

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr. 048 - 012		Klasse:	S2k
--	--	----------------	------------



GESELLSCHAFT
FÜR NEONATOLOGIE
UND PÄDIATRISCHE
INTENSIVMEDIZIN



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

Aktualisierung 2023 / Version 5.1

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

Koordinatoren: J.Liese^{1/A}, J.Forster^{20/J}, E.Herting^{2/B}

Weitere Autoren: C.Bührer (stellv.)^{13/B}, R.Dalla-Pozza^{12/D}, K.Eglin^{8/H}, B.Gärtner^{5/E}, A.Groll^{9/K}, J.Kirschner (stellv.)^{19/I}, B.Lawrenz^{7/G}, T.Lehrnbecher (stellv.)^{17/K}, T.Mertens (stellv.)^{16/E}, B.Mitschdörfer (stellv.)^{8/H}, A.Rack-Hoch (stellv.)^{11/A}, K.Rodens (stellv.)^{18/G}, H.Rudolph (stellv.)^{17/F}, P.Stock (stellv.)^{14/C}, T.Tenenbaum^{6/F}, R.Trollmann^{10/I}, F.Uhlemann (stellv.)^{15/D}, M.Wetzke^{3/C}

Beratend: M.Terhardt (extern, STIKO)

- 1 Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik
 - 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 - 3 Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
 - 4 Deutsches Herzzentrum München, Kinderkardiologie
 - 5 Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
 - 6 Sana-Klinikum Lichtenberg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 - 7 Privatpraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Arnsberg
 - 8 Geschäftsstelle Bundesverband "Das frühgeborene Kind" e.V., Frankfurt am Main
 - 9 Universitätsklinikum Münster, Kinderklinik
 - 10 Universitätsklinikum Erlangen, Kinderklinik
 - 11 Ludwig-Maximilians-Universitätsklinikum München, Dr. von Haunersches Kinderspital
 - 12 Ludwig-Maximilians-Universitätsklinikum München, Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
 - 13 Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neonatologie
 - 14 Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg
 - 15 Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart
 - 16 Universitätsklinikum Ulm, Institut für Virologie
 - 17 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 - 18 Kinder- und Jugendarztpraxis, Langenau
 - 19 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen
 - 20 Merzhausen
-
- A Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
 - B Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
 - C Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
 - D Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)
 - E Gesellschaft für Virologie (GFV)
 - F Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
 - G Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)
 - H Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V.
 - I Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.
 - J Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (EbM-Netzwerk)
 - K Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Johannes Liese, MSc
Kinderklinik und Poliklinik
Pädiatrische Infektiologie und Immunologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
E-Mail: Liese_J@ukw.de

Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an niedergelassene und im Krankenhaus tätige Kinder- und Jugendärzte, Neonatologen, Kinderinfektiologen, Kinderkardiologen, Kinderpneumologen, Neuropädiater, Kinderonkologen, Virologen und Eltern von frühgeborenen Kindern. Es wird betont, dass in dieser Leitlinie Empfehlungen zu Risikokindern erarbeitet wurden. Diese Leitlinie bezieht sich nicht auf gesunde Neugeborene/Säuglinge ohne Grunderkrankungen. Sie dient ebenfalls zur Information und Aufklärung von Allgemein- und Hausärzten, Eltern und Betreuern weiterer Risikopatienten sowie aller Personengruppen, die entsprechend aufgeklärt, aktiv dazu beitragen können, schwerwiegende Krankheitsverläufe bei Kindern mit hohem Risiko für schwere RSV-Infektionen zu verhindern. Hierzu behandelt die Leitlinie detailliert Maßnahmen der allgemeinen Infektionsprophylaxe, Hygienemaßnahmen und den Einsatz einer medikamentösen bzw. Impfprophylaxe.

Was gibt es Neues?

Die Leitlinie enthält Empfehlungen zur Prophylaxe von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit einem erhöhten Risiko für schwere RSV-Erkrankungen. Die abgeleiteten Schlüsselempfehlungen wurden angepasst an das deutsche Gesundheitssystem.

Die überarbeitete 5. Version der AWMF-Leitlinie 048-012 wurde ergänzt durch neue Erkenntnisse zu Nutzen, Risiken und Effekten von nicht-medikamentöser Infektionsprophylaxe und hygienischen Maßnahmen. Zur medikamentösen Prophylaxe stand bisher lediglich ein monoklonaler Anti-RSV F-Protein-Antikörper (Palivizumab) zur Verfügung. Neue Erkenntnisse über Langzeit-Nutzen und Wirksamkeit der Palivizumab-Prophylaxe in verschiedenen Risikogruppen wurden berücksichtigt. Seit September 2022 ist in Europa durch die EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>) ein weiterer monoklonaler Anti-RSV F-Protein-Antikörper (Nirsevimab) zugelassen, der voraussichtlich im Herbst 2023 zur Verfügung steht und die Möglichkeit der Prophylaxe bei vorteilhafter Applikationsart (1 Injektion/Saison) und niedrigeren Kosten im Vergleich zu Palivizumab auch für gesunde Neugeborene/Säuglinge ohne Grunderkrankungen erweitern wird. Die Anwendung von Nirsevimab bei Risikokindern, mit denen sich die vorliegende Leitlinie beschäftigt, ist bisher nur begrenzt untersucht. Der mögliche Einsatz bei unterschiedlichen Patienten mit Grunderkrankungen wird in der aktuellen Leitlinie diskutiert und die Empfehlungen wurden entsprechend angepasst.

Alle Statements und Empfehlungen wurden durch die Leitliniengruppe in einem formalen Konsensusverfahren adaptiert oder neu formuliert, basierend auf Hintergrundtexten mit aktuellen Literaturangaben.

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Formulierungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Abkürzungen

AAP	American Academy of Pediatrics
AEP	Asociación Española de Pediatría
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
ARR	Absolute Risiko-Reduktion
ASD	Vorhofseptum-Defekt
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CDH	Angeborene Zwerchfellhernie
CF	Zystische Fibrose, Mukoviszidose
CHD	Angeborene Herzerkrankung
CHILD	Chronische interstitielle Lungenerkrankung
CI	Konfidenz-Intervall (95% Vertrauensbereich)
DORV-TGA	Double outlet right ventricle/Transposition der großen Arterien
D-TGA	Transposition der großen Arterien
EM(E)A	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FG	Frühgeborene(s)
FiO ₂	Sauerstoffanteil in der Einatemluft
FFP	filtering face piece (Atemwegsmaske)
GA	Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft versus Host Disease
HIV	human immunodeficiency virus
ICD	Internationale Klassifizierung von Erkrankungen (Großbritannien)
i.m.	intramuskulär
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation (Großbritannien)
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection (tiefe Luftwegsinfektion)
NHS	National Health System (Großbritannien)
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinderheilkunde- und Jugendmedizin
OR	odds ratio
MA	medically attended
mAB	(Monoclonal antibodies) monoklonale Antikörper
MNS	Mund-Nasen-Schutz (Maske)
p(-Wert)	statistisches Maß dafür, wie wahrscheinlich es ist, dass ein beobachteter Unterschied zwischen Gruppen zufällig auftritt (Irrtumswahrscheinlichkeit)
NACI	National Advisory Committee on Immunization (Kanada)
PA-IVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PA-VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
PCD	Primary Ciliar Dyskinesia (Primäre Ziliendyskinesie)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PDA	Persistent Ductus Arteriosus (Offener Ductus Arteriosus)
p.m.	post menstruationem
POCT	Point of care test
PS	Pulmonalstenose
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RRR	Relative Risikoreduktion
RTI	Respiratory tract infection (Luftwegsinfektion)
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom durch Coronavirus Typ 2
SCID	Severe Combined Immunodeficiency (Schwerer angeborener Immundefekt)
SCT/SZT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SPC	Summary of Product Characteristics (EMA)
SSW	Schwangerschaftswochen
STIKO	Ständige Impf-Kommission
TOF	Tetralogy of Fallot (Fallot'sche Tetralogie)
VLBW	Very Low Birth Weight (Infants)

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Die Empfehlungen wurden entsprechend dem AWMF-Regelwerk graduiert, die Entstehung der Konsens-Stärke ist detailliert unter 7.2.4 beschrieben.

Empfehlung/Statement aus:

2. Risikogruppen für schwere Erkrankungen durch RSV

Empfehlung 2.1	Modifiziert, Stand 2023
<p>Bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen sowie Kindern vor allem mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronischer Lungenerkrankung (z.B. bronchopulmonaler Dysplasie, interstitieller Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, angeborenen Atemwegsanomalien) • schweren Herzerkrankungen und komplexen angeborenen Herzfehlern • angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz • neuromuskulären Erkrankungen • syndromalen Erkrankungen wie der Trisomie 21 • angeborenen Fehlbildungen • schweren Grunderkrankungen <p>soll das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht gezogen werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Statement 2.1	Modifiziert, Stand 2023
<p>Zu weiteren (s. Empfehlung 2.1) potentiellen Risikofaktoren für RSV-Infektionen und/oder schweren RSV-Erkrankungen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedriges Geburtsgewicht • Alter unter 6 Monaten • Mehrlingsgeburt • männliches Geschlecht • Geschwister im Kleinkindalter • Besuch einer Gemeinschaftseinrichtung (z.B. Krippe, Kinder-Tagesstätte, Kindergarten) • Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt • niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern • Unterernährung • positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen, insbesondere Asthma 	
Abstimmungsergebnis: Mehrheitliche Zustimmung	

Empfehlungen aus:**3. Hygienische und allgemein-präventive Maßnahmen zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen**

Empfehlung 3.1	Modifiziert, Stand 2023
Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion sollen mit allgemein infektions-hygienischen Maßnahmen konsequent vor der Ansteckung mit RSV und anderen respiratorischen Infektionen im häuslichen Umfeld sowie in Praxis und Klinik geschützt werden.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.2	Neu, Stand 2023
Beschäftigte/Bezugspersonen mit Kontakt zu Risikokindern sollten zielgruppenspezifisch über die Risiken der RSV-Infektion, die Übertragungswege, Präventionsmaßnahmen und allgemeine Basishygiene aufgeklärt werden.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, Konsens	

Empfehlung 3.3	Neu, Stand 2023
Vor allem Neugeborene und Säuglinge mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion sollten während der RSV-Saison nur zu einer notwendigen und begrenzten Zahl von Personen Kontakt haben.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.4	Modifiziert, Stand 2023
Als zusätzliche Schutzmaßnahme <ul style="list-style-type: none"> - soll in der Umgebung von Kindern nicht geraucht werden (starke Empfehlung) - soll zur Ernährung mit Muttermilch motiviert werden (starke Empfehlung) - sollte ausreichend gelüftet werden (Empfehlung) 	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 3.5	Neu, Stand 2023
Alle Bezugspersonen sollen im Sinne einer Kokonstrategie über einen optimalen Impfschutz gegenüber anderen respiratorischen Infektionen verfügen. Hierfür gelten die Empfehlungen der STIKO. Dies schließt die Influenzaimpfung ein.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.6	Neu, Stand 2023
<p>Auch sollen bei allen Kindern mit einem Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion alle Impfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO zeitgerecht durchgeführt werden, insbesondere gegenüber anderen respiratorischen Erkrankungen. Die Influenza- Impfung soll ab dem Alter von 6 Monaten durchgeführt werden</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, Konsens</i></p>	

Empfehlung 3.7	Neu, Stand 2023
<p>Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion sollten nicht von Personen mit respiratorischen Infektionserkrankungen (erregerunabhängig) betreut oder besucht werden. (Empfehlung)</p> <p>Wenn enge Bezugspersonen, die an respiratorischen Infektionen leiden, den Kontakt zu einem Kind mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht meiden können, sollen zusätzliche Schutzmaßnahmen ergriffen werden. Zu diesen Schutzmaßnahmen gehört eine korrekte Händehygiene und zusätzlich das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes. (starke Empfehlung)</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: Konsens</i></p>	

Empfehlung 3.8	Neu, Stand 2023
<p>Während der RSV-Saison sollen bei hospitalisierten Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und bei Kindern mit einer RSV-Infektion die Eltern und Besucher über Schutzmaßnahmen im Krankenhaus informiert werden.</p> <p>Neben einem enganliegenden Mund-Nasen-Schutz gehört die regelmäßige Händedesinfektion zu den wichtigsten Maßnahmen.</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Empfehlung 3.9	Neu, Stand 2023
<p>Während der RSV-Saison soll bei hospitalisierten Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung der Besucherverkehr im Krankenhaus eingeschränkt werden (z.B. maximal zwei Bezugspersonen).</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Empfehlung 3.10	Neu, Stand 2023
<p>Im Krankenhaus soll während der RSV-Saison bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung kein Besuch durch Personen mit Symptomen einer respiratorischen Infektion (erregerunabhängig) erfolgen.</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Empfehlung 3.11	Neu, Stand 2023
<p>Im Krankenhaus sollte während der RSV-Saison eine Kombination von Isolation RSV-Infizierter bei gleichzeitiger Umkehrisolation von nicht-infizierten Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung durchgeführt werden.</p> <p>Dabei sollte eine räumliche Trennung durchgeführt und die entsprechenden Schutzmaßnahmen eingehalten werden.</p> <p>Die Versorgung durch getrenntes Personal sollte angestrebt werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.12	Neu, Stand 2023
<p>Vor Aufnahme auf die Station eines Krankenhauses sollte während der RSV-Saison eine validierte point-of-care-RSV-Testung (z.B. mittels PCR oder Antigentest) bei Kindern mit Symptomen einer Atemwegs-Infektion durchgeführt werden, um eine Kohortenisolation zu ermöglichen.</p> <p>Vor Aufnahme in Hoch-Risiko Bereiche eines Krankenhauses sollte während der RSV-Saison auch bei asymptomatischen Kindern eine RSV-Testung durchgeführt werden, um nosokomiale Infektionen zu vermeiden.</p> <p>Die Ergebnisse von RSV-Testungen sollten vor Aufnahme auf Station vorliegen.</p>	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.13	Neu, Stand 2023
<p>Bei der Isolationspflege von RSV-infizierten Kinder sollen die Empfehlungen der KRINKO beachtet werden. (starke Empfehlung)</p> <p>Neben einem Mund-Nasen-Schutz (situationsgebunden FFP-2 Maske), Schutzkittel, Händedesinfektion und ggf. Schutzhandschuhe, kann ein Schutz der Schleimhäute durch Schutzbrillen oder Visiere erwogen werden. (offene Empfehlung)</p> <p>Zu den Maßnahmen in der Umkehrisolation gehören Mund-Nasen-Schutz und Händedesinfektion. (starke Empfehlung)</p>	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 3.14	Neu, Stand 2023
<p>Praxispersonal, Patienten (ab dem Schulalter) und Begleitpersonen sollten bei Symptomen einer Atemwegs-Infektion in der Arztpraxis einen Mund-Nasen-Schutz tragen.</p>	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.15	Neu, Stand 2023
<p>Zum Schutz vor Infektion von Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung durch andere Patienten und Begleitpersonen können in der Praxis zur Reduktion des Ansteckungsrisikos besondere Maßnahmen durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einbestellung außerhalb der regulären Sprechstundenzeiten • Einrichten spezieller Wartebereiche für Risikopatienten im Sinne einer Umkehrisolation • sofortiges Zuweisen eines Behandlungszimmers oder Hausbesuche • Terminierung von Routineuntersuchungen und nicht zeitkritischen medizinischen Prozeduren auf einen Zeitpunkt mit möglichst niedriger RSV-Aktivität 	
Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlungen aus:

4. Passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen

Empfehlung 4.1	Modifiziert, Stand 2023
<p>Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre und älter sind, sollen keine Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern erhalten.</p>	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.2	Modifiziert, Stand 2023
<p><u>Palivizumab</u>: Frühgeborene im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung in den letzten sechs Monaten vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt oder beatmet wurden, haben ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden.</p> <p>Diese Kinder sollen eine Prophylaxe mit <u>Palivizumab</u> erhalten. (starke Empfehlung)</p> <p><u>Nirsevimab</u>: In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von <u>Nirsevimab</u> bei den o.g. Patienten vor. Eine Prophylaxe mit <u>Nirsevimab</u> kann gemäß Zulassung erwogen werden. (offene Empfehlung)</p>	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 4.3	Modifiziert, Stand 2023
<p><u>Palivizumab</u>: 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 Prophylaxe mit <u>Palivizumab</u> erhalten.</p> <p><u>Nirsevimab</u>: In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei den o.g. Patienten vor. Eine Prophylaxe mit Nirsevimab kann gemäß Zulassung erwogen werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.4	Modifiziert, Stand 2023
<p>Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein erhöhtes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden.</p> <p>In diesen Fällen kann eine Prophylaxe mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern (Palivizumab/Nirsevimab) erfolgen.</p>	
Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.5	Modifiziert, Stand 2023
<p>Die Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Kindern unter 24 Monaten mit schwerer, therapiepflichtiger chronischer Lungenerkrankung konnte in Studien nicht belegt werden und kann daher nicht empfohlen werden.</p> <p>Das trifft auch für Patienten mit gestörter bronchialer Clearance (cystischer Fibrose [CF], primärer ciliärer Dyskinesie [PCD]), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernien oder interstitiellen Lungenerkrankungen (Ausnahme: bronchopulmonale Dysplasie) zu.</p>	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.6	Neu, Stand 2023
<p>In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von <u>Nirsevimab</u> bei Patienten mit gestörter bronchialer Clearance (CF/PCD), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernien oder interstitiellen Lungenerkrankungen vor.</p> <p>Die Anwendung von <u>Nirsevimab</u> kann bei Säuglingen mit diesen Erkrankungen zur Vermeidung von klinisch relevanten Infektionen erwogen werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.7	Modifiziert, Stand 2023
<p>Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung, vor allem mit operations- bzw. interventionsbedürftigen Herzfehlern mit signifikantem Links-rechts-Shunt und pulmonaler Überflutung, mit pulmonal-arterieller Hypertonie, mit pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose, sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie haben ein hohes (Alter < 6 Monate) bzw. mittleres Risiko (Alter 6-12 Monate) für eine schwere RSV-Erkrankung. Für die Altersgruppe von 13-24 Monaten wird das Risiko kontrovers beurteilt.</p> <p><u>Palivizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die o.g. Patienten sollen im Alter von < 6 Monaten zum Beginn (bzw. während) der RSV-Saison eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. (starke Empfehlung) - Die o.g. Patienten sollten im Alter von 6-12 Monaten zum Beginn (bzw. während) der RSV-Saison eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. (Empfehlung) - Bei o.g. Patienten kann im Alter von 13-24 Monaten zu Beginn (bzw. während) der RSV-Saison eine Palivizumab-Prophylaxe erwogen werden (offene Empfehlung) <p><u>Nirsevimab:</u> In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei den o.g. Patienten vor. Eine Prophylaxe mit Nirsevimab kann gemäß Zulassung alternativ zu Palivizumab erwogen werden. (offene Empfehlung)</p>	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 4.8	Modifiziert, Stand 2023
<p>Für alle nicht in den aufgeführten Risikogruppen enthaltenen Kinder der entsprechenden Altersgruppe mit angeborenen hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierendes Foramen ovale • bikuspidale Aortenklappe • leichte und aktuell nicht therapiebedürftige Pulmonal-, Aortenklappen-, oder Aortenisthmusstenose • kleiner isolierter Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt (ASD/VSD) • kleiner persistierender Ductus arteriosus (PDA) • komplett verschlossenen (operativ oder interventionell) vormals hämodynamisch relevanten Vitien ohne Medikationsbedarf <p>wird eine RSV-Prophylaxe mit monoklonalen RSV Antikörpern aufgrund des bestehenden Herzfehlers nicht empfohlen.</p>	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.9	<i>Neu, Stand 2023</i>
Bei Vorliegen einer substitutionspflichtigen Hypogammaglobulinämie sollen unabhängig vom Lebensalter und anderen präventiven Maßnahmen polyvalente Immunglobuline zur Prävention respiratorischer Virusinfektionen verabreicht werden.	
<i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.10	<i>Modifiziert, Stand 2023</i>
Eine RSV-Prophylaxe mit <u>Palivizumab</u> kann bei Kindern unter 24 Monaten mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung durchgeführt werden.	
<i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.11	<i>Modifiziert, Stand 2023</i>
<p>Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bisher bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz nicht untersucht.</p> <p>Sie kann bei Kindern gemäß Zulassung im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung erwogen werden.</p>	
<i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.12	<i>Modifiziert, Stand 2023</i>
<p>Bei Kindern ≤ 24 Monate mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • syndromalen Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit • neuromuskulärer Schwäche und dadurch beeinträchtigtem Abhusten und/oder eingeschränkter Lungenfunktion <p>kann eine Immunprophylaxe mit <u>Palivizumab</u> wegen des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung erwogen werden.</p> <p>Eine RSV-Prophylaxe mit <u>Nirsevimab</u> ist bei den o.g. Kindern bisher nicht untersucht. Sie kann gemäß Zulassung im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung erwogen werden.</p>	
<i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.13	Neu, Stand 2023
Der Einsatz einer RSV-Immunprophylaxe mit dem primären Ziel, rezidivierende obstruktive Episoden oder Asthma im späteren Kindesalter zu verhindern, kann derzeit nicht empfohlen werden.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.14	Neu, Stand 2023
Die Wirksamkeit von Palivizumab zur Verhinderung nosokomialer RSV-Infektionen im stationären Bereich ist nicht ausreichend belegt, daher kann Palivizumab hierfür nicht empfohlen werden. Für Nirsevimab liegen hierzu keine Daten vor.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.15	Neu, Stand 2023
Die Wirksamkeit von Palivizumab oder Nirsevimab zur Behandlung von Patienten mit manifester RSV-Infektion im stationären Bereich ist nicht belegt. Daher sollten Palivizumab oder Nirsevimab nicht zur Therapie von RSV-Infektionen eingesetzt werden.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.16	Modifiziert, Stand 2023
Die erste <u>Palivizumab</u> -Dosis oder die <u>Nirsevimab</u> -Gabe sollten zu RSV-Saisonbeginn, in der Regel ab Mitte Oktober, appliziert werden. (Empfehlung)	
Der RSV-Saisonbeginn bzw. starke Abweichungen vom Saisonbeginn werden über die Websites der DGPI, GNPI, GPP, GfV und DGKJ angekündigt.	
Die vier weiteren Dosen von <u>Palivizumab</u> sollten in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden. (Empfehlung)	
Die 4-Wochen-Intervalle sollen v.a. zum Prophylaxe-Beginn eingehalten werden. (starke Empfehlung)	
Die Prophylaxe mit <u>Palivizumab/Nirsevimab</u> kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden.	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 4.17	Neu, Stand 2023
Bei Frühgeborenen und anderen stationär behandelten Risikopatienten, die während der RSV-Saison geboren werden, sollte die Prophylaxe mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern (Palivizumab/Nirsevimab) möglichst vor Entlassung aus der Klinik begonnen werden.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.18	Modifiziert, Stand 2023
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 soll daher nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion beendet werden.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Statement aus: 5. Aktive Immunisierung inklusive maternaler Impfung

Statement 5.1	Neu, Stand 2023
Die rasch zunehmende Verfügbarkeit von aktiven Impfstoffen zur Impfung von Schwangeren und Erwachsenen wird die Möglichkeiten der RSV-Prophylaxe erheblich erweitern. Es wird Aufgabe u.a. der STIKO sein, evidenzbasierte Empfehlungen für den optimalen Einsatz der aktiven Impfung Schwangerer und Erwachsener, gerade auch im Zusammenspiel mit der passiven Immunisierung Neugeborener, zu erarbeiten.	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	18
2. Risikogruppen für schwere Erkrankungen durch RSV	18
2.1 Frühgeborene mit und ohne bronchopulmonale Dysplasie	19
2.2 Reife Neugeborene und Säuglinge	20
2.3 Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen.....	21
2.4 Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen	22
2.5 Patienten mit Immunsuppression.....	23
2.6 Patienten mit neuromuskulären und syndromalen Grunderkrankungen	25
3. Hygienische und allgemein-präventive Maßnahmen zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen	26
3.1. Hygienische und allgemein präventive Maßnahmen	26
3.2 Krankenhaus.....	29
3.3 Praxis	32
4. Passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen.....	33
4.1. Entwicklung der passiven Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern	33
4.2. Sicherheit der passiven Immunisierung mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern.....	35
4.2.1 Sicherheit Palivizumab.....	35
4.2.2 Sicherheit Nirsevimab.....	36
4.3 Wirksamkeit der passiven Immunisierung mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern	37
4.3.1 Wirksamkeit Palivizumab bei Frühgeborenen	37
4.3.2 Wirksamkeit Nirsevimab bei Neu- und Frühgeborenen (29 bis 34+6 SSW)	38
4.3.3 Wirksamkeit bei Kindern mit kardiologischen Grunderkrankungen	40
4.4. Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab/Nirsevimab	42
4.5 Empfehlungen zum Einsatz der passiven Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern bei Risikopatienten.....	46
4.5.1 Einsatz bei Frühgeborenen	46
4.5.2 Einsatz bei Neugeborenen	48
4.5.3 Einsatz bei Patienten mit pneumologischen Grunderkrankungen	50
4.5.4 Einsatz bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen	53
4.5.5 Einsatz bei Patienten mit Immunsuppression	54
4.5.6 Einsatz bei Patienten mit neurologischen und syndromalen Grunderkrankungen.....	57
4.5.7 Wirksamkeit und Einsatz einer RSV-Prophylaxe im Säuglingsalter zur Verhinderung von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden (bzw. „recurrent wheezing“) in den ersten Lebensjahren.....	58
4.5.8 Einsatz zur Vermeidung nosokomialer Infektionen.....	60
4.5.9 Einsatz bei Patienten mit manifester RSV-Infektion (Therapeutischer Einsatz)	61
4.6 Epidemiologie von RSV und saisongerechter Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Palivizumab/Nirsevimab)	61
4.6.1 Optimaler Zeitpunkt für die Gabe von Palivizumab oder anderer monoklonaler Antikörper	63
4.6.2 Optimaler Zeitpunkt für die Gabe von Nirsevimab	64

5.	Aktive Immunisierung inklusive maternaler Impfung.....	65
6.	Wichtige Forschungsfragen	67
7.	Methodik	67
7.1	<i>Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....</i>	<i>68</i>
7.1.1	Koordinatoren und Mandatierte/Vertreter.....	68
7.1.2	Patient*innenbeteiligung	69
7.1.3	Methodische Begleitung.....	69
7.1.4	Leitliniensekretariat.....	69
7.2	<i>Informationen zu dieser Leitlinie</i>	<i>69</i>
7.2.1	Methodische Grundlagen	69
7.2.2	Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz.....	69
7.2.3	Strukturierte Konsensfindung	70
7.2.4	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	70
7.3	<i>Redaktionelle Unabhängigkeit</i>	<i>71</i>
7.3.1	Finanzierung der Leitlinie	71
7.3.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	71
7.4	<i>Externe Begutachtung und Verabschiedung</i>	<i>72</i>
7.5	<i>Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren</i>	<i>72</i>
8.	Literaturverzeichnis	73

1. Einleitung

Respiratory Syncytial Virus (RSV) ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern in den ersten beiden Lebensjahren. Insbesondere Hochrisikokinder, z.B. mit Frühgeburtlichkeit, mit chronischen Lungenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern, neuromuskulären Erkrankungen, schwerer Immundefizienz sowie syndromalen Erkrankungen (z.B. Trisomie 21) können bei einer RSV-Infektion von einem schweren Verlauf betroffen sein, der z.B. eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich macht. Eine aktive Impfung oder eine ausreichend wirksame und sichere Therapie gegen RSV ist derzeit im Kindesalter nicht zugelassen und verfügbar. Seit 1999 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (Palivizumab), der sich gegen das F-Protein von RS-Viren richtet, zur passiven Immunisierung bei Risikokindern zugelassen. In den bisherigen Versionen dieser Leitlinie wurden Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab unter Berücksichtigung der Evidenz des RSV-Erkrankungsrisikos für verschiedene Patientengruppen differenziert erarbeitet. Die Erstattung der Behandlungskosten wurde entsprechend durch den Gemeinsamen Bundesausschuss der Krankenkassen (G-BA) festgelegt. Für die allgemeine Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Säuglingen, auch ohne Grunderkrankungen, wurde 2022 ein neuer monoklonaler Antikörper (Nirsevimab) mit einer wesentlich längeren Halbwertszeit durch die EMA zugelassen. Empfehlungen zu einem breiten Einsatz dieses Antikörpers bei allen Säuglingen werden derzeit durch entsprechende Gremien, wie die Ständige Impfkommission (STIKO), entwickelt. In Bezug auf Risikokinder, die Zielgruppe der vorliegenden Leitlinie, wurde die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab bisher nur begrenzt untersucht, ein möglicher Einsatz aufgrund der vorliegenden Daten wird in der aktuellen Leitlinie berücksichtigt und diskutiert. Zukünftig werden auch für Erwachsene zugelassene aktive Impfstoffe gegen RSV das Präventionsspektrum gegen RSV entscheidend erweitern. Insbesondere die 2023 zugelassene mütterliche RSV-Impfung in der Schwangerschaft stellt eine neue zusätzliche Präventionsmöglichkeit für Risikokinder im ersten Lebenshalbjahr dar.

2. Risikogruppen für schwere Erkrankungen durch RSV

Empfehlung 2.1	Modifiziert, Stand 2023
<p>Bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen sowie Kindern vor allem mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronischen Lungenerkrankungen (z.B. bronchopulmonaler Dysplasie, interstitieller Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, angeborenen Atemwegsanomalien) • schweren Herzerkrankungen und komplexen angeborenen Herzfehlern • angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz • neuromuskulären Erkrankungen • syndromalen Erkrankungen wie der Trisomie 21 • angeborenen Fehlbildungen • schweren Grunderkrankungen <p>soll das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</p>	

Statement 2.1	Modifiziert, Stand 2023
<p>Zu weiteren (s. Empfehlung 2.1) potentiellen Risikofaktoren für RSV-Infektionen und/oder schweren RSV-Erkrankungen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedriges Geburtsgewicht • Alter unter 6 Monaten • Mehrlingsgeburt • männliches Geschlecht • Geschwister im Kleinkindalter • Besuch einer Gemeinschaftseinrichtung (z.B. Krippe, Kinder-Tagesstätte, Kindergarten) • Rauchexposition durch Eltern und im Haushalt • niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern • Unterernährung • positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen, insbesondere Asthma 	
<p>Abstimmungsergebnis: Mehrheitliche Zustimmung</p>	

2.1 Frühgeborene mit und ohne bronchopulmonale Dysplasie

Als Frühgeborene bezeichnet man alle Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW). Dies sind in Deutschland derzeit etwa 8% aller Neugeborenen. Ein Geburtsgewicht unter 1500 g weisen etwa 1% aller Neugeborenen auf (VLBW = very low birth weight); ein Gestationsalter unter 25+0 SSW post menstruationem (p.m.) (50. Geburtsgewichtsperszentile ca. 750 g) nur ca. eins von 1000 Neugeborenen [1]. Häufig verwendete (willkürlich gesetzte) Grenzen für die RSV-Prophylaxe sind 25+0 bzw. 26+0 SSW und 28+0 bzw. 29+0 SSW. Für spätere Frühgeborene wurde noch teilweise eine Grenze von 32+0 SSW (50. Geburtsgewichtsperszentile etwa 1.500 g) oder 35+0 SSW verwandt. Als „späte“ Frühgeborene werden meist die Frühgeborenen von 29+0 bis 37+0 SSW bezeichnet.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die exakte Angabe des Gestationsalters in Wochen und Tagen (z.B. 28+0 oder 28+6 Tage). Die fehlende Angabe der Tage führte in der Vergangenheit zu Divergenzen zwischen Zulassung, Leitlinien und Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Alle (auch die sogenannten „späten“) Frühgeborenen können eine erhöhte Infektionsanfälligkeit u.a. gegen Virusinfektionen aufweisen, viele dieser Infektionen verlaufen als Atemwegsinfektionen [2, 3].

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine häufige chronische Lungenerkrankung kleiner Frühgeborener. Etwa 15–30% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g oder < 32 SSW erkranken an einer BPD, bei Frühgeborenen oberhalb von 32 SSW tritt eine BPD selten auf.

Eine milde/moderate/schwere BPD liegt vor, wenn im Alter von 36 Wochen p. m. unter Ruhebedingungen und ohne Atemhilfe ein erhöhter Sauerstoffbedarf besteht, um eine Sauerstoffsättigung von 90% zu erreichen (FiO₂ für milde BPD 21%; moderate BD 22%-29%; schwere

BPD \geq 30% oder CPAPA/Beatmung). Zur Diagnostik wird ein Raumlufctest (in Anlehnung an Walsh et al. 2004 [4]) angewendet: 30 Minuten lässt man ohne jede Atemhilfe Raumlufatmen (z. B. Reduktion des Sauerstoffs in 2%-Schritten bis zur Raumlufatmung über 30 Minuten oder Abbruch wegen Unterschreitung der Sättigungsgrenze). Bei Sauerstoffsättigung von unter 90% während Raumlufatmung unter Ruhebedingungen liegt eine BPD vor, bei Sauerstoffsättigung von 90% und mehr liegt keine BPD vor. Eine schwere BPD liegt vor, wenn im Alter von 36 Wochen p. m. unter Ruhebedingungen entweder ein erhöhter Sauerstoffbedarf von mindestens 30% ($\text{FiO}_2 \geq 30\%$) benötigt wird, um eine Sauerstoffsättigung von 90% zu erreichen, oder auf eine Atemhilfe nicht verzichtet werden kann [5, 6].

Für die Langzeitprognose und die Belastung der Familie scheinen ein Sauerstoffbedarf bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der errechneten Geburt oder eine Entlassung aus der Klinik mit Heimsauerstoff entscheidender, so dass neue BPD-Definitionen in Diskussion sind [6].

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 [5]. Studien zeigen, dass das Risiko einer Rehospitalisierung bei RSV-Infektion auch für etwas reifere Frühgeborene von 32-35 SSW noch höher ist als das für Reifgeborene [3].

2.2 Reife Neugeborene und Säuglinge

RSV kann in jedem Lebensalter Atemwegserkrankungen hervorrufen. Die größte Morbidität besteht jedoch beim Erstkontakt und vor allem bei Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr, auch was die Notwendigkeit einer stationären Behandlung in einer Kinderklinik angeht (DGPI-Survey). Bis zum Ende des 2. Lebensjahres haben nahezu alle Kinder mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht, 1 bis 2% davon werden wegen ihrer RSV-Erkrankung im Krankenhaus behandelt. Erneute Infektionen sind auch bei bereits infizierten Personen möglich und häufig, da es verschiedene RSV-Typen (z. B. RSV A und RSV B) und innerhalb der Typen noch weitere Genotypen gibt, dazumal die Infektion nur eine begrenzte Immunität hinterlässt.

Die Mehrzahl aller RSV-Infektionen verläuft als unkomplizierte Infektion der oberen Atemwege [7]. Die typische RSV-Bronchiolitis wird vor allem im 1. Lebensjahr beobachtet; bei älteren Kindern steht das Bild einer obstruktiven Bronchitis im Vordergrund. Die Ursache hierfür dürfte in der Enge der Atemwege und einer physiologisch noch schnellen und flachen Atmung mit begrenzten Möglichkeiten zur Erhöhung der Atemtiefe mit dem Risiko einer konsekutiven Ermüdung der Atemmuskulatur liegen. Sekretverlegungen können daher eine ausgeprägte Atelektaseneigung gerade bei Neugeborenen und jungen Säuglingen bedingen. Bei Säuglingen, und besonders bei Frühgeborenen, kann sich die RSV-Infektion vor allem in den ersten 3 Lebensmonaten primär durch Apnoen äußern, u.a. bedingt durch die Enge der Luftwege und eine Unreife des Atemzentrums (vor allem bei Frühgeborenen).

In einer aktuellen Metaanalyse wurde deutlich, dass global gesehen RSV wesentlich zur Morbidität und Sterberate bei Kindern von 0 – 60 Monaten [8] beiträgt. Einer von 50 Todesfällen in dieser Altersgruppe und sogar 1 von 28 Todesfällen in der Altersgruppe 0 – 28 Tage ist weltweit auf RSV zurückzuführen.

Nach der Coronavirus-Pandemie (2020-22) mit einer durch die nicht-pharmazeutischen Präventionsmaßnahmen „ausgefallenen RSV-Saison“ wurden vermehrt RSV-erkrankte Kinder im 2. Lebensjahr zur stationären Behandlung in Kinderkliniken aufgenommen. Während der Pandemie wurden auch erwachsene, intensivpflichtige Patienten mit schweren Lungenerkrankungen unter Verwendung von PCR-Multiplextesten vermehrt auf RS-Viren getestet. Vor allem bei Patienten über 65 Jahren wurde bei bis zu 10% der Erkrankten RSV als Erreger nachgewiesen (Quelle: RKI-Berichterstattung).

2.3 Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen

Bei Vorliegen einer diffusen parenchymatösen Lungenerkrankung mit relevanter Ventilationsstörung (z.B. chronische Obstruktion) oder Diffusionsstörung von persistierender klinischer Relevanz ist von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für den schweren Verlauf einer RSV-Infektion auszugehen. Klinische Hinweise für die Relevanz der Erkrankung sind persistierende respiratorische Symptome wie Tachypnoe, Giemen oder Hypoxämie. Damit besteht grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für eine Exazerbation der Grunderkrankung und damit ggf. die Notwendigkeit einer Hospitalisierung, auch mit z.T. schwersten Verläufen (z.B. intensivstationäre Behandlung, invasive Beatmung), selten bis hin zum Tod. Aufgrund geringer Fallzahlen der einzelnen pulmonalen Grunderkrankungen ist die statistische Aussagekraft der vorliegenden Studien mitunter eingeschränkt.

Bei 24 Kindern mit chronischer 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 [9]. Die RSV-bezogene Hospitalisationsrate waren zwischen den kleinen Gruppen mit und ohne Palivizumab-Prävention jedoch nicht signifikant unterschiedlich (5/16 vs. 4/18, $p = 0,7$).

Bei 88 Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic hernia - CDH) 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 [10]. 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 [11].

Auch für die Diagnose von angeborenen Atemwegsfehlbildungen ergab sich in retrospektiven Analysen von Datenbanken ein erhöhtes Risiko für einen hospitalisierungspflichtigen Verlauf einer RSV-Infektion [12, 13]. In einer weiteren US-amerikanischen, ICD basierten Analyse war die RSV bedingte Hospitalisationsrate bei Kindern mit Fehlbildungen der oberen und unteren Atemwege erhöht (12% vs. 2%), die Verweildauer verlängert (6,2 vs. 2,6 Tage) und das Risiko für eine mechanische Beatmung pro Hospitalisierung gesteigert (20,2% vs. 3,5%). In dieser Studie wurde allerdings eine heterogene Falldefinition angewandt, die diverse Fehlbildungen der oberen und unteren Atemwege zusammenfasste (ICD-9 Gruppe 748), so dass eine Zuordnung zu spezifischen Fehlbildungen (z.B. Tracheomalazie) nicht möglich ist. Der Befund ist in einer Post-hoc-Sub-Analyse von Datenbanken zur

Nachverfolgung von Empfängern einer Palivizumab-Immunisierung (CARESS [14]; Torino-Verona-Registers [15]) mit einer erhöhten Inzidenz von hospitalisierungspflichtigen RSV Infektionen (5,95 %) im Vergleich zu Frühgeborenen (2,37%) nachvollziehbar [16]. Eine Wirksamkeit der Immunisierung mit Palivizumab bei Kindern mit angeborenen Atemwegsfehlbildungen ließ sich in der Auswertung nicht zeigen [16].

Kinder mit zystischer Fibrose sind in den ersten Lebensjahren klinisch pulmonal häufig noch unbeeinträchtigt. Die Bedeutung von RSV-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF ist wiederholt beschrieben [17, 18]. 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 [19]. Schäden durch RSV sind nicht auszuschließen, da gezeigt werden konnte, dass eine RSV-Infektion die Lungenfunktion bei Mukoviszidose verschlechtern kann [17, 18, 20, 21], und da in-vitro Daten zeigen konnten, dass RSV die Adhäsion von *Pseudomonas aeruginosa* an bronchialen Epithelzellen fördert [22].

Spezifische Risikodaten für schwere RSV-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern mit einer primären ziliären Dyskinesie (PCD) liegen nicht vor. Aus pathophysiologischen Überlegungen ist allerdings aufgrund der gestörten bronchialen Clearance analog zur CF von einem erhöhten Exazerbationsrisiko auszugehen [23].

2.4 Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen

Für Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzerkrankungen belegen epidemiologische Studien aus der Zeit vor der RSV-Immunprophylaxe aus den 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]. In einer schwedischen Studie [27] wurde für Kinder <2 Jahren ein Unterschied in der Hospitalisierungsrate bei RSV-Infektionen von im Winter 4,3% CHD-Kinder versus 0,7% Kontrollgruppe und im Sommer 0,4% CHD-Kinder versus 0,05% Kontrollgruppe nachgewiesen.

Im Gegensatz zu den Daten der randomisierten Studie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler, wurde in einer großen epidemiologischen Studie aus Taiwan [28] das Vorliegen eines zyanotischen Vitiums im Vergleich zu anderen hämodynamisch relevanten Herzfehlern als wichtiger Risikofaktor für eine hospitalisierungspflichtige RSV-Infektion identifiziert. 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 [29].

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 [30]. Es besteht allgemeiner Konsens, dass auch diese Säuglinge eine RSV-Immunprophylaxe erhalten sollen [31] (s.a. Kapitel 4.5.8).

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 [29]	12,2	7,3	4,3
Kanada [32]	15,6	0	1,1

2.5 Patienten mit Immunsuppression

Angeborene und erworbene Formen der Immundefizienz, sowie eine Immunsuppression sind, ähnlich wie bei Influenza, Risikokonstellationen für schwer verlaufende, potentiell lebensbedrohliche RSV-Erkrankungen [33-35]. Besonders schwere Formen der Immunsuppression liegen bei Patienten mit schwerem kombiniertem primären Immundefekt, unter antineoplastischer Chemotherapie, unter relevanter immunsuppressiver Therapie (z.B. langdauernde hochdosierte systemische Steroidtherapie, immunsuppressive Behandlung nach Organtransplantation, bestimmte Biologica), während und nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, und bei HIV-Infizierten mit alterskorrigiert sehr niedriger Zahl von CD4+ T-Lymphozyten [36, 37] vor. In einer systematischen Risikobewertung von Kindern mit Immunsuppression (primäre Immundefekte, nach Transplantation und bei Krebserkrankungen) wurden ein Lebensalter von ≤ 24 Monaten, Z.n. Lungentransplantation, Z.n. Herz-Lungentransplantation, eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) und ein schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) als wichtigste Risikofaktoren für RSV identifiziert [38].

Bei krebserkrankten Kindern und Kindern nach allogener SZT ist RSV der häufigste Erreger respiratorischer Viruserkrankungen [39-42]. Belastbare populationsbasierte Häufigkeitsdaten für die einzelnen Entitäten fehlen weitgehend, und die klinischen Manifestationen variieren in Abhängigkeit vom Ausmaß von Therapieintensität und Immunsuppression, sowie bislang nicht geklärten Polymorphismen der wirtsspezifischen Immunabwehr. Bei Kindern mit akuten Leukämien und nach allogener SZT liegt nach eingetretener Infektion die Rate einer Progression zu tiefen Atemwegserkrankungen in einer Größenordnung von 19 bis 66% [43-47] mit einer höheren Morbidität

bei niedrigem Lebensalter [45] und Diagnose während der Konditionierung [47], sowie einer fallbezogenen Mortalität zwischen 0% und 33% [43-47]. Bei Erwachsenen identifizierte Risikofaktoren für schwere Verläufe nach allogener SZT beinhalten Neutropenie, Lymphopenie, myeloablativ Konditionierung, akute oder chronische GVHD (Graft versus Host Disease), Gabe von Steroiden innerhalb der letzten 30 Tage, sowie SZT innerhalb der letzten 30 Tage oder fehlendes Engraftment [48]. Nosokomiale Ausbrüche bzw. Übertragungen sind wiederholt beschrieben worden [49-51], und bei ihrer Vermeidung ist die häufig prolongierte Virusausscheidung bereits asymptomatischer Patienten zu berücksichtigen [35].

Epidemiologisch verwertbare Daten zu pädiatrischen Patienten nach Organtransplantation sind limitiert. Ein multizentrischer Survey über Spektrum und Schwere von RSV-Infektionen in kanadischen pädiatrischen Transplantationszentren über insgesamt drei saisonale Perioden ergab die Meldung von 14 Patienten mit RSV-Infektion. Neun Patienten mussten stationär behandelt werden, drei weitere Patienten auf Intensivstationen, einer davon verstarb [50]. In einer Analyse über potentiell impfpräventable Infektionen wurden in einer Gesamtheit von 3815 pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation insgesamt 380 RSV-bedingte stationäre Aufnahmen, bevorzugt innerhalb der ersten fünf Jahre nach Transplantation, festgestellt [52]. In einer ähnlichen Untersuchung bei 2554 Patienten nach Lebertransplantation waren ein Alter von < zwei Jahren und eine multiviszerales Transplantation prädiktiv für eine Hospitalisierung wegen schweren RSV-Infektionen [53]. In einer weiteren Untersuchung war eine Infektion früh nach Transplantation unter noch bestehender Beatmung mit einem ungünstigem Ausgang assoziiert, die fallbezogene Mortalität betrug hier 12% [54]. Eine monozentrische retrospektive Analyse von Patienten nach Transplantation von Abdominalorganen fand unter 30 wegen respiratorischen Symptomen hospitalisierten Patienten fünf mit einer RSV-Infektion, von denen zwei verstarben [55].

Bei Kindern mit angeborenen Immundefekten sind vor allem schwere kombinierte Immundefekte mit T-Zell Dysfunktion (SCID) von schweren Atemwegsinfektionen betroffen. In einer Studie an 15 spanischen Kliniken mit insgesamt 439 eingeschlossenen Patienten mit primären Immundefekten betrug die Hospitalisierungsrate wegen schwerer RSV-Infektionen insgesamt 3% und 6% bei SCID. Eine Aufnahme auf Intensivstation erfolgte bei 31% aller Patienten, letale Verläufe wurden nicht berichtet [56]. Eine Fallserie aus Japan berichtete tiefe Atemwegsinfektionen bei 15 Patienten mit angeborenem Immundefekt, von denen vier (27%) auf Intensivstation verlegt wurden und einer verstarb; 10 der 15 Patienten hatten einen zellulären Immundefekt [57].

Bei HIV-Infektion wurde in Südafrika für Kinder eine erhöhte Rate von mit tiefen respiratorischen Viruserkrankungen assoziierten Krankenhausaufnahmen mit erhöhter Mortalität berichtet [58], daneben eine um das Vierfache erhöhte Rate von RSV-assoziierten Krankenhausaufnahmen [59] und eine prolongierte Virusausscheidung [60]. Diese Daten reflektieren das grundsätzliche Risiko für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei im wesentlichen unbehandelter HIV-Infektion.

Unter den Patienten mit nicht malignen hämatologischen Erkrankungen sind bei Patienten mit Sichelzellanämie – ähnlich wie bei Influenza - Krankenhausaufnahmen wegen RSV-Erkrankungen häufiger als in der altersgleichen Normalpopulation und signifikant mit akutem Thoraxsyndrom und Intensivstations-Aufenthalt assoziiert [61, 62].

2.6 Patienten mit neuromuskulären und syndromalen Grunderkrankungen

Auch bei anderen Kindern mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen [63], syndromalen oder Systemerkrankungen (z.B. Trisomie 21, Stoffwechseldefekte) kann das Risiko für einen schweren Verlauf von RSV-Erkrankungen im ersten und zweiten Lebensjahr erhöht sein [19, 63-65].

Mehrere Studien und Registerdaten weisen bei Kindern mit Down-Syndrom auf ein erhöhtes Risiko für Hospitalisation und Letalität [66] im Falle einer RSV-Infektion hin. Eine aktuelle Meta-Analyse aus 12 internationalen Studien [67] ergab, dass das Down-Syndrom assoziiert war mit einer erhöhten Rate an stationärer Behandlung (odds ratio [OR]: 8.69; 95% confidence interval [CI]: 7.33-10.30; I² = 11%) und Letalität (OR: 9.4; 95% CI: 2.26-39.15; I² = 38%)[12, 68, 69]. Dieses Risiko scheint auch unabhängig von den bei Down-Syndrom häufiger vorkommenden Grunderkrankungen, wie z.B. Herzerkrankungen, Muskelschwäche 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 [68]. Eine schwedische Fall-Kontrollstudie [70] zeigte für Kinder mit Down-Syndrom im ersten Lebensjahr eine Rehospitalisierungsrate von 10,1 % im Vergleich zu 1,4 % bei euploiden Kontrollen. Das Risiko (hazard ratio) stieg sogar vom ersten Lebensjahr (4%) zum 2. Lebensjahr (6,6%) an [70]. Kinder mit Down-Syndrom ohne weitere Risikofaktoren machten in einer retrospektiven internationalen Studie ein Viertel der bestätigten RSV-Todesfälle aus [67].

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen bei respiratorischer Beteiligung eine höhere Letalität im Rahmen der RSV-Infektion aufweisen und häufiger intensivmedizinisch betreut und endotracheal beatmet werden mussten [63]. Dieses erhöhte Risiko ist auch für Patienten mit spinaler Muskelatrophie unter den neuen krankheitsmodifizierenden Therapien/Gentherapien anzunehmen, soweit Atmung und/oder Abhusten durch die Muskelschwäche beeinträchtigt sind [71]. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2017 hat ergeben, dass auch angeborene Fehlbildungen und andere als die oben bereits aufgeführten chronischen Erkrankungen mit einem schweren Verlauf von RSV-Infektionen assoziiert sind; allgemein führten Vorerkrankungen zu einer erhöhten Mortalität; für beide Aussagen ist der Level of Evidence allerdings gering [16]. Daher ist bei schweren oder komplexen angeborenen Fehlbildungen und syndromalen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht zu ziehen.

3. Hygienische und allgemein-präventive Maßnahmen zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen

3.1. Hygienische und allgemein präventive Maßnahmen

Empfehlung 3.1	Modifiziert, Stand 2023
Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion sollen mit allgemein infektions-hygienischen Maßnahmen konsequent vor der Ansteckung mit RSV und anderen respiratorischen Infektionen im häuslichen Umfeld sowie in Praxis und Klinik geschützt werden.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	
Empfehlung 3.2	Neu, Stand 2023
Beschäftigte/Bezugspersonen mit Kontakt zu Risikokindern sollten zielgruppenspezifisch über die Risiken der RSV-Infektion, die Übertragungswege, Präventionsmaßnahmen und allgemeine Basishygiene aufgeklärt werden.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, Konsens	
Empfehlung 3.3	Neu, Stand 2023
Vor allem Neugeborene und Säuglinge mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion sollten während der RSV-Saison nur zu einer notwendigen und begrenzten Zahl von Personen Kontakt haben.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	
Empfehlung 3.4	Modifiziert, Stand 2023
Als zusätzliche Schutzmaßnahme <ul style="list-style-type: none"> - soll in der Umgebung von Kindern nicht geraucht werden (starke Empfehlung) - soll zur Ernährung mit Muttermilch motiviert werden (starke Empfehlung) - sollte ausreichend gelüftet werden (Empfehlung) 	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 3.5	Neu, Stand 2023
Alle Bezugspersonen sollen im Sinne einer Kokonstrategie über einen optimalen Impfschutz gegenüber anderen respiratorischen Infektionen verfügen. Hierfür gelten die Empfehlungen der STIKO. Dies schließt die Influenzaimpfung ein.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.6	Neu, Stand 2023
Auch sollen bei allen Kindern mit einem Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion alle Impfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO zeitgerecht durchgeführt werden, insbesondere gegenüber anderen respiratorischen Erkrankungen. Die Influenza- Impfung soll ab dem Alter von 6 Monaten durchgeführt werden	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, Konsens	

Empfehlung 3.7	Neu, Stand 2023
Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion sollten nicht von Personen mit respiratorischen Infektionserkrankungen (erregerunabhängig) betreut oder besucht werden. (Empfehlung)	
Wenn enge Bezugspersonen, die an respiratorischen Infektionen leiden, den Kontakt zu einem Kind mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht meiden können, sollen zusätzliche Schutzmaßnahmen ergriffen werden. Zu diesen Schutzmaßnahmen gehört eine korrekte Händehygiene und zusätzlich das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes. (starke Empfehlung)	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, Konsens	

Empfehlung 3.8	Neu, Stand 2023
Während der RSV-Saison sollen bei hospitalisierten Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und bei Kindern mit einer RSV-Infektion die Eltern und Besucher über Schutzmaßnahmen im Krankenhaus informiert werden.	
Neben einem enganliegenden Mund-Nasen-Schutz gehört die regelmäßige Händedesinfektion zu den wichtigsten Maßnahmen.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Übertragung und Verlauf der Infektion

Menschen bilden das einzige relevante Erregerreservoir für RSV. RSV wird primär als Tröpfcheninfektion von einer infektiösen Person auf eine Kontaktperson übertragen [72].

Konjunktiven sowie die Mund-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. Die Inkubationszeit beträgt 2 – 8 Tage, durchschnittlich 5 Tage. Auch Personen, die klinisch nicht oder nur wenig symptomatisch erkrankt sind, können das Virus vor allem durch Tröpfchen übertragen und nosokomiale Infektionsketten auslösen. RSV-infizierte Personen können schon einen Tag nach der Ansteckung, also vor Symptombeginn, wie bei vielen anderen respiratorischen Viren auch, bereits infektiös sein. Die Virusausscheidung (nachgewiesen durch 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.

Allgemeine Schutzmaßnahmen

Die Information von Mitarbeitern und Bezugspersonen der Kinder über die Risiken der Infektion, die Übertragungswege, sowie die allgemeinen und spezifischen Schutzmaßnahmen ist ein wichtiger Baustein der allgemeinen Prävention.

Verschiedene Faktoren konnten als Risiko- oder Schutzfaktoren für eine Infektion und einen schweren Verlauf identifiziert werden. Dazu gehört die Ernährung mit Muttermilch als Schutzfaktor [73, 74] und als wichtigste Risikofaktoren das Passivrauchen oder andere Faktoren, die die Luftqualität verschlechtern (z.B. Feinstaub).

Da Koinfektionen den Verlauf verschlimmern können, hat die Prophylaxe gegen andere respiratorische Infektionen eine große Bedeutung. Neben den allgemein empfohlenen Impfungen ist auch die Indikation für eine Impfung gegen Influenza (zugelassen ab vollendetem 6. Lebensmonat) bei Risikopatienten und ihren engen Kontaktpersonen zu prüfen, da auch dadurch Risikopatienten effektiv geschützt werden können.

Expositionsprophylaxe

Da alle Menschen eine potentielle Infektionsquelle darstellen (nicht nur für RSV, sondern auch für andere Erreger, die im Sinne einer Koinfektion den Verlauf aggravieren können), kann es sinnvoll sein, bei Kindern mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf darauf zu achten, die Anzahl der Kontaktpersonen während der RSV-Saison einzuschränken. Größere Menschenmengen oder Betreuungseinrichtungen mit vielen Kindern stellen dabei ein besonders hohes Risiko dar.

Prinzipiell sind Kinder mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf nicht von Personen zu betreuen oder zu besuchen, die an respiratorischen Symptomen leiden. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um eine nachgewiesene RSV-Infektion handelt oder nicht, da auch Koinfektionen den Verlauf erheblich verschlechtern können.

Die Betreuung durch enge Bezugspersonen ist für die Entwicklung des Kindes immer wichtig. Bei Kindern, bei denen z.B. die Mutter als einzig mögliche Bezugsperson erkrankt ist und keine anderen Personen zur Betreuung zur Verfügung stehen, sind daher zusätzliche Schutzmaßnahmen im Sinne der persönlichen Schutzausrüstung (besonders wichtig: enganliegender MNS) geboten.

Aktive Impfstoffe gegen RSV (siehe Kapitel 5) sind für ältere Erwachsene zugelassen. Eine Impfempfehlung der STIKO steht aktuell noch aus. Eine Impfung von Kontaktpersonen von Kindern mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf mit einem aktiven RSV-Impfstoff kann im Sinne einer Kokonstrategie helfen, die Exposition mit RSV zu reduzieren.

Hygiene allgemein

Die Basishygiene zur Prävention respiratorischer Erkrankungen für die Allgemeinbevölkerung ist in der Aktion „Wir-gegen-Viren“ beschrieben. Kernbestandteile sind dabei Händehygiene, Nies- und Hustenetikette, Lüften sowie die Isolation von Erkrankten (www.wir-gegen-viren.de). Die KRINKO hat in ihren Empfehlungen die Basishygiene im medizinischen Bereich für Krankenhäuser und für Arztpraxen definiert (z.B. Händehygiene, Flächendesinfektion) und zusätzlich spezifische hygienische Aspekte der RSV-Infektion, wie Isolationsmaßnahmen und persönliche Schutzausrüstung, in den Focus genommen. Die Bedeutung der KRINKO-Empfehlungen ist im Infektionsschutzgesetz hervorgehoben.

Bezüglich der Händehygiene und der Flächendesinfektion ist bei RSV eine Basishygiene ausreichend. Damit sind Desinfektionsmittel mit der Einstufung „begrenzt viruzid“ aus hygienischer Sicht ausreichend. Die Benutzung von Desinfektionsmitteln mit der Auslobung „begrenzt viruzid plus“ oder „viruzid“ ist möglich, aber nicht zwingend.

3.2 Krankenhaus

Empfehlung 3.9	Neu, Stand 2023
Während der RSV-Saison soll bei hospitalisierten Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung der Besucherverkehr im Krankenhaus eingeschränkt werden (z.B. maximal zwei Bezugspersonen).	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.10	Neu, Stand 2023
Im Krankenhaus soll während der RSV-Saison bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung kein Besuch durch Personen mit Symptomen einer respiratorischen Infektion (erregerunabhängig) erfolgen.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 3.11	Neu, Stand 2023
Im Krankenhaus sollte während der RSV-Saison eine Kombination von Isolation RSV-Infizierter bei gleichzeitiger Umkehrisolation von nicht-infizierten Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung durchgeführt werden.	
Dabei sollte eine räumliche Trennung durchgeführt und die entsprechenden Schutzmaßnahmen eingehalten werden.	

Die Versorgung durch getrenntes Personal sollte angestrebt werden.

*Abstimmungsergebnis: **Empfehlung, starker Konsens***

Empfehlung 3.12

Neu, Stand 2023

Vor Aufnahme auf die Station eines Krankenhauses sollte während der RSV-Saison eine validierte point-of-care RSV-Testung (z.B. mittels PCR oder Antigentest) bei Kindern mit Symptomen einer Atemwegsinfektion durchgeführt werden, um eine Kohortenisolation zu ermöglichen

Vor Aufnahme in Hoch-Risiko Bereiche eines Krankenhauses sollte während der RSV-Saison auch bei asymptomatischen Kindern eine RSV-Testung durchgeführt werden, um nosokomiale Infektionen zu vermeiden.

Die Ergebnisse von RSV-Testungen sollten vor Aufnahme auf Station vorliegen

*Abstimmungsergebnis: **Empfehlung, starker Konsens***

Empfehlung 3.13

Neu, Stand 2023

Bei der Isolationspflege von RSV-infizierten Kinder sollen die Empfehlungen der KRINKO beachtet werden. **(starke Empfehlung)**

Neben einem Mund-Nasen-Schutz (situationsgebunden FFP-2 Maske), Schutzkittel, Händedesinfektion und ggf. Schutzhandschuhe, kann ein Schutz der Schleimhäute durch Schutzbrillen oder Visiere erwogen werden. **(offene Empfehlung)**

Zu den Maßnahmen in der Umkehrisolation gehören Mund-Nasen-Schutz und Händedesinfektion. **(starke Empfehlung)**

*Abstimmungsergebnis: **starker Konsens***

Empfehlung 3.14

Neu, Stand 2023

Praxispersonal, Patienten (ab dem Schulalter) und Begleitpersonen sollten bei Symptomen einer Atemwegsinfektion in der Arztpraxis einen Mund-Nasen-Schutz tragen.

*Abstimmungsergebnis: **Empfehlung, starker Konsens***

Bezugspersonen (z.B. Eltern) und Besucher

Im Krankenhaus sind Bezugspersonen von Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Infektion und von Kindern mit einer RSV-Infektion über infektionshygienische Maßnahmen zur Vermeidung der RSV-Übertragung aufzuklären. Hierzu gehören für Bezugspersonen und Besucher das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung mit vor allem eines mehrlagigen enganliegenden Mund-

Nasen-Schutzes (MNS) und die regelmäßige Händedesinfektion. Vor allem ein MNS kann eine Übertragung verhindern.

Jede Person kann RSV übertragen. Je mehr Personen direkten Kontakt zu einem potentiell durch RSV gefährdeten Kind haben, desto höher ist das Risiko für eine Übertragung. Der Besucherverkehr ist daher während der RSV-Saison bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einzuschränken, z.B. maximal zwei Bezugspersonen für die Bedürfnisse der Kinder und möglichst konstant über den Aufenthalt.

Prinzipiell sollten Kinder mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf keinen Besuch von Personen mit respiratorischen Symptomen bekommen. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um eine nachgewiesene RSV-Infektion beim Besucher handelt oder nicht, da auch Koinfektionen den Verlauf erheblich verschlechtern können. Da Besuch bzw. Betreuung von engen Bezugspersonen für die Kinder essentiell wichtig sind, können Bezugspersonen mit respiratorischen Symptomen in begründeten Einzelfällen unter zusätzlichen Schutzmaßnahmen (besonders wichtig: enganliegender MNS) im Rahmen einer Güterabwägung den Kontakt aufrechterhalten.

Unterbringung von Infizierten und Organisation der Pflege

Im Krankenhaus ist die Situation häufig, dass Kinder mit einer RSV-Infektion und Kinder mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf auf der gleichen Station betreut werden. Dies verlangt besondere Schutzmaßnahmen.

Prinzipiell können zwei Schutzkonzepte angewandt werden (sowohl alternativ wie auch gleichzeitig). Zum einen muss verhindert werden, dass die Infektion von infizierten Kindern auf Kinder mit hohem Risiko übertragen wird. Hier sind räumliche Absonderung (Isolationsmaßnahmen) und persönliche Schutzausrüstung bei der Behandlung der infizierten Kinder wichtig (zur Verhinderung der Übertragung auf das Personal). Zum anderen kann aber auch versucht werden die Kinder mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf im Sinne einer Umkehrisolation durch räumliche Trennung und persönliche Schutzausrüstung zu isolieren. Eine Kombination beider Verfahren, soweit eine möglichst große räumliche Trennung beider Bereiche vorliegt, ist von Vorteil.

In den KRINKO-Empfehlungen wird für Kinder mit RSV-Infektion eine Einzelisolation oder Kohortenisolation gefordert. Da eine Kohortierung eine rasche Identifikation von RSV-infizierten Patienten voraussetzt, sind Möglichkeiten zu schaffen eine rasche Testung im Sinne einer Point-of-care Testung (POCT) durchzuführen, bevorzugt mittels Nukleinsäurenachweis durch POC PCR-Verfahren. Wenn nicht verfügbar können Antigentests eingesetzt werden, die bei Kindern nicht zuletzt aufgrund der hohen Viruslast als ausreichend sensitiv gelten, jedoch im Vergleich zur PCR eine geringere Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Persönliche Schutzausrüstung des Personals

Gemäß den Empfehlungen der KRINKO sind zur Vermeidung der RSV-Übertragung bei der Betreuung infizierter Kinder in Klinikbereichen von den Beschäftigten ein Mund-Nasen-Schutz (bei Tätigkeiten mit einem hohen Risiko für Aerosole auch eine FFP-2 Maske), Einmalhandschuhe und Schutzkittel zu

tragen. In vielen Situationen kann das Tragen von Schutzhandschuhen (in Kombination mit Desinfektion vor Anlegen und nach Ablegen der Handschuhe) durch eine adäquate Händedesinfektion ersetzt werden, so dass beide Verfahren alternativ zu sehen sind (KRINKO) [37]. Nur beim direkten Umgang mit infektiösem Material sind Schutzhandschuhe zu bevorzugen.

Besondere Bedeutung hat der MNS, da die Übertragung überwiegend über die Atemwege erfolgt. Da RSV aber auch über die Berührung von Schleimhäuten mit erregerhaltigem Material übertragbar ist, sind weitere Maßnahmen zur Vermeidung unwillentlicher Berührungen des Rhinokonjunktivalbereichs durch Schutzbrillen oder Visiere zu erwägen.

Die persönliche Schutzausrüstung in der Umkehrisolation entspricht derjenigen bei der Isolation. Dabei hat ebenso der MNS eine besonders hohe Bedeutung.

3.3 Praxis

Empfehlung 3.15	Neu, Stand 2023
<p>Zum Schutz vor Infektion von Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung durch andere Patienten und Begleitpersonen können in der Praxis zur Reduktion des Ansteckungsrisikos besondere Maßnahmen durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einbestellung außerhalb der regulären Sprechstundenzeiten • Einrichten spezieller Wartebereiche für Risikopatienten im Sinne einer Umkehrisolation • sofortiges Zuweisen eines Behandlungszimmers oder Hausbesuche • Terminierung von Routineuntersuchungen und nicht zeitkritischen medizinischen Prozeduren auf einen Zeitpunkt mit möglichst niedriger RSV-Aktivität 	
<p><i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Patientenmanagement

Da während der RSV-Saison auch andere Infektionskrankheiten besonders häufig auftreten und dadurch die Praxen sehr voll sind, ist das Risiko der Infektion in der Praxis nicht unerheblich. Infektionsquellen stellen dabei zum einen das Personal der Praxis dar, zum anderen andere Patienten und Begleitpersonen.

Der Mund-Nasenschutz ist die bei weitem effektivste Maßnahme, um Übertragungen auf ein Minimum zu reduzieren. Dies gilt nicht nur für RSV, sondern auch für andere Erreger.

Da das Tragen eines MNS mit Nachteilen verbunden ist, vor allem in der Kommunikation und in Bereichen, in denen die nonverbale Kommunikation besondere Bedeutung hat (wie z.B. bei Kleinkindern), ist das generelle Tragen von MNS nicht sinnvoll. Bei respiratorischen Symptomen ist das Tragen eines MNS allerdings immer geboten. Da RSV auch übertragen werden kann, wenn (noch) keine Symptome erkennbar sind, kann ein zusätzlicher Schutz erreicht werden, wenn während der RSV-Saison auch ohne Symptome ein MNS getragen wird. Aufgrund der bereits beschriebenen Nachteile

des MNS ist eine Güterabwägung notwendig, um eine möglichst zielgenaue Optimierung von Nutzen und Risiken vorzunehmen.

Es sollte eine Nutzen-Risiko-Analyse für das Tragen eines MNS durch asymptomatische Mitarbeiter durchgeführt werden. Nutzen und Risiken können optimiert werden, indem bestimmte Situationen ausgewählt werden mit einem besonders hohen Übertragungs- oder Erkrankungsrisiko (z.B. bei Kindern mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren Verlauf und/oder während der höchsten RSV-Aktivität und/oder bei besonders engem Kontakt).

4. Passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen

4.1. Entwicklung der passiven Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern

Monoklonale Antikörper (englisch mABs für „monoclonal antibodies“) sind Antikörper, die mittels genetisch modifizierter epithelialer Zelllinien (CHO = Chinese hamster ovary cells) hergestellt werden und die sich gegen ein identisches Epitop richten. Die in allen RSV-Isolaten hochkonservierten Epitope des Fusionsproteins (F-Protein) des RS-Virus sind insbesondere in ihrer pre-F- (Vorfusions-) Form ein ideales Ziel der zugelassenen bzw. sich in Entwicklung befindlichen anti-RSV mABs [75]. Anti-RSV mABs wirken über das Prinzip der passiven Immunisierung und vermitteln immer nur einen zeitlich begrenzten Schutz. Neue mABs enthalten Modifikationen im Fc-Teil des Antikörpers, wodurch sich durch endosomales Recycling die Halbwertszeit so lange verlängern lässt, dass mit einer einmaligen Gabe ein langanhaltender Schutz über Monate erreicht werden kann. Zugelassene Anti-RSV mABs sind die Präparate Palivizumab (Zulassung FDA 1998/EMA 1999) und Nirsevimab (Zulassung 2022), auf die im Folgenden gesondert eingegangen wird.

Palivizumab

Palivizumab (Handelsname: Synagis®) ist seit über 20 Jahren als zugelassenes Medikament im Einsatz. Palivizumab ist ein humanisierter IgG1-Antikörper (Synagis®, Sobi, Inc, United States). Palivizumab wird gentechnisch in der stabilen Maus-Myelomzelllinie NS0 hergestellt. Der Antikörper bindet über ein hoch konserviertes A-Epitop des Fusionsproteins (F-Protein) an das RS-Virus und zeigt eine neutralisierende und die Fusion verhindernde antivirale Aktivität [76, 77]. Nach der intramuskulären Gabe verteilt sich Palivizumab in alle Organbereiche, inklusive die unteren Atemwege. Dort bindet es im Fall einer Exposition an das F-Protein von RSV im prä- und post-Fusionsstatus und verhindert die für die Fusion des Virus an die Atemwegsepithelien notwendige Konformationsänderung. Ohne diese Fusion kann das Virus nicht in die Zelle eintreten und dort replizieren. Zusätzlich kann Palivizumab die Fusion zwischen RSV-infizierten Zellen verhindern [78]. Die biologische Wirksamkeit von Palivizumab wurde in vitro und in vivo im Tierversuch nachgewiesen [79].

Nirsevimab

Nirsevimab (Handelsname: Beyfortus®) ist ein neuer monoklonaler Antikörper, der Ende Oktober 2022 von der EMA zugelassen wurde [80]. Viele der im folgenden benannten Empfehlungen beziehen sich

auf diese EMA-Zulassung und die darin erwähnten Studienergebnisse. Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins von RSV (RSV-F-Protein) mit einer besonders langen Serum-Halbwertszeit ($68,9 \pm 10,9$ Tage) [81]. Wie Palivizumab verhindert Nirsevimab den Membranfusionsschritt im Prozess des RS-Viruseintritts, neutralisiert das Virus und blockiert die Zellfusion [80]. Nirsevimab ist zwar in der EU zugelassen und damit auch (theoretisch) in Deutschland einsetzbar, bisher stand das Präparat aber in Deutschland weder in Kliniken noch in Praxen zur Verfügung. Auch Preisangaben und Auskünfte zur Verfügbarkeit lagen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht vor. Stellungnahmen von Gremien, z.B. der STIKO, von Arzneimittelkommissionen, weitergehende Stellungnahmen des G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6063/2023-06-27_AM-RL-IV-SN_Palivizumab.pdf) oder der Kostenträger, werden von daher noch einige Zeit auf sich warten lassen. Die hier gemachten Aussagen müssen von daher im Licht solcher ggf. neu hinzukommenden Empfehlungen auf Ihre Aktualität und Gültigkeit geprüft werden.

Weitere nicht zugelassene monoklonale Anti-RSV Antikörper

Eine Weiterentwicklung von Palivizumab, das in Phase-3-Studien untersuchte Präparat Motavizumab mit höherer Affinität gegen das RSV-F Protein, wurde nicht zugelassen. Motavizumab war bei Frühgeborenen etwa gleich wirksam wie Palivizumab [82], bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern [83] geringgradig besser. In einer Placebo-kontrollierten Studie, die in den USA bei gesunden, reifen Neugeborenen durchgeführt wurde, wurde eine Wirksamkeit von 87% (95%CI 79%-92%) gegenüber einer RSV-bedingten Hospitalisation belegt [84]. Vermutlich aufgrund der nicht ausreichenden Belege für eine deutlich verbesserte klinische Wirksamkeit von Motavizumab im Vergleich zu Palivizumab, sowie der häufiger vorkommenden Hautreaktionen [83], wurde Motavizumab von der FDA nicht zugelassen [85].

Clesrovimab (MK-1654), ein weiterer monoklonaler Antikörper mit verlängerter Halbwertszeit, wurde mit der gleichen Mutation des Fc Teils wie Nirsevimab entwickelt und richtet sich gegen Bindungsstelle IV und V des RSV-F Proteins. Klinische Studien der Phase 1 liegen vor. Dieser [86] Antikörper wird derzeit in Phase-3-Studien sowohl bei gesunden Früh- und Reifgeborenen [87] (NCT04767373), als auch bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko für schwere RSV-Infektionen untersucht [88] (NCT04938830).

Weitere mABs sind in Phase 1 der klinischen Entwicklung [75, 89]. Ein entscheidendes Ziel ist es, diesen aufwändigen und teuren Präventionsansatz so weit zu vereinfachen, dass er auch für die Prävention in Entwicklungs- und Schwellenländern zur Verfügung stehen könnte. Trotz der wohl relativ hohen direkten Kosten für das Präparat sind die verlängerte HWZ der neuen Antikörper und ihre mögliche breite Anwendung mit nur einer Injektion ein erster Schritt in diese Richtung. Neue mABs mit einem Zielpreis von weniger als 5 US \$ pro Dosis sind in Phase 1 [90] der Entwicklung. Die Gabe von mABs als Nasenspray oder Nasentropfen wäre ein weiterer Weg, der eine deutliche Erweiterung der Präventionsmöglichkeiten auch in ressourcenarmen Ländern ermöglichen würde [91].

4.2. Sicherheit der passiven Immunisierung mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern

4.2.1 Sicherheit Palivizumab

Zusammenfassend hat Palivizumab in Zulassungsstudien und Post-Marketingstudien eine gute Verträglichkeit gezeigt. Häufigere Nebenwirkungen waren Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle. Sehr seltene, schwerwiegende Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten können, sind eine Anaphylaxie und andere akute Überempfindlichkeitsreaktionen.

Palivizumab gilt als sicheres Medikament. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Anaphylaxie und andere akute Überempfindlichkeitsreaktionen. Häufigere Nebenwirkungen, die unter Palivizumab auftreten, sind Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle [80].

In den beiden Zulassungs-Studien [29, 92] mit insgesamt 1639 mit Synagis behandelten Kindern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den erfassten Nebenwirkungen (Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Unruhe und selten Transaminasen-Erhöhung) zwischen Verum- und Placebo-Gruppe.

Die Produktinformation [77, 80] 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 (>1 von 10): Hautausschlag, Fieber; Häufig (1-10 von 100): Lokalreaktionen, Apnoe; gelegentlich (1-10 von 1000): Thrombozytopenie, Urtikaria, Krampfanfälle. Zusätzlich mit unklarer Häufigkeit sind Einzelfälle an Anaphylaxien (einige mit tödlichem Ausgang) in der Fachinformation angegeben, die nach der Markteinführung gemeldet wurden.

In einer prospektiven Post-Marketing Surveillance Studie (Deutsches Synagis Register) niedergelassener Pädiater zur passiven Immunisierung mit Palivizumab zwischen 2009 und 2016 [93, 94] wurden bei 12.729 Kindern insgesamt 63.572 Injektionen dokumentiert. Das Risiko möglicher oder wahrscheinlich im Zusammenhang stehender schwerer unerwünschter Ereignisse nach Palivizumab war sehr gering und lag bei 4,4 (möglicher Zusammenhang) bzw. 1,3 (wahrscheinlicher Zusammenhang) auf 10.000 Injektionen - am häufigsten traten hier Fieber, Hautausschlag oder Apnoe (n=2, wahrscheinlicher Zusammenhang) auf. Ein bleibender Schaden wurde nicht berichtet.

Untersuchungen im größten verfügbaren Register [95] weisen Palivizumab als weitgehend sicheres Medikament aus. Die wenigen schweren unerwünschten Ereignisse ließen sich nicht anhand von Risikofaktoren vorhersagen.

4.2.2 Sicherheit Nirsevimab

Zusammenfassend hat Nirsevimab in Zulassungsstudien eine gute Verträglichkeit gezeigt. Gelegentliche Nebenwirkungen sind Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle. Aufgrund der insgesamt noch begrenzten Erfahrungen lässt sich derzeit keine Aussage zu seltenen, bzw. sehr seltenen Nebenwirkungen machen.

Nirsevimab wurde vorwiegend auf der Grundlage von 3 Studien 2022 durch die EMA zugelassen: erstens einer 2:1 randomisierten Placebo-kontrollierten Studie der Phase IIb mit 1453 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter (GA) von 29-34+6 Schwangerschaftswochen (SSW) [96], zweitens einer 2:1 randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (MELODY study) [81] der Phase III mit 1490 Säuglingen (GA: ≥ 35 . SSW) und drittens einer randomisierten Palivizumab-kontrollierten Studie (MEDLEY study) [97] bei Frühgeborenen mit einem GA < 35 SSW (n=615) oder Säuglingen mit kongenitalen Herzfehlern bzw. chronischen Lungenerkrankungen (n=310).

In den ersten beiden Studien wurden 1955 Neugeborene und Frühgeborene (GA > 29 SSW) mit Nirsevimab behandelt, dabei war die Verträglichkeit insgesamt gut. Die häufigsten Nebenwirkungen, die gelegentlich (1-10 von 1000) auftraten, waren Hautausschlag, Reaktionen an der Injektionsstelle und Fieber [80]. Die Sicherheit wurde zudem in der dritten Studie MEDLEY bei 918 Säuglingen/Kleinkindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung untersucht. In diese Studie wurden 196 extrem Frühgeborene (GA < 29 SSW) und 306 Säuglinge/Kleinkinder mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison eingeschlossen, die entweder Nirsevimab (n=614) oder Palivizumab (n=304) erhielten. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab war mit dem von Palivizumab vergleichbar und entsprach dem Sicherheitsprofil bei Neugeborenen und Frühgeborenen GA ≥ 29 SSW der ersten beiden Studien. Schwere Nebenwirkungen kamen gleich häufig in beiden Gruppen vor, keine der schweren Nebenwirkungen wurde der Behandlung zugeschrieben. Insgesamt kam es zu 6 Todesfällen (5 bei Nirsevimab, 1 bei Palivizumab behandelten Säuglingen). Alle Todesfälle wurden von den Prüfarzten als nicht assoziiert mit der Nirsevimab- oder Palivizumab- Behandlung eingestuft.

Es wurde kürzlich eine weitere randomisierte Studie der Phase III B (HARMONY Studie) [98] bei reif- und frühgeborenen Säuglingen durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab gegenüber einer Nicht-Behandlung untersucht hat. Das ursprüngliche Rekrutierungsziel lag bei über 30.000 Teilnehmern aus Frankreich, Deutschland und dem UK. Etwas über 8.000 Kinder konnten bis 2023 letztlich eingeschlossen werden. Erste vorläufige Ergebnisse wurden auf der ESPID Tagung in Lissabon 2023 vorgestellt [99] und bestätigten das aus den Zulassungsstudien bekannte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Nirsevimab. Je ein Todesfall wurde in der behandelten und nicht-behandelten Gruppe berichtet, jeweils vom Studienarzt als ohne Beziehung/Zusammenhang zur Therapie eingestuft. Allerdings kann über sehr seltene schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund der begrenzten Zahl eingeschlossener Probanden kein abschließendes Urteil erfolgen [100].

4.3 Wirksamkeit der passiven Immunisierung mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern

4.3.1 Wirksamkeit Palivizumab bei Frühgeborenen

Zusammenfassend hat Palivizumab in der Zulassungsstudie [89] bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW bzw. bei Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie eine begrenzte Wirksamkeit in der Vermeidung von RSV-assoziierten Krankenhausaufnahmen gezeigt (Relative Risiko-Reduktion von 54,7% bzw. 39%).

Palivizumab wurde 1998 durch die FDA zugelassen, v.a. auf der Grundlage einer multinationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, die die klinische Wirksamkeit bei Frühgeborenen untersuchte. (Impact-RSV Study Group, Zulassungsstudie 1998 [92]). Die folgenden internationalen Empfehlungen zur Prophylaxe (s. 4.4.1-4.4.4) bei Frühgeborenen beruhen zum größten Teil hierauf. Die Studie war 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) [92] lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW sank die Rate der stationären Einweisungen wegen RSV-Infektion von 10.6% auf 4.8% (54,7 % 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 (BPD) geringer (12.8 auf 7.9%; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen (< 35 SSW) ohne BPD (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.

Verschiedene Post-Marketingstudien haben die Wirksamkeitsschätzungen für Palivizumab in der Zulassungsstudie für Frühgeborene mit und ohne BPD [94, 101-103] auch in der breiteren Anwendung bestätigt.

4.3.2 Wirksamkeit Nirsevimab bei Neu- und Frühgeborenen (29 bis 34+6 SSW)

Zusammenfassend hat Nirsevimab in Zulassungsstudien bei Neugeborenen und späten Frühgeborenen (GA \geq 35 SSW) nach einmaliger Anwendung für die nachfolgenden 150 Tage eine relative Risikoreduktion von 62,1% bei hospitalisationspflichtigen RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege gezeigt.

Nirsevimab hat in Zulassungsstudien bei Frühgeborenen (GA \geq 29 bis $<$ 35 SSW) nach einmaliger Anwendung für die nachfolgenden 150 Tage eine relative Risikoreduktion von 78,4% bei hospitalisationspflichtigen RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege gezeigt.

Sehr kleine Frühgeborene (GA $<$ 29SSW), Frühgeborene mit chronischer Lungenerkrankung und Früh-/Neugeborene mit kongenitaler Herzerkrankung wurden bisher nur begrenzt untersucht. Wirksamkeitsschätzungen liegen hier nur anhand von Extrapolationen aus RSV-Serum-Antikörperspiegeln vor.

Der primäre Endpunkt für die ersten beiden Studien bei Frühgeborenen mit einem GA \geq 29 SSW und Neugeborenen war [81, 96] das Auftreten medizinisch behandelter („medically attended“ - MA) Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Hospitalisierung) durch RSV (MA RSV RTI (RTI = respiratory tract infection), bestätigt durch einen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions-Test (RT-PCR) während eines Zeitraum von 150 Tagen nach der Anwendung. Es traten hauptsächlich Bronchiolitiden und/oder Pneumonien auf. Der sekundäre Endpunkt war die Hospitalisierungsinzidenz bei Säuglingen/Kleinkindern mit MA RSV LRTI (LRTI = lower respiratory tract infection). Sehr schwere MA RSV LRTI wurden ebenfalls untersucht, definiert als MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und der Notwendigkeit von Sauerstoffzufuhr oder intravenöser Flüssigkeitsgabe.

Die Wirksamkeit von Nirsevimab bei Neugeborenen und Frühgeborenen (GA: \geq 29 SSW) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und sehr schwere MA RSV LRTI (definiert als Krankenhausaufnahme mit Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitssubstitution und Sauerstoffbedarf) ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Wirksamkeit bei Neugeborenen und Frühgeborenen gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung, in den Studien D5290C00003 und MELODY (aus EMA Product Information; [Beyfortus](#) / [European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)) [80]

Gruppe	Therapie	N	Inzidenz in % (n)	Wirksamkeit ^a (95 %-KI)
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3; 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Neugeborene und späte Frühgeborene GA ≥ 35 Wochen (MELODY)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6; 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen MA RSV LRTI mit Hospitalisierung bis 150 Tage nach Anwendung				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9; 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Neugeborene und späte Frühgeborene GA ≥ 35 Wochen (MELODY)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6; 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9; 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Neugeborene und späte Frühgeborene GA ≥ 35 Wochen (MELODY)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1; 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Basierend auf einer relativen Risikoreduktion gegenüber Placebo.

^b Alle Teilnehmer, die 50 mg unabhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der Anwendung erhalten hatten.

^c Vordefiniert, Multiplizität-kontrolliert; p-Wert = < 0,001.

^d Nicht Multiplizität-kontrolliert.

4.3.3 Wirksamkeit bei Kindern mit kardiologischen Grunderkrankungen

Zusammenfassend hat Palivizumab in einer Zulassungsstudie [29] bei Kindern unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten Herzfehlern eine begrenzte Wirksamkeit in der Vermeidung von RSV-assoziierten Krankenhausaufnahmen gezeigt (Placebo 9,7% versus Palivizumab 5,3%; Relative Risiko-Reduktion von 47,4%).

In einer post-hoc Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Säuglinge < 6 Monate deutlicher von der Prophylaxe profitierten (Placebo 12,2% versus Palivizumab 6%; Relative Risiko-Reduktion von 50,8%) als Säuglinge zwischen 6 und 12 Monaten (Placebo 7,3% versus Palivizumab 6,1%; Relative Risiko-Reduktion von 16,4%) oder Kinder im 2. Lebensjahr (Placebo 4,3% versus Palivizumab 1,8%; Relative Risiko-Reduktion von 58,0%).

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). 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 [29]:

- 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 ± VSD ± PS) eher geringe Effekte (7,9% vs. 5,6%), während bei azyanotischen 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, der Häufigkeit oder Dauer einer Beatmung sowie der tödlichen Ereignisse konnten bei der unzureichenden Fallzahl keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.
- Chiu et al [28] zeigten, dass durch die RSV-Prophylaxe bei 747 Patienten mit angeborenem Herzfehler die jährliche Hospitalisierungsrate von 4,8% auf 2,0% reduziert werden konnte. Gegenüber 809 Kontrollpatienten zeigte sich eine Reduktion der Krankenhaustage um 57% sowie eine Reduktion der Zahl der intensivpflichtigen Kinder um 60%.

- Bezüglich der Wirksamkeit von Nirsevimab bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zeigte sich in der MELODY-Studie [81], bei welcher Patienten mit hämodynamisch relevantem Herzfehler ausgeschlossen wurden, eine ähnliche Wirksamkeit wie bei Palivizumab (eingeschlossene Patienten: 1490, davon 994 mit Nirsevimab behandelt, 496 mit Placebo: Hospitalisierungsrate in der Therapiegruppe 0,6% vs. 1,6% in der Kontrollgruppe). In der MEDLEY-Studie [97], welche Kinder mit relevantem Herzfehler eingeschlossen hatte, zeigte sich eine ähnliche Sicherheit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab (eingeschlossen: 925 Patienten, davon 310 mit angeborenem Herzfehler; davon 208 mit Nirsevimab und 98 mit Palivizumab behandelt).

4.4. Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab/Nirsevimab

Tabelle 2:

Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab bei Frühgeborenen

(d = days, m = months, w = weeks, y = year, FG = Frühgeborene, SSW = Schwangerschaftswoche)

Land/Empfehlung	Autor & Journal/Website	FG < 28 SSW	FG 28 - <32 SSW	32 - <36 SSW
Österreich	ÖGKJ, Pädiatrie & Pädiologie 2019 [104]	empfohlen für 1.Saison (bis 28w+6d) oder für darauffolgende Saison (Entlassung am Saisonende & <9m bei Saisonstart)	bei RSV-Risikoscore 4 für 1.Saison empfohlen (bis 32w+6d)	bei RSV-Risikoscore 4 & <3m bei Saisonstart für 1.Saison empfohlen
Schweiz	Aygeman, Schweiz Med Forum 2017 [105]	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Schweden	Läkemedelsverket 2015 [106]	nur bei FG < 26 SSW & <6m	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Italien	Bollani, Ital J Pediatr 2015 [107]	≤1y	28 SSW & ≤1y empfohlen, danach in Einzelfällen	In Einzelfällen
Großbritannien	Green Book 2015 [108]	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
USA	Pediatrics 2014 [109]	nach ärztlichem Ermessen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Kanada	NACI 2022 [110]	< 6m empfohlen	< 6m empfohlen für FG <30SSW; Gefährdete Kinder FG 30-32 SSW < 3m empfohlen	nicht empfohlen
Spanien	Sánchez Luna, An Pediatr 2019 [111]	< 9m empfohlen	< 6m empfohlen	< 10w & soziale Indikation für FG <34 SSW
Deutschland	DGPI 2018 [112]	≤6m können Prophylaxe erhalten	≤6m können im Falle von Vorerkrankungen Prophylaxe erhalten	

Tabelle 3:

Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab bei Kindern mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD)
(m = months, SSW = Schwangerschaftswoche)

Land/Empfehlung	Autor & Journal/Website	1. Lebensjahr	2. Lebensjahr
Österreich	ÖGKI, Pädiatrie & Pädiologie 2019 [104]	empfohlen	bei behandlungspflichtiger BPD empfohlen
Schweiz	Aygeman, Schweiz Med Forum 2017 [105]	schwer: empfohlen; mittel: individuell; leicht: nicht empfohlen	nicht empfohlen
Schweden	Läkemedelsverket 2015 [106]	empfohlen bei aktueller oder <6m stattgehabter O ₂ Therapie	In Einzelfällen
Italien	Bollani, Ital J Pediatr 2015 [107]	empfohlen	bei medizinischer Behandlung (O ₂ , Medikamente)
Großbritannien	Green Book 2015 [108]	empfohlen bei (mittel-)schwerer BPD & [≤24 SSW & ≤9m] [≤28 SSW & ≤6m] [≤32 SSW & <3m] [≤34 SSW & ≤1,5m]	
USA	Pediatrics 2014 [109]	FG <32w & O ₂ Gabe > 28d	bei medizinischer Behandlung (O ₂ , Medikamente)
Kanada	NACI 2022 [110]	empfohlen bei aktueller oder <6m stattgehabter O ₂ Therapie	empfohlen bei aktueller oder <6m stattgehabter O ₂ Therapie
Spanien	Sánchez Luna, An Pediatr 2019 [111]	empfohlen	empfohlen nach klin. Beurteilung
Deutschland	DGPI 2018 [112]	empfohlen bei stattgehabter Beatmung ≤3m vor RSV-Saison	empfohlen bei stattgehabter Beatmung ≤3m vor RSV-Saison

Tabelle 4:

Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Palivizumab bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (CHD = congenital heart disease)
(m = months, SSW = Schwangerschaftswoche)

Land/Empfehlung	Autor & Journal/Website	1. Lebensjahr	2. Lebensjahr
Österreich	ÖGKJ, Pädiatrie & Pädiologie 2019 [104]	bei hämodyn. sign. Vitien empfohlen	in Einzelfällen
Schweiz	Aygeman, Schweiz Med Forum 2017 [105]	in Einzelfällen von hämodyn. sign. Vitien	nicht empfohlen
Schweden	Läkemedelsverket 2015 [106]	Hämodyn. sign. Vitien, Pulm. Hypertonie, Kardiomyopathie	in Einzelfällen
Italien	Bollani, Ital J Pediatr 2015 [107]	Hämodyn. sign. Vitien, Pulm. Hypertonie, Kardiomyopathie	bei Transplantation möglich
Großbritannien	Green Book 2015 [108]	Azyanotische CHD sowie [≤26 SSW & ≤6m], [≤28 SSW & ≤3m], [≤30 SSW & <3m], [≤32 SSW & 1,5m], Zyanotische und azyanotische CHD mit sign. Komorbiditäten	nicht empfohlen
USA	Pediatrics 2014 [109]	"Signifikante CHD"	nicht empfohlen
Kanada	NACI 2022 [110]	empfohlen	in ausgewählten Fällen
Spanien	Sánchez Luna, An Pediatr 2019 [111]	k.A.	k.A.
Deutschland	DGPI 2018 [112]	<6m bei interventionsbed. Herzfehlern, Zyanose etc.	nicht empfohlen

Tabelle 5:

Internationale Empfehlungen zum Einsatz von Nirsevimab
(m = months, y = years)

Land	Autor & Journal/Website	Empfehlung 1	Empfehlung 2
Spanien	<i>Comité Asesor de Vacunas de la AEP [113]</i>	<6m (alle Säuglinge)	<2y bei Vorerkrankungen (nicht spezifiziert)
Frankreich	Pinquier, Infect Dis Ther 2023 [114]	noch in Arbeit	k.A.
Italien	Manti, Ital J Pediatr 2023 [115]	noch in Arbeit	k.A.
Großbritannien	JCVI 2023 [116]	noch in Arbeit, aber JCVI empfiehlt Immunisierungs-Programm für Neugeborene und Kleinkinder, ohne sich bzgl. aktiver bzw. passiver Immunisierung festzulegen	k.A.
USA	ACIP 2023 [117]	Alle Säuglinge Alter <8m bei Beginn der 1.RSV-Saison: 50mg Nirsevimab für <5kgKG und 100mg Nirsevimab bei ≥5kgKG	Kinder Alter 8-19m mit erhöhtem Risiko für schwere Verläufe bei Beginn der 2.RSV-Saison 200mg Nirsevimab

4.5 Empfehlungen zum Einsatz der passiven Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern bei Risikopatienten

Empfehlung 4.1	Modifiziert, Stand 2023
Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre und älter sind, sollen keine Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern erhalten.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

4.5.1 Einsatz bei Frühgeborenen

Empfehlung 4.2	Modifiziert, Stand 2023
<p><u>Palivizumab</u>: Frühgeborene im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung in den letzten sechs Monaten vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt oder beatmet wurden, haben ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden.</p> <p>Diese Kinder sollen eine Prophylaxe mit <u>Palivizumab</u> erhalten. (starke Empfehlung)</p> <p><u>Nirsevimab</u>: In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von <u>Nirsevimab</u> bei den o.g. Patienten vor. Eine Prophylaxe mit <u>Nirsevimab</u> kann gemäß Zulassung erwogen werden. (offene Empfehlung)</p>	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 4.3	Modifiziert, Stand 2023
<p><u>Palivizumab</u>: 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 Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.</p> <p><u>Nirsevimab</u>: In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei den o.g. Patienten vor. Eine Prophylaxe mit Nirsevimab kann gemäß Zulassung erwogen werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.4	Modifiziert, Stand 2023
<p>Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein erhöhtes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden.</p> <p>In diesen Fällen kann eine Prophylaxe mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern (Palivizumab/Nirsevimab) erfolgen.</p> <p><i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

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.

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% [118]. Länder mit noch niedrigeren RSV-Rehospitalisierungsraten (Schweiz, Schweden) geben entsprechend restriktive Empfehlungen für Frühgeborene (FG) heraus bzw. begrenzen diese auf die ersten Lebensmonate bis maximal zum 6. Lebensmonat. Aktuellere deutsche Daten zu Hospitalisierungsraten bei RSV-Infektionen speziell zu diesem Risikokollektiv der sehr kleinen FG mit und ohne BPD liegen nicht vor. Die aktuelle Empfehlung basiert daher auch auf ausländischen Daten und deren Bewertung in den internationalen Leitlinien.

Ohne das Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren haben Frühgeborene von 29 bis 35 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 monoklonaler Antikörper, sofern keine klinische Zusatzmorbidity wie z.B. eine moderate oder schwere BPD vorliegt.

In einer vom Palivizumab-Hersteller Medimmune geförderten amerikanischen Studie von 2014 [119] zeigte sich bei Frühgeborenen von 32 SSW bis 35 SSW ohne Palivizumab-Prophylaxe ein Rehospitalisierungsrisiko von etwa 5%, entsprechend den früheren Ergebnissen aus anderen Populationen u.a. auch aus Deutschland [120]. Anderson et al. [121] 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 finanziell unterstützte Analyse von Daten 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 [121]. Eine aktuelle Neubewertung der Datenlage durch die AAP (AAP 2023) bestätigt allerdings die bisherige Empfehlung, die RSV-Prophylaxe mittels Palivizumab nur bei sehr kleinen Frühgeborenen und/oder Kindern mit BPD/Sauerstoffbedarf einzusetzen [23].

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 [122]. In einer spanischen Studie [123] 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 zumeist nur auf die Vermeidung einer Hospitalisierung beschränkten.

Auch wenn Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+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.

Es besteht jedoch gemäß der Zulassung die Möglichkeit ggf. unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren (s.o.) eine Prophylaxe mit Palivizumab/Nirsevimab auch bei diesen etwas reiferen FG durchzuführen. Diese Patienten sind ja häufig zu Beginn der RSV-Saison nicht mehr in der Klinik, so dass die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe nach Beratung und Abwägen des Für und Wider in einer Praxis für Kinder- und Jugendmedizin fällt. Die Notwendigkeit von bisher 5 konsekutiven i.m. Injektionen bei Palivizumab war dabei für viele Eltern ein Argument gegen diese Immunisierung, die jenseits eines (gewissen) Schutzes vor einer Rehospitalisierung keine gesicherten Effekte auf Mortalität und Morbidität der Kinder zeigt.

4.5.2 Einsatz bei Neugeborenen

Die primäre Zielgruppe dieser Leitlinie sind Neugeborene und ältere Kinder mit erhöhtem Risiko für eine durch RSV bedingte schwere Erkrankung, die z.B. eine stationäre Behandlung in einer Klinik für Kinder- und Jugendmedizin erfordert.

Über 70% aller durch RSV bedingten Krankenhausbehandlungen erfolgen allerdings bei Säuglingen, die keine der bekannten Risikofaktoren aufweisen [124]. Diese Gruppe reifer Neugeborener ohne zusätzliche Risiken ist daher auch eine mögliche Zielgruppe der weiterentwickelten monoklonalen Antikörper, aber auch von weiteren Präventions-Maßnahmen, wie der in Zulassung befindlichen aktiven, maternalen Impfung in der Schwangerschaft oder der in klinischer Entwicklung befindlichen aktiven Immunisierung von Neugeborenen gegen RSV (s. Kapitel 5.2).

Konkret geht es dabei um die Frage, ob es möglich und sinnvoll ist, alle Säuglinge möglichst rasch nach der Geburt mit einem monoklonalen Antikörper gegen RSV zu schützen. Bei den Neuentwicklungen

wie Nirsevimab würde dafür eine Gabe für das erste Lebenshalbjahr ausreichen. Hier würde eine passive Immunisierung dann eigentlich eher im Sinne einer generellen „Impfung“ eingesetzt. Erfahrungen zu einem so breiten Einsatz von strukturell modifizierten Immunglobulinen fehlen aber bisher. In den USA und Spanien ist mittlerweile eine generelle Empfehlung zur Immunisierung von allen Säuglingen bis zu einem Alter von 6 bzw. 8 Monaten zu Beginn der RSV-Saison ausgesprochen worden (siehe auch Tabelle 5).

Für Deutschland befasst sich die STIKO mit der Frage der Prävention von RSV-Erkrankungen in verschiedenen Altersgruppen. Hierfür wurde eine Arbeitsgruppe gegründet (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Mitgliedschaft/Mitarbeit_STIKO-AG/Mitarbeit_STIKO-AG_node.html). Geplant sind hier auch die Modellierung unterschiedlicher Präventionsstrategien, inklusive des Einsatzes von mAbs sowie Kosten-Nutzen-Analysen (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/AktuelleThemensetzung/AktuelleThemensetzung_node.html).

In England hat der NHS kürzlich zwar generell die Notwendigkeit einer RSV-Prävention hervorgehoben [80], das praktische Vorgehen aber offengelassen und hierfür die Kombination der aktiven Immunisierung in der Schwangerschaft (ausstehend) mit der passiven postnatalen Immunisierung empfohlen.

In der Tat wäre eine Kombination einer maternalen Impfung gegen RSV (und eine dann nach der Geburt) anschließende aktive oder passive Immunisierung gegen RSV eine in Zukunft denkbare Option [125].

4.5.3 Einsatz bei Patienten mit pneumologischen Grunderkrankungen

Empfehlung 4.5	Modifiziert, Stand 2023
<p>Die Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Kindern unter 24 Monaten mit schwerer therapiepflichtiger chronischer Lungenerkrankung konnte in Studien nicht belegt werden und kann daher nicht empfohlen werden.</p> <p>Das trifft auch für Patienten mit gestörter bronchialer Clearance (cystischer Fibrose [CF], primärer ciliärer Dyskinesie [PCD]), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernie oder interstitiellen Lungenerkrankungen (Ausnahme: bronchopulmonale Dysplasie) zu.</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Empfehlung 4.6	Neu, Stand 2023
<p>In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von <u>Nirsevimab</u> bei Patienten mit gestörter bronchialer Clearance (CF/PCD), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernie oder interstitiellen Lungenerkrankungen vor.</p> <p>Die Anwendung von <u>Nirsevimab</u> kann bei Säuglingen mit diesen Erkrankungen zur Vermeidung von klinisch relevanten Infektionen erwogen werden.</p>	
<p><i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Der Einsatz von mAB bei chronischer Lungenerkrankung nach Frühgeburtlichkeit wird im Kapitel 4.5.1 behandelt.

Mukoviszidose und Ziliendyskinesie

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine frühe RSV-Infektion die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose verschlechtern kann [17, 18, 20, 21]. Mehrere Autoren untersuchten daher die Frage, inwiefern eine RSV-Prophylaxe bei Patienten mit Mukoviszidose den klinischen Verlauf der Lungenerkrankung verbessern kann. In einem systematischen Cochrane Review [126] 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, die Rate an O₂-Supplementation, die Lungenfunktion oder das Körpergewicht.

In einer weiteren systematischen Metaanalyse zu Sicherheit und Wirksamkeit von Palivizumab bei Säuglingen und Kindern mit Mukoviszidose, in die 10 Studien einfließen (6 Kohortenstudien, 2 Vorher-nachher-Studien, 1 Querschnittsstudie und 1 RCT; insgesamt 3891 Patienten) konnte ebenfalls keine eindeutige Wirksamkeit von Palivizumab nachgewiesen werden [127]. 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 [128]. 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 Erstdnachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in der Palivizumab-Gruppe (57 Monate versus 96 Monate, $p=0.025$). Die Autoren vermuten, dass dieses unerwartete Ergebnis durch veränderte Nachweismethoden im Laufe der Untersuchung mitverursacht sein könne. Auch ein Selektionsbias der retrospektiven Kontrollgruppe mit insgesamt verzögerter CF Diagnosestellung und schlechterer Dauertherapie wäre als Begründung möglich. 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 eine jährliche Palivizumab-Prophylaxe erhielten und mit 30 Kontrollpatienten verglichen, die kein Palivizumab erhalten hatten [129]. Hier zeigte sich - trotz kleiner Fallzahlen - eine signifikant ($p=0.0001$) höhere Rate an RSV-bedingter Hospitalisierung in der Palivizumab-Gruppe (10 von 19) als in der Kontrollgruppe (0 von 30). Eine französische Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdnachweise von *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* konnte ebenfalls keinen protektiven Effekt von Palivizumab darstellen [130]. 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 ebenfalls negativ [128, 131]. In einer Auswertung des US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry erhielten 1588 (37%) von 4267 Säuglingen mit CF Palivizumab. Im Alter von sieben Jahren konnte kein Unterschied in der Lungenfunktion (FEV1) beider Gruppen gezeigt werden. Auch in der *Pseudomonas aeruginosa*-Positivrate oder der Häufigkeit von Hospitalisierungen (unabhängig von RSV) ließ sich kein Unterschied zwischen CF-Patienten ohne und mit Palivizumab-Immunisierung im ersten Lebensjahr erheben. Damit konnte kein günstiger Einfluss einer Palivizumab-Applikation auf das Langzeit-Outcome von Kindern mit CF gezeigt werden.

Zusammenfassend ist ein Nutzen der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab hinsichtlich eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion oder anderer Zielparameter aufgrund der derzeitigen Daten bei Kindern mit Mukoviszidose nicht nachzuweisen. Wirksamkeitsdaten für eine RSV-Prophylaxe bei Kindern mit einer primären ciliären Dyskinesie (PCD), die ähnlich der CF mit einer gestörten bronchialen Clearance einhergeht, liegen nicht vor.

Chronisch interstitielle Lungenerkrankung

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 es 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, $p=0.7$) [9]. Allerdings kann diese Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht als ausreichende Evidenz für oder gegen eine Empfehlung von Kindern mit cHLD gelten.

Angeborene Zwerchfellhernie (CDH)

Bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie (CDH) konnte kein statistisch signifikanter Effekt für die mit Palivizumab behandelten Patienten in Einzelstudien nachgewiesen werden [10]. Eine weitere Analyse von aggregierten Daten zur Anwendung von Palivizumab bei CDH ist ebenfalls ohne eindeutigen Nachweis einer Wirksamkeit von Palivizumab [132].

Lungentransplantation

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) [133]. In allen befragten Zentren wurde die fehlende Kostenübernahme als wesentliches Hindernis einer regelhaften RSV-Prophylaxe angegeben. Wirksamkeitsdaten von Palivizumab bei Kindern nach Lungentransplantation liegen nicht vor.

Nirsevimab

In die Zulassungsstudien zu Nirsevimab wurden keine Säuglinge mit bekannten pulmonalen Vorerkrankungen jenseits einer BPD eingeschlossen [81, 96]. Subgruppenanalysen zu spezifischen pulmonalen Komorbiditäten aus der folgenden Phase IIIb Studie HARMONIE (NCT05437510) [98], in die Kinder unabhängig von pulmonalen Vorerkrankungen rekrutiert wurden, liegen bisher nicht vor. Damit ist derzeit kein spezifischer Wirksamkeitsnachweis für Nirsevimab bei Säuglingen mit pulmonalen Vorerkrankungen verfügbar.

Unter dem Aspekt der wirksamen Reduktion von medizinisch relevanten RSV-Verläufen und Reduktion der Hospitalisierungsraten bei gesunden Reifgeborenen [81, 134] ist eine Wirksamkeit von Nirsevimab bei Säuglingen mit pulmonalen Morbiditäten und erhöhtem Risiko für schwere Verläufe möglich, jedoch bisher nicht ausreichend belegt.

4.5.4 Einsatz bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen

Empfehlung 4.7	Modifiziert, Stand 2023
<p>Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung, vor allem mit operations- bzw. interventionsbedürftigen Herzfehlern mit signifikantem Links-rechts-Shunt und pulmonaler Überflutung, mit pulmonal-arterieller Hypertonie, mit pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose, sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie, haben ein hohes (Alter < 6 Monate) bzw. mittleres Risiko (Alter 6-12 Monate) für eine schwere RSV-Erkrankung. Für die Altersgruppe von 13-24 Monaten wird das Risiko kontrovers beurteilt.</p> <p><u>Palivizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die o.g. Patienten sollen im Alter von < 6 Monaten zum Beginn (bzw. während) der RSV-Saison eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. (starke Empfehlung) - Die o.g. Patienten sollten im Alter von 6-12 Monaten zum Beginn (bzw. während) der RSV-Saison eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. (Empfehlung) - Bei o.g. Patienten kann im Alter von 13-24 Monaten zu Beginn (bzw. während) der RSV-Saison eine Palivizumab-Prophylaxe erwogen werden (offene Empfehlung) <p><u>Nirsevimab:</u> In den Zulassungsstudien liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei den o.g. Patienten vor. Eine Prophylaxe mit Nirsevimab kann gemäß Zulassung alternativ zu Palivizumab erwogen werden. (offene Empfehlung)</p> <p><i>Abstimmungsergebnis: starker Konsens</i></p>	

Empfehlung 4.8	Modifiziert, Stand 2023
<p>Für alle nicht in den aufgeführten Risikogruppen enthaltenen Kinder der entsprechenden Altersgruppe mit angeborenen hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierendes Foramen ovale • bikuspidale Aortenklappe • leichte und aktuell nicht therapiebedürftige Pulmonal-, Aortenklappen-, oder Aortenisthmusstenose • kleiner isolierter Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt (ASD/VSD) • kleiner persistierender Ductus arteriosus (PDA) • komplett verschlossenen (operativ oder interventionell), vormals hämodynamisch relevanten Vitien ohne Medikationsbedarf <p>wird eine RSV-Prophylaxe mit monoklonalen RSV-Antikörpern aufgrund des bestehenden Herzfehlers nicht empfohlen.</p> <p><i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

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 signifikantem Links-rechts-Shunt und pulmonaler Überflutung, mit pulmonal-arterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie mit schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie, die zum Beginn der RSV-Saison unter 6 Monate alt sind und in der RSV-Saison geboren wurden [135, 136].

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.

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 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 erneute Palivizumab-bzw. Nirsevimab-Gabe vor Entlassung aus der stationären Therapie ersetzt werden müssen, wenn weiter die Indikation zur RSV-Immunprophylaxe besteht. Die Indikation zur RSV-Immunprophylaxe bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen wird in Zusammenarbeit mit einem Kinderkardiologen gestellt und in der Patientenakte dokumentiert.

Aufgrund des Einschlusses von Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen in die Melody-Studie (nur Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern) und in den Medley safety trial (Untergruppe von 306 Patienten mit relevanten angeborenen Herzfehlern) stellt Nirsevimab möglicherweise in Zukunft eine sinnvolle Alternative zu Palivizumab bei den speziellen Risikogruppen von Patienten mit angeborenen Herzfehlern dar [81, 97].

4.5.5 Einsatz bei Patienten mit Immunsuppression

Das Ausmaß einer Immunsuppression ist individuell für den einzelnen Patienten zu bestimmen. Eine schwere Immunsuppression liegt vor bei kombinierten primären Immundefekten, unter antineoplastischer Chemotherapie, unter immunsuppressiver Therapie (z.B. langdauernde hochdosierte systemische Steroidtherapie, immunsuppressiver Behandlung nach Organtransplantation, bestimmte Biologica), während und nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, und bei HIV-Infizierten mit alterskorrigiert sehr niedriger Zahl von CD4+ T-Lymphozyten [36, 37].

Substitution polyvalenter Immunglobuline

Empfehlung 4.9	Neu, Stand 2023
Bei Vorliegen einer substitutionspflichtigen Hypogammaglobulinämie sollen unabhängig vom Lebensalter und anderen präventiven Maßnahmen polyvalente Immunglobuline zur Prävention respiratorischer Virusinfektionen verabreicht werden.	
<i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i>	

Eine Hypogammaglobulinämie kann neben bakteriellen Infektionen auch mit einer erhöhten Rate und Schwere von Infektionen durch respiratorische Viren assoziiert sein. Sie ist formal definiert als Erniedrigung des Serum IgG um zwei Standardabweichungen unterhalb des altersentsprechenden Normwertes in zwei Messungen [85, 137] und ist eine von der EMA zugelassene Indikation für die Substitution von polyvalenten Immunglobulinpräparaten [80]. Internationale Leitlinien empfehlen die Substitution von polyvalenten Immunglobulinen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie, SCID, allogener SCT und hämatologischen Neoplasien unter anderem zur Prävention respiratorischer viraler Infektionen [138-140].

Die prophylaktische Gabe von RSV Hyperimmunglobulin hat in klinischen Studien Wirksamkeit gezeigt [141, 142], wurde aber mit Einführung von Palivizumab zumindest für die Prophylaxe nicht weiterentwickelt. Unverändert sind hochtitrige RSV Immunglobuline aber zur Behandlung etablierter RSV-Infektionen bei Patienten mit Abwehrschwäche in Evaluation [143].

Gabe von Palivizumab

Empfehlung 4.10	Modifiziert, Stand 2023
Eine RSV-Prophylaxe mit <u>Palivizumab</u> kann bei Kindern unter 24 Monaten mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung durchgeführt werden.	
<i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Palivizumab ist in der Europäischen Union nicht zur Anwendung bei immunsupprimierten Patienten zugelassen [80]. Während systematische Daten zur Wirksamkeit fehlen, liegen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit bei immunsupprimierten Patienten vor, die keine Unterschiede im Vergleich zu denen der Zulassungsstudien unter Einschluss von Patienten mit chronischer Lungenerkrankung bzw. hämodynamisch wirksamen Herzfehlern nahelegen. Die Indikation zur Gabe von Palivizumab bei Patienten mit schwerer Immunsuppression außerhalb der Zulassung kann daher unter individueller Abwägung von Nutzen und Risiken im Einzelfall gestellt werden.

In Japan ist Palivizumab zur Prophylaxe von RSV-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern ≤ 24 Monaten unter Einschluss von onkologischen Patienten und Patienten mit Down-Syndrom zugelassen

und wird von der Mehrzahl pädiatrisch-onkologischer Zentren (65%) als Standard of Care empfohlen [144]. In einer japanischen Kohortenstudie an 27 Patienten [145] und einer japanischen Phase IV Studie an 304 immunsupprimierten Kindern (n=167) und Kindern mit Down-Syndrom (n=138) im Alter von ≤ 24 Monate war Palivizumab insgesamt gut verträglich. In der letztgenannten Erhebung wurden insgesamt fünf RSV-Infektionen beobachtet mit zwei stationären Aufnahmen und keinem infektionsbedingten Todesfall [146]. In einer prospektiven, multizentrischen vergleichenden Erhebung von Kindern aus Kanada, die mindestens eine Dosis Palivizumab in prophylaktischer Indikation erhalten hatten, hatten immunsupprimierte Kinder (n=214) eine höhere Wahrscheinlichkeit für stationäre Aufnahmen wegen respiratorischer Erkrankungen als Kinder mit Standardindikationen (n=20.506) und eine gleiche Wahrscheinlichkeit für RSV-assoziierte Hospitalisationen, was von den Autoren als möglicher Hinweis für einen Nutzen einer Prophylaxe mit Palivizumab interpretiert wurde [147].

Trotz des Fehlens valider populationsbasierter Daten zur Morbidität von RSV-Infektionen bei Kindern nach Transplantation hämatopoetischer Stammzellen oder solider Organe und der Wirksamkeit einer Prophylaxe empfiehlt die American Academy of Pediatrics in ihrer letzten diesbezüglichen Empfehlung, eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Kindern ≤ 24 Monaten mit ausgeprägter Immunsuppression während der RSV-Saison zu erwägen[23]. Auf gleicher Basis (schwache Empfehlungsstärke, schwache Evidenz) empfehlen breit akzeptierte internationale Leitlinien die Prophylaxe für Kinder ≤ 24 Monate mit allogener SZT bzw. hämatologischen Neoplasien bei erhöhter Krankheitsaktivität in der Allgemeinbevölkerung [148], die Prophylaxe für Kinder ≤ 4 Jahre nach allogener SZT während der RSV-Saison [138], die Prophylaxe für organtransplantierte Kinder ≤ 24 Monate während der RSV-Saison [56] und für Kinder ≤ 24 Monaten mit schweren kombinierten Immundefekten [148].

Eine Umfrage aus 2009 unter US-amerikanischen pädiatrischen Organtransplantations-Zentren ergab, dass etwa 50% der Zentren eine Prophylaxe mit Palivizumab, vorwiegend bei Kindern ≤ 12 bzw. 24 Monaten einsetzten (93 bzw. 79%) und etwa 10% auch bei Kindern zwischen 2 und 4 Jahren [149]. In einer ähnlichen Umfrage unter US-amerikanischen pädiatrischen Lungen-Transplantationszentren gaben 10 von 18 (55%) der Zentren an, eine Prophylaxe mit Palivizumab durchzuführen [133]. Während Anwendungsdaten zu Patienten mit hämatologischen Neoplasien außerhalb von Japan fehlen, zeigen Daten aus einem US-amerikanischen Zentrum, dass ein individualisierter und restriktiver Einsatz von Palivizumab (d.h. beschränkt auf Kinder ≤ 12 Monate mit chronischem Sauerstoffbedarf und allogener Stammzelltransplantation bzw. Kinder ≤ 12 Monate mit schwerem kombinierten Immundefekt vor bzw. bis 100 Tage nach allogener Stammzelltransplantation in der RSV-Saison) keine nachteiligen Effekte auf die Inzidenz oder Schwere von RSV-Infektionen im allogenen Transplantationssetting hat [150].

Gabe von Nirsevimab

Empfehlung 4.11	Modifiziert, Stand 2023
<p>Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bisher bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz nicht untersucht.</p> <p>Sie kann bei Kindern gemäß Zulassung im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung erwogen werden.</p>	
<p>Abstimmungsergebnis: <i>offene Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Die Einmalgabe von Nirsevimab würde die Prophylaxe der RSV-Infektion deutlich erleichtern. Erfahrungen zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei immunsupprimierten Patienten liegen jedoch nicht vor, so dass die Indikation zur Gabe von Nirsevimab außerhalb der Zulassung nur unter besonders sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken im individuellen Einzelfall gestellt werden kann [80, 151-153]. Studien sind hier dringend erforderlich, um Empfehlungen aussprechen zu können.

4.5.6 Einsatz bei Patienten mit neurologischen und syndromalen Grunderkrankungen

Empfehlung 4.12	Modifiziert, Stand 2023
<p>Bei Kindern ≤ 24 Monate mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • syndromalen Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit • neuromuskulärer Schwäche und dadurch beeinträchtigtem Abhusten und/oder eingeschränkter Lungenfunktion <p>kann eine Immunprophylaxe mit <u>Palivizumab</u> wegen des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung erwogen werden.</p> <p>Eine RSV-Prophylaxe mit <u>Nirsevimab</u> ist bei den o.g. Kindern bisher nicht untersucht. Sie kann gemäß Zulassung im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung erwogen werden.</p>	
<p>Abstimmungsergebnis: <i>offene Empfehlung, starker Konsens</i></p>	

Auch bei anderen Kindern mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen [63], syndromalen oder Systemerkrankungen (z.B. Trisomie 21,

Stoffwechseldefekte) ist das Risiko für einen schweren Verlauf von RSV-Erkrankungen im ersten und zweiten Lebensjahr erhöht [19, 63-65].

Mehrere Studien, z.T. auch aus Registern, weisen bei Kindern mit Down-Syndrom auf ein erhöhtes Risiko für Hospitalisation und Letalität bei RSV-Infektionen hin [66]. Eine aktuelle Meta-Analyse aus 12 internationalen Studien [67] ergab, dass das Vorliegen eines Down-Syndrom mit einem erhöhten Risiko für eine stationäre Behandlung (odds ratio [OR]: 8.69; 95% confidence interval [CI]: 7.33-10.30) und Letalität (OR: 9.4; 95% CI: 2.26-39.15) [12, 68, 69] assoziiert war. Dieses Risiko scheint auch unabhängig von den bei Down-Syndrom häufiger vorkommenden Grunderkrankungen, wie z.B. Herzerkrankungen, Muskelschwäche und chronischer 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 [68]. Eine schwedische Fall-Kontrollstudie [70] 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 [70]. Kinder mit Down-Syndrom ohne weitere Risikofaktoren machten in einer retrospektiven internationalen Studie ein Viertel der bestätigten RSV-Todesfälle aus [67].

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen eine höhere Letalität im Rahmen der RSV-Infektion aufweisen und häufiger intensivmedizinisch betreut und endotracheal beatmet werden mussten [31]. Dieses erhöhte Risiko ist auch für Patienten mit spinaler Muskelatrophie unter den neuen krankheitsmodifizierenden Therapien/Gentherapien anzunehmen [71].

4.5.7 Wirksamkeit und Einsatz einer RSV-Prophylaxe im Säuglingsalter zur Verhinderung von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden (bzw. „recurrent wheezing“) in den ersten Lebensjahren.

Empfehlung 4.13	<i>Neu, Stand 2023</i>
Der Einsatz einer RSV-Immunprophylaxe mit dem primären Ziel, rezidivierende obstruktive Episoden oder Asthma im späteren Kindesalter zu verhindern, kann derzeit nicht empfohlen werden.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Frühe RSV-Infektionen der unteren Atemwege sind mit der Entwicklung einer bronchialen Hyperreagibilität vom Kleinkind- bis in das Schulkindalter assoziiert. Diese äußert sich in rekurrenden, meist infektionsassoziierten Episoden mit giemenden Atemgeräuschen („recurrent wheezing“; > 2 Episoden/Jahr), bei älteren Kindern können die Diagnosekriterien eines Asthma bronchiale erfüllt sein [154, 155]. Diese Spätfolgen von RSV-Infektionen im Säuglingsalter sind mit einer signifikanten Morbidität verbunden und führen zu einer verminderten Lebensqualität, einer häufigen Inanspruchnahme des Gesundheitswesens mit hohen gesundheitsökonomischen Kosten und einer finanziellen Belastung für die Familien [156].

Die meisten Belege für einen Zusammenhang zwischen RSV LRTI im frühen Kindesalter und späterer bronchialer Hyperreagibilität und Asthma stammen aus Beobachtungsstudien. So zeigt eine retrospektive Analyse von zentral erhobenen Gesundheitsdaten aus Dänemark eine Assoziation zwischen früher RSV bedingter Hospitalisierung in den ersten 6 Lebensmonaten und dem späteren Auftreten von einer bronchialen Hyperreagibilität oder einem Asthma [157]. In die Analyse flossen Daten von n=68 130 in den ersten 6 Lebensmonaten hospitalisierten Kindern ein, wobei rund ein Drittel der Kinder aufgrund einer RSV-Infektion stationär behandelt werden musste. Letztere wiesen u.a. ein erhöhtes Risiko für „recurrent wheezing“ im Folgejahr der RSV-Infektion im Vergleich zu aufgrund von Unfällen hospitalisierten Säuglingen auf (hazard ratio 2,37 [95% CI 2,08-2,70]). In der prospektiven INSPIRE Geburtskohorte mit n=1946 gesunden Termingeborenen konnte gezeigt werden, dass Kinder ohne klinisch relevante RSV Infektion im ersten Lebensjahr ein signifikant reduziertes Risiko für das Vorliegen eines Asthma bronchiale im Alter von 5 Jahren aufweisen (RR 0.74; 95% CI 0.58–0.94) [158].

Zahlreiche systematische Übersichten [159] und Meta-Analysen [160] haben die verfügbaren epidemiologischen Daten zu dieser Fragestellung aggregiert und bewertet. Die gemeinsame Auswertung von 41 Beobachtungsstudien (ohne Einschluss der beiden oben aufgeführten Studien) bestätigt die Assoziation bis in das Alter von 12 Jahren [161]. Eine RSV-Erkrankung im ersten Lebensjahr geht mit einem erhöhten Risiko für „recurrent wheeze“ bis zum Alter von drei Jahren (OR 3,05 [95% CI 2,50-3,71]) bzw. sechs Jahren (OR 2,60; [95% CI 1,67-4,04]) einher. Im Alter von sechs bis zwölf Jahren liegt ist die Chance für das Vorliegen eines Asthmas bei den Betroffenen signifikant höher (OR 2,95 [95% CI 1,96-4,46]).

Die pathophysiologische Ursache für die anhaltende bronchiale Hyperreagibilität nach RSV-Infektion ist unklar. Modelle formulieren Erklärungsansätze mit RSV bedingten strukturellen Schäden oder Alterationen von Epithelzellen der Atemwege und der Immunentwicklung [162]. Auch ist unklar, inwieweit RSV das Risiko für Asthma im Kindesalter erhöht und inwieweit eine gemeinsame genetische Veranlagung und Umweltrisikofaktoren dazu führen, dass eine Untergruppe von Kindern ein höheres Risiko für eine schwere RSV-Infektion und Asthma im Kindesalter hat. Damit ist aber ein kausaler Zusammenhang zwischen RSV und bronchialer Hyperreagibilität bisher nicht bewiesen. Ein überzeugender Beweis für eine Kausalität könnte aus Wirksamkeitsstudien stammen, die groß genug sind, um zu zeigen, dass die Verhinderung von RSV-Infektionen (durch Immunprophylaxe oder mütterliche Impfung) zu einer Verringerung der Häufigkeit von Asthma im Kindesalter führt.

Verschiedene Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen einer RSV-Prophylaxe (Palivizumab oder Motavizumab) im Säuglingsalter und „recurrent wheezing“ oder Asthma bei Kindern, drei dieser Untersuchungen in kontrollierten Interventionsstudien [84, 163-168]. Auch darüber hinaus liegen zahlreiche methodische Unterschiede vor (genetischer Hintergrund der Kinder, unterschiedliche Falldefinitionen, Einschluss von Risikokindern). Die erhobenen Befunde zeigen dabei kein einheitliches Bild: Die Reduktion von späterem „recurrent wheezing“ durch eine RSV-Prophylaxe im Säuglingsalter liegt zwischen OR 0,25 (95% CI, 0,09-0,72) und 1,10 (95% CI, 0,60-2,00). Für den Endpunkt Asthma sind Daten einer Interventionsstudie verfügbar: Hier führte die Anwendung von Palivizumab (im Vergleich zu Placebo) bei späten Frühgeborenen (32-35 SSW) zu einer geringen Reduktion des Vorliegens der Diagnose Asthma im Alter von 6 Jahren (ARR 7,4%, 95% CI 1,55-13,2) [168]. Auch ein kürzlich durchgeführtes systematisches Review und Meta-Analyse untersuchte die Evidenz für einen Effekt von unteren Atemwegsinfektionen durch RSV auf nachfolgende Erkrankungen mit „wheezing“, ohne dass

sich ein sicherer Befund erheben lässt [169]. Die Autoren der Meta-Analyse kommen daher zu dem Schluss, dass Empfehlungen für die Anwendung einer RSV-Prophylaxe nicht auf der Erwartung basieren sollte, mit Prävention von RSV-LRTI im ersten Lebensjahr eine Verringerung des Phänotyps (frühkindliches) Asthma zu erreichen [169].

Damit sind weitere Studien erforderlich, um die mittel- und langfristigen Auswirkungen einer RSV-Prävention auf das Vorliegen einer bronchialen Hyperreagibilität zu bewerten. Studien zu den neuen Präventionsmöglichkeiten (Immunisierung mit Nirsevimab oder maternale Impfung) liegen bisher nicht vor.

