
9. Groothuis JR, King SJ, Hogerman DA, Paradiso PR, Simoes EA. Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PF2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia. *J Infect Dis*. 1998;177:467–9.
10. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998;102:531–7.

11. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–40.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. 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 (4.42017).; 2008.
13. Jounai N, Yoshioka M, Tozuka M, Inoue K, Oka T, Miyaji K, et al. Age-Specific Profiles of Antibody Responses against Respiratory Syncytial Virus Infection. *EBioMedicine*. 2017;16:124–35. doi:10.1016/j.ebiom.2017.01.014.
14. Maier RF, Obladen M, editors. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*. 9th ed. Berlin: Springer; 2017.
15. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723–9. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
16. Steinhorn R. When does BPD begin? *J Pediatr*. 2017;187:3. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.027.
17. Sheridan-Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, Leahy A, Corcoran JD, et al. Respiratory Syncytial Virus Preterm (32-36 Completed Weeks of Gestation) Risk Estimation Measure for RSV Hospitalization in Ireland: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:19–24. doi:10.1097/INF.0000000000000918.
18. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
19. Drummond D, Thumerelle C, Reix P, Fayon M, Epaud R, Clement A, et al. Effectiveness of palivizumab in children with childhood interstitial lung disease: The French experience. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:688–95. doi:10.1002/ppul.23354.
20. Benoist G, Mokhtari M, Deschildre A, Khen-Dunlop N, Storme L, Benachi A, Delacourt C. Risk of Readmission for Wheezing during Infancy in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155556. doi:10.1371/journal.pone.0155556.
21. Masumoto K, Nagata K, Uesugi T, Yamada T, Kinjo T, Hikino S, et al. Risk of respiratory syncytial virus in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int*. 2008;50:459–63. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02580.x.
22. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS. Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997-2012. *PLoS ONE*. 2016;11:e0152208. doi:10.1371/journal.pone.0152208.

23. Somayaji R, Goss CH, Khan U, Neradilek M, Neuzil KM, Ortiz JR. Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations Attributable to Respiratory Syncytial Virus and Influenza: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1760–7. doi:10.1093/cid/cix203.
24. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865–70. doi:10.1067/mpd.2000.110531.
25. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Ostlund M, Sydow M von, 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;91:593–8.
26. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter J, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:961–5. doi:10.1136/ad.2003.046714.
27. Chiu S, Shao P, Chen H, Lin M, Huang L, Kao F, et al. Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Cyanotic Congenital Heart Disease in a Subtropical Area. *J Pediatr*. 2016;171:25-30.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.029.
28. Kim AY, Jung SY, Choi JY, Kim GB, Kim Y, Shim WS, et al. Retrospective Multicenter Study of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Korean Children with Congenital Heart Diseases. *Korean Circ J*. 2016;46:719–26. doi:10.4070/kcj.2016.46.5.719.
29. Tulloh R, Marsh M, Blackburn M, Casey F, Lenney W, Weller P, Keeton BR. Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2003;13:420–3.
30. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics*. 1997;99:E9.
31. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10:148–53. doi:10.1016/j.prrv.2009.06.003.
32. Resch B, Egger B, Kurath-Koller S, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus hospitalizations in infants of 28 weeks gestational age and less in the palivizumab era. *Int J Infect Dis*. 2017;57:50–3. doi:10.1016/j.ijid.2017.01.034.
33. Zachariah P, Ruttenber M, Simões EAF. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr*. 2012;160:827-31.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.004.

34. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD. Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *J Pediatr.* 2015;166:703-9.e2.
doi:10.1016/j.jpeds.2014.11.058.
35. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EAF, 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;54:810–7.
doi:10.1093/cid/cir928.
36. Grut V, Söderström L, Naumburg E. National cohort study showed that infants with Down's syndrome faced a high risk of hospitalisation for the respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr.* 2017;106:1519–24. doi:10.1111/apa.13937.
37. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:119–32. doi:10.1097/MPG.0000000000001454.
38. Bundesgesundheitsblatt 2015 · 58:1151–1170. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut; 2015.
39. Simon A, Nowak H, Sterz R. Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. *Klin Padiatr.* 2011;223:292–8. doi:10.1055/s-0030-1270515.
40. Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. Serious Adverse Events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for Respiratory Syncytial Virus Prevention. *PLoS ONE.* 2015;10:e0134711. doi:10.1371/journal.pone.0134711.
41. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;176:1215–24.
42. Fernández P, Trenholme A, Abarca K, Griffin MP, Hultquist M, Harris B, Losonsky GA. 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;10:38. doi:10.1186/1471-2431-10-38.
43. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, Griffin MP. 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;70:186–91. doi:10.1203/PDR.0b013e318220a553.

44. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1398–408. doi:10.1016/S1473-3099(15)00247-9.
45. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:484–9. doi:10.1002/ppul.10288.
46. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:e620-38. doi:10.1542/peds.2014-1666.
47. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162:230–6. doi:10.1007/s00431-002-1105-7.
48. Navér 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;93:1470–3. doi:10.1080/08035250410023197.
49. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F64-8. doi:10.1136/adc.2003.029710.
50. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125:e35-51. doi:10.1542/peds.2008-1036.
51. Frogel M, Nerwen C, Boron M, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Groothuis J. Improved outcomes with home-based administration of palivizumab: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:870–3. doi:10.1097/INF.0b013e318174e0c4.
52. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791–9. doi:10.1056/NEJMoa1211917.
53. Anderson EJ, Krilov LR, DeVincenzo JP, Checchia PA, Halasa N, Simões EAF, et al. SENTINEL1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2017;34:51–61. doi:10.1055/s-0036-1584147.

54. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EAF. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132:811–8. doi:10.1542/peds.2013-0982.
55. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:29–38. doi:10.1164/rccm.201609-1812OC.
56. Carroll KN, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Li SX, Walsh EM, et al. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:66-71.e3. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.055.
57. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD006602. doi:10.1002/14651858.CD006602.pub4.
58. The Green Book Chapter. Respiratory syncytial virus immunisation information for public health professionals, including updates.; 2015.
59. Robinson JL, Le Saux N. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015;20:321–33.
60. Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1057–62. doi:10.1007/s10096-016-2891-6.
61. Österreichische Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. In: *Monatsschrift für Kinderheilkunde*. p. 2008:156:381-383.
62. PIGS, SGPP,SGK, SGN. Konsensusstatement - Update 2016: Prävention von RSV-Infektionen mit dem humanisierten mono-klonalen Antikörper Palivizumab. *Schweiz Med Forum* 2017, 17(2829):611-614; 2017.
63. Lakemedelsverket Medical Products Agency. 2013. <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/RSV-infektioner/>. Accessed September 23, 2017; 2017.
64. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr*. 2015;41:97. doi:10.1186/s13052-015-0203-x.

65. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:415–20. doi:10.1542/peds.2014-1665.
66. Ambrose CS, Anderson EJ, Simões EAF, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the U.S. born at 32-35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:576–82. doi:10.1097/INF.0000000000000219.
67. Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco O. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Ital J Pediatr*. 2017;43:71. doi:10.1186/s13052-017-0390-8.
68. Sanchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, Figueras-Aloy J, Sánchez-Solís M, Martínón-Torres F, Carbonell-Estrany X. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis*. 2017;17:687. doi:10.1186/s12879-017-2803-0.
69. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10:268–90. doi:10.1111/irv.12379.
70. Katz BZ, Sullivan C. Respiratory syncytial virus prophylaxis in a tertiary care neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:842–4. doi:10.1097/INF.0b013e3181a0ad01.
71. Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, Hosing C, Tarrand JJ, Perego CA, et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1265–71. doi:10.1016/j.bbmt.2010.03.011.
72. O'Connell K, Boo TW, Keady D, Niriain U, O'Donovan D, Commane M, et al. Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect*. 2011;77:338–42. doi:10.1016/j.jhin.2010.12.012.
73. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:2755–63. doi:10.1182/blood-2010-08-263400.
74. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;113:826–30.
75. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Hull J, Olinsky A, Phelan PD. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:371–9.

