

Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen beim Neugeborenen und Säugling mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis™)¹

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Schweizerischen Gesellschaften für Infektiologie (C. Aebi, D. Nadal) und Neonatologie (C. Kind, R. Pfister) und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Pneumologie (C. Barazzone, J. Hammer)

¹ Der Text wurde von den Schweizerischen Gesellschaften für Infektiologie, Neonatologie, Pädiatrie und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Pneumologie genehmigt.

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

1. EINLEITUNG

Die Marktregistrierung von Palivizumab (Synagis™) in der Schweiz steht kurz bevor. Es handelt sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, dessen Anwendung nachweislich die RSV-bedingte Hospitalisationsrate bei Risikosäuglingen mit Frühgeburtlichkeit ≤ 35 Wochen und/oder mit bronchopulmonaler Dysplasie reduziert.¹ Die Reduktion der Hospitalisationsrate ist bescheiden und wird durch hohe Produktkosten erkauft. Eine kritische Beurteilung der vorhandenen klinischen Daten und deren Übertragbarkeit auf die Schweiz ist deshalb notwendig. Auf Antrag der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie wurde eine aus Neonatologen, Pneumologen und Infektiologen bestehende Arbeitsgruppe beauftragt, den vorliegenden Konsensus für Neugeborene und Säuglinge auszuarbeiten. Analysen und Empfehlungen zur Indikation von Synagis bei Herzpatienten und Immunsupprimierten werden hier nicht diskutiert.

2. GRUNDLAGEN

2.1. Epidemiologie der RSV-Infektion

RSV ist der häufigste Erreger hospitalisationsbedürftiger respiratorischer Infektionen im ersten Lebensjahr. Bis zu 70% aller Kinder werden im ersten Lebensjahr erstmals mit RSV infiziert. Etwa 20% erleiden eine Infektion der unteren Atemwege, meist eine Bronchiolitis.² Die RSV-bedingte Hospitalisationsrate gesunder Säuglinge liegt im Bereich von 1-3%.³ Risikofaktoren für die Aquisition von RSV im ersten Lebensjahr sind enge Wohnverhältnisse, häufiger Kontakt mit anderen Kindern (grosse Familie, Krippe), fehlende Muttermilchernährung, Rauchexposition und Geburt innert 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison.⁴ Reinfektionen in den folgenden Lebensjahren sind häufig, beschränken sich aber in der Regel auf die oberen Atemwege.²

Die RSV-bedingte Hospitalisationsrate ist deutlich höher bei Vorliegen von Risikofaktoren. Bei *Zustand nach Frühgeburtlichkeit* liegt sie bei 10-25%^{1,5}, bei *bronchopulmonale Dysplasie* (BPD) bei 15-45%^{1,5} und bei *kongenitalem Herzvitium* bei 15-25%.⁶ Die mittlere Hospitalisationsdauer beträgt 7 Tage.

Infektionen treten in jährlichen Epidemien zwischen den Monaten Oktober und März auf. In der Schweiz wird eine zweijährliche Periodizität beobachtet, indem jeweils ein Winter mit hoher auf einen solchen mit geringerer Infektionshäufigkeit folgt (www.admin.ch/bag/infreporting/index.htm). Im vergangenen Winter 1998/99 wurde an allen pädiatrischen Zentren eine erhöhte Frequenz von Hospitalisationen wegen RSV verzeichnet.

2.2. Klinik, Diagnose und Therapie der RSV-Infektion

Wir verweisen auf die kürzlich erschienene Übersichtsarbeit eines Mitglieds der Arbeitsgruppe (J.H.).⁷

2.3. Prophylaxe der RSV-Infektion

Häufigkeit, Schweregrad, fehlende kausale Therapieoption und mögliche Induktion bronchopulmonaler Spätschäden machen die RSV-Infektion zu einer präventivmedizinischen Herausforderung hoher Priorität. Dies gilt im besonderen für Frühgeborene mit oder ohne bronchopulmonaler Dysplasie.

Einfache Präventionsmassnahmen wie Vermeidung der Exposition in Kinderkrippen, Stillen, Vermeidung von Rauchexposition und gute Handhygiene