Zusammenfassend konnten verschiedene Studien zeigen, dass frühe RSV-Infektionen der unteren Atemwege mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten einer bronchialen Hyperreagibilität und/oder Asthma bis in das 12 Lebensjahr assoziiert sind. Allerdings liegen derzeit keine Studien vor, die belegen, dass eine RSV-Immunprophylaxe oder mütterliche Impfung zu einer Verringerung von Langzeitfolgen beitragen können.

4.5.8 Einsatz zur Vermeidung nosokomialer Infektionen

Empfehlung 4.14	Neu, Stand 2023
Die Wirksamkeit von Palivizumab zur Verhinderung nosokomialer RSV-Infektionen im stationären Bereich ist nicht ausreichend belegt, daher kann Palivizumab hierfür nicht empfohlen werden. Für Nirsevimab liegen hierzu keine Daten vor.	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

Das Risiko von (Langzeit-) stationär betreuten Patienten, die sich nosokomial mit RSV anstecken, für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung ist deutlich erhöht [170]. Eine Vermeidung der Ansteckung durch konsequentes Testen, strikte Hygienemaßnahmen und ggf. eine Kohortierung ist daher unbedingt erforderlich.

Eine Studie [171] fand keine unterschiedliche Rate an nosokomialen RSV-Infektionsraten in einer Saison, in der stationär betreute Frühgeborene mit Palivizumab behandelt wurden, gegenüber einer Saison ohne Behandlung. Mehrere Publikationen beschreiben den Einsatz von Palivizumab zusammen mit anderen Maßnahmen zur Unterbrechung von Infektionsketten bei nosokomialen Ausbrüchen vorwiegend in der Neonatologie, teilweise auch auf onkologischen Stationen [172, 173].

Ob Palivizumab einen zusätzlichen Effekt zu den o.g. hygienischen Maßnahmen hat, ist aufgrund fehlender kontrollierter Studien unklar.

Bisher erfolgte die Gabe von Palivizumab kurz vor der Entlassung in das häusliche Umfeld mit dem Ziel möglichst hohe protektive Antikörpertiter zu erzielen. Die verlängerte Wirksamkeit neuer Antikörper wie Nirsevimab könnte in Zukunft erlauben, ggf. auch eher im stationären Verlauf zu injizieren. Was sehr kleine Frühgeborene angeht, gibt es aber zu dieser Frage derzeit keinerlei Daten, was Titerverläufe, erforderliche Dosierungen und Effektivität angeht.

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

Empfehlung 4.15	Neu, Stand 2023
Die Wirksamkeit von Palivizumab oder Nirsevimab zur Behandlung von Patienten mit manifester RSV-Infektion im stationären Bereich ist nicht belegt. Daher sollten Palivizumab oder Nirsevimab nicht zur Therapie von RSV-Infektionen eingesetzt werden.	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

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 [174]. Es muss jedoch festgehalten werden, dass kontrollierte Studien zu dieser Frage bisher fehlen.

4.6 Epidemiologie von RSV und saisongerechter Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Palivizumab/Nirsevimab)

Die Dauer der RSV-Saison beträgt in der Regel etwa 5 Monate, auch wenn sich das Virus das ganze Jahr nachweisen lässt. Der Beginn und das Ende der RSV-Saison können von Jahr zu Jahr variieren mit Abweichungen von bis zu 8 Wochen. In Deutschland beginnt die RSV-Saison i.d.R. zwischen Mitte Oktober und Ende Dezember, also frühestens in der 42. KW. Die RSV-Saison endet meist zwischen Ende März bis Ende Juni, also spätestens in der 25. KW.

Bei Vergleich der RSV-Saisonalität zwischen verschiedenen Ländern bzw. Kontinenten zeigen sich deutliche Unterschiede, sodass auch innerhalb Europas keine einheitlichen Empfehlungen für den Beginn und das Ende der RSV-Saison gegeben werden können. In der Regel tritt die RSV-Saison im Winter-Halbjahr über einen Zeitraum von 4-6 Monaten auf. Beginn und Ende der RSV-Saison zeigen in vielen Ländern eine 2-Jahres-Rhythmik, bei der einer früh einsetzenden starken Saison im nachfolgenden Jahr eine später einsetzende schwächere Saison folgt [175, 176]. Letztendlich sind die Saisonalität und Epidemiologie aber von sehr vielen Faktoren abhängig, sodass keine sicheren Vorhersagen möglich sind. Daten zur Saisonalität werden vom Netzwerk "Clinical Virology Network" und der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) am RKI erfasst. Beide Quellen (Clinical Virology Network aus den Jahren 2010 – 2023 und AGI 2011-2023) bestätigen im Wesentlichen ebenfalls diese 2-Jahres Rhythmik [177, 178].

Während der SARS-CoV-2 Pandemie veränderte sich die Epidemiologie; vermutlich aufgrund der Unterbrechung der RSV-Übertragung durch nicht-pharmazeutische Maßnahmen kam es zu einem nahezu kompletten Ausbleiben der Saison 2020/2021 und einer deutlich verfrühten und stärkeren Saison 2021/2022, die im Wesentlichen im Sommer und Herbst stattfand und eine Rückkehr zur früheren Saisonalität in der Saison 2022/2023. Die Daten der Clinical Virology Networks und AGI unterscheiden sich meist nicht wesentlich. Bezüglich des Endes der Saison muss aber bemerkt werden, dass die AGI die Daten früher nur zwischen der 40. KW und der 20. KW erhoben hat, was für Influenza ein sinnvoller Zeitraum ist, für RSV aber in manchen Jahren zu kurz war, so dass das Ende der Aufzeichnung mit der 20.KW nicht das tatsächliche Ende der RSV-Saison darstellte.

Insgesamt lässt sich weder der Beginn noch das Ende der Saison immer exakt bestimmen, da Grenzwerte zur Definition des Beginns und des Endes fehlen und RSV sporadisch ganzjährig detektiert wird. Außerdem kann es deutliche lokale/regionale Unterschiede geben.

Aus den Daten ergibt sich, dass aktuell üblicherweise mit einem Beginn nicht vor der 42.Woche (25% Perzentil: KW 45; 75% Perzentile: KW 49; Bereich Mitte Oktober-Ende Dezember) gerechnet werden muss und die Saison nicht länger als bis zur 25. KW bzw. des nachfolgenden Jahres andauert (25% Perzentil: KW 17; 75% Perzentile: KW 22; Bereich Ende März bis Ende Juni). Diese Zeitangaben sind die Maximalwerte, die im Einzelfall auftreten können. Diese Maximalwerte sind wichtig, da die Saison nicht exakt vorhergesehen werden kann.

Eine interdisziplinäre Experten-Gruppe der an dieser AWMF Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wird jeweils den Saisonbeginn bzw. eine Empfehlung zum Start und ggf. Beendigung der RSV-Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern auf der Webseiten der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde DGPI (www.dgpi.de), der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (www.GNPI.de) und Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (www.dgkj.de) ankündigen.

4.6.1 Optimaler Zeitpunkt für die Gabe von Palivizumab oder anderer monoklonaler Antikörper

Empfehlung 4.16	Modifiziert, Stand 2023
<p>Die erste <u>Palivizumab</u>-Dosis oder die <u>Nirsevimab</u>-Gabe sollten zu RSV-Saisonbeginn, in der Regel ab Mitte Oktober, appliziert werden. (Empfehlung)</p> <p>Der RSV-Saisonbeginn bzw. starke Abweichungen vom Saisonbeginn werden über die Websites der DGPI, GNPI, GPP, GfV und DGKJ angekündigt.</p> <p>Die vier weiteren Dosen von <u>Palivizumab</u> sollten in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden. (Empfehlung)</p> <p>Die 4-Wochen-Intervalle sollen v.a. zum Prophylaxe-Beginn eingehalten werden. (starke Empfehlung)</p> <p>Die Prophylaxe mit <u>Palivizumab/Nirsevimab</u> kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Empfehlung 4.17	Neu, Stand 2023
<p>Bei Frühgeborenen und anderen stationär behandelten Risikopatienten, die während der RSV-Saison geboren werden, sollte die Prophylaxe mit zugelassenen monoklonalen Antikörpern (<u>Palivizumab/Nirsevimab</u>) möglichst vor Entlassung aus der Klinik begonnen werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens	

Empfehlung 4.18	Modifiziert, Stand 2023
<p>Eine RSV-Erkrankung im ersten Lebensjahr führt zwar nicht zur Bildung von schützenden Antikörpern, eine erneute RSV-Erkrankung mit Hospitalisierung ist aber sehr selten.</p> <p>Eine Palivizumab-Prophylaxe soll daher nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion beendet werden.</p>	
Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens	

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 ab der 42. KW und insgesamt 5 monatlichen Dosen bis zur 14. KW des kommenden Jahres

(ggf. auch länger [118]) von einem guten Schutz ausgegangen werden kann. Studien haben gezeigt, dass im Zeitraum der ersten drei Injektionen die meisten „Durchbruchs-Erkrankungen“ stattfinden [179]. 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 [180].

Das Risiko für schwer verlaufende RSV-Erkrankungen ist für Kinder mit Grundkrankheiten abhängig von der Länge der RSV-Saison. Aus epidemiologischen ad hoc Daten (Clinical Virology Network oder Arbeitsgemeinschaft Influenza) kann ermittelt werden, inwieweit über die 14. KW hinaus noch eine ungewöhnlich hohe RSV-Aktivität vorhanden ist.

Eine interdisziplinäre Experten-Gruppe der an dieser AWMF Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften wird jeweils den Saisonbeginn bzw. eine Empfehlung zum Start und ggf. Beendigung der RSV-Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern auf der Webseiten der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde DGPI (www.dgpi.de), der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (www.GNPI.de) und Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (www.dgkj.de) ankündigen.

4.6.2 Optimaler Zeitpunkt für die Gabe von Nirsevimab

Eine einmalige Dosis Nirsevimab von 50 mg (Körpergewicht (KG) unter 5 kg) oder 100 mg (KG über 5 kg) erreicht etwa am Tag 6 nach Injektion den maximalen Titer. Die Serum-Halbwertszeit beträgt etwa 65-70 Tage. Der Titer, der in 90% aller Fälle einen Schutz bedeuten sollte, liegt bei 6,8 µg/mL. In den Zulassungsstudien für Nirsevimab sind Schutzraten über 150 Tage (22,5 Wochen) erfasst [81, 96]. Die Daten zeigen über diesen Zeitraum stabile Schutzraten, die auch gegen Ende des Zeitraumes keinen Abfall der Protektion erkennen lassen. Daten zum Antikörperspiegel aus diesen Studien nach 151 Tagen zeigen, dass bei mehr als 97% der Kinder die Titer oberhalb des Wertes lagen, der einen Schutz von 90% bedeuten sollte. Erste klinische Daten lassen ebenfalls einen Schutz vermuten, der über 150 Tage hinausgeht. Dies bedeutet, dass eine eher frühzeitige Applikation (kurz vor der 42. KW) bei Nirsevimab sinnvoll ist. Da gegen Ende der Saison nicht mit einem wesentlichen Rückgang des Schutzes gerechnet werden muss, ist es wichtiger den Anfang der RSV-Saison nicht zu verpassen.

5. Aktive Immunisierung inklusive maternaler Impfung

Statement 5.1	Neu, Stand 2023
Die rasch zunehmende Verfügbarkeit von aktiven Impfstoffen zur Impfung von Schwangeren und Erwachsenen wird die Möglichkeiten der RSV-Prophylaxe erheblich erweitern. Es wird Aufgabe u.a. der STIKO sein, evidenzbasierte Empfehlungen für den optimalen Einsatz der aktiven Impfung Schwangerer und Erwachsener gerade auch im Zusammenspiel mit der passiven Immunisierung Neugeborener, zu erarbeiten.	
Abstimmungsergebnis: starker Konsens	

Parallel zur Fortentwicklung monoklonaler Antikörper für die passive Immunisierung ist von verschiedenen Forschungsinstituten und forschenden Pharmafirmen die Entwicklung aktiver RSV-Impfstoffe intensiv vorangetrieben worden. Weiterhin bleibt das Erreichen eines Schutzes durch aktive Immunisierung im sehr frühen Säuglingsalter eine Herausforderung. Das Problem schwerer, z. T. fataler Verläufe ("Vaccine-enhanced illness") nach aktiver Immunisierung mit einem inaktivierten Vollvirus-Impfstoff in klinischen Studien der 60er Jahre konnte geklärt und gelöst werden [181]. Das Phänomen erinnerte an die schweren Durchbruchserkrankungen nach Impfung mit dem ersten Masernvirus-Totimpfstoff. Ähnlich wie beim Masernvirus müssen, um eine Schutzwirkung zu erreichen, auch bei RSV Antikörper gegen das Fusionsprotein des Virus gebildet werden [182, 183]. Der erste im Juni 2023 in der EU (und zuvor USA) für ältere Menschen zugelassene RSV-Impfstoff enthält gentechnisch hergestelltes, in der Präfusionskonformation stabilisiertes Antigen des F-Proteins mit AS01E als Adjuvans (Arexvy, GSK) [184]. Ein vergleichbarer Impfstoff des gleichen Herstellers ohne Zusatz des Adjuvans wurde in einer Studie an Schwangeren geprüft [185]. Die Studie wurde allerdings wegen einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit in der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochen (<https://doi.org/10.1136/bmj.p1021>). Zwei weitere in Phase III befindliche RSV-Impfstoffe (mRNA-Impfstoff, Moderna; MVA-Vektorimpfstoff; Bavarian Nordic) sind ebenfalls gegen ein oder mehrere Antigene des F-Proteins von RSV gerichtet, werden aber derzeit nur für die Anwendung bei älteren Menschen evaluiert. Weitere RSV-Impfstoffkandidaten, darunter auch Impfstoffe zur Anwendung bei Kindern, befinden sich in früheren Stufen der Entwicklung/Prüfung. Eine aktuelle Übersicht des Status der klinischen Entwicklung von aktiven RSV-Impfstoffen und monoklonalen Antikörpern wird regelmäßig unter <https://media.path.org> veröffentlicht [89]. Mit einer raschen Verfügbarkeit aktiver RSV-Impfstoffe für Säuglinge kann derzeit nicht gerechnet werden. Zur Verhinderung schwerer Verläufe in den ersten Lebensmonaten erscheint daher neben der Anwendung monoklonaler Antikörper, die in der vorliegenden Leitlinie behandelt wurde, besonders das Konzept der aktiven maternalen Impfung im letzten Trimester der Schwangerschaft interessant [186]. Eine erste publizierte Zwischenauswertung einer Phase III Studie (RSVpreF, Pfizer) bei der 3682 Schwangere in SSW 24-36 geimpft wurden (3676 mit Placebo geimpfte Kontrollen) ergab bei den Neugeborenen 90 und 180 Tage nach der Geburt einen Schutz vor schwerer respiratorischer RSV-Erkrankung von 81,8% und 69,4%. Der Endpunkt „Reduktion hospitalisierungspflichtiger RSV Erkrankung“ konnte allerdings 180 Tage nach Geburt nicht erreicht werden. Bei Auswertung aller respiratorischen RSV-Erkrankungen war der Schutz 90 Tage nach der Geburt mit 57,1% geringer als angenommen und erreichte zu diesem 2.

Endpunkt damit nicht das zuvor definierte Erfolgskriterium. Es ergaben sich aus dieser Studie keine Sicherheitsbedenken, allerdings ist die Anzahl geimpfter Frauen noch zu gering, um seltenere unerwünschte Wirkungen (z. B. erhöhte Frühgeburtlichkeit) sicher auszuschließen [187]. Die Studie wird fortgesetzt, auch um die Schutzdauer zu ermitteln. Dieser Impfstoff (Abrysvo, Pfizer) wurde inzwischen in den USA und Europa zur RSV Prävention bei Menschen ab 60 Jahren [188], sowie zur RSV Prävention in der Schwangerschaft im Zeitraum von 32.SSW bis 36.SSW zugelassen, mit dem Ziel einen Schutz für Säuglinge in den ersten sechs Lebensmonaten zu erreichen (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>; https://germany.representation.ec.europa.eu/news/eu-genehmigt-ersten-impfstoff-zum-schutz-von-sauglingen-vor-rsv-infektionen-2023-08-25_de [189]).

6. Wichtige Forschungsfragen

Für die neuentwickelten mAB:

Klinische Studien:

- Wirksamkeit bei den noch nicht untersuchten Risiko-Patientengruppen, dort auch im zweiten Lebensjahr (Vergleich/Nichtunterlegenheit gegen Palivizumab)
- Wirksamkeit bei (zulassungsgemäßer) allgemeiner Anwendung bei Säuglingen (Vergleich mit Placebo)
- Wirksamkeit des kombinierten Einsatzes der aktiven maternalen RSV-Impfung in der Schwangerschaft und der postnatalen passiven Immunisierung mit mAB.
- Erfassung von seltenen unerwünschten Ereignissen nach mAB (Post-Marketing Surveillance)

Surveillance/Registerstudien:

- Sicherheit (schwerwiegende Verläufe im ersten Lebensjahr, Verlauf von Durchbruchinfektionen, Ablauf der ins zweite Lebensjahr verschobenen Erstinfektion mit RSV)

Epidemiologie:

- Hospitalisierungsraten bei/nach Weiterentwicklung des Gesundheitssystems (Ambulantisierung, Krankenhausreform)
- RSV-Surveillance im nicht-stationären und stationären Bereich

Gesundheitsökonomische Evaluierung:

- Modellierung verschiedener Präventionsstrategien
- Kosten-Effektivitäts-Analyse
- Kosten-Nutzen-Analyse

7. Methodik

Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich an niedergelassene und im Krankenhaus tätige Kinder- und Jugendärzte, Neonatologen, Kinderinfektiologen, Kinderkardiologen, Kinderpneumologen, Neuropädiater, Kinderonkologen, Virologen, und Eltern von frühgeborenen Kindern.

Sie dient zur Information für Allgemein- und Hausärzte, 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 einer medikamentösen bzw. Impfprophylaxe.