76. Efthimiou J, Hodson ME, Taylor P, Taylor AG, Batten JC. Importance of viruses and Legionella pneumophila in respiratory exacerbations of young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1984;39:150–4.
77. Wang EE, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1984;311:1653–8. doi:10.1056/NEJM198412273112602.
78. McCormick J, Southern KW. A survey of palivizumab for infants with cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child*. 2007;92:87–8. doi:10.1136/adc.2006.0105338.
79. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD007743. doi:10.1002/14651858.CD007743.pub6.
80. Groves HE, Jenkins L, Macfarlane M, Reid A, Lynn F, Shields MD. Efficacy and long-term outcomes of palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus infection in infants with cystic fibrosis in Northern Ireland. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:379–85. doi:10.1002/ppul.23376.
81. Linnane B, Kiernan MG, O'Connell NH, Kearse L, Dunne CP. Anti-RSV prophylaxis efficacy for infants and young children with cystic fibrosis in Ireland. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10:32. doi:10.1186/s40248-015-0029-9.
82. Buchs C, Dalphin M, Sanchez S, Perceval M, Coutier L, Mainguy C, et al. Palivizumab prophylaxis in infants with cystic fibrosis does not delay first isolation of Pseudomonas aeruginosa or Staphylococcus aureus. *Eur J Pediatr*. 2017;176:891–7. doi:10.1007/s00431-017-2926-8.
83. McGirr AA, Schwartz KL, Allen U, Solomon M, Sander B. The cost-effectiveness of palivizumab in infants with cystic fibrosis in the Canadian setting: A decision analysis model. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:599–606. doi:10.1080/21645515.2016.1235670.
84. van Ewijk BE, Wolfs TFW, Aerts PC, Van Kessel, Kok P M, Fler A, Kimpen JLL, Van der Ent, Cornelis K. RSV mediates Pseudomonas aeruginosa binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells. *Pediatr Res*. 2007;61:398–403. doi:10.1203/pdr.0b013e3180332d1c.
85. Danziger-Isakov LA, Arslan D, Sweet S, Benden C, Goldfarb S, Wong J. RSV prevention and treatment in pediatric lung transplant patients: a survey of current practices among the International Pediatric Lung Transplant Collaborative. *Pediatr Transplant*. 2012;16:638–44. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01744.x.
86. Sánchez-Luna M, Medrano C, Lirio J. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: A prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11:157–64. doi:10.1111/irv.12431.

87. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke, Reinoud J B J, Broers CJM, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076-81. doi:10.1542/peds.2007-0788.
88. Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e29-33. doi:10.1097/INF.000000000000019.
89. Yi H, Lanctôt KL, Bont L, Bloemers BLP, Weijerman M, Broers C, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2014;133:1031-7. doi:10.1542/peds.2013-3916.
90. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S. Palivizumab use in infants with Down syndrome-report from the German Synagis™ Registry 2009-2016. *Eur J Pediatr*. 2018;177:903-11. doi:10.1007/s00431-018-3142-x.
91. Solimano A KE. Revisiting palivizumab (PVZ) dosing recommendations based on published pharmacokinetics data. Boston; April 28-May 1, 2012.
92. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. *Infection*. 2003;31:75-80. doi:10.1007/s15010-002-3124-8.
93. Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis*. 1991;163:464-9.
94. Neuzil KM. Progress toward a Respiratory Syncytial Virus Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23:186-8. doi:10.1128/CVI.00037-16.
95. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;23:189-95. doi:10.1128/CVI.00609-15.

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. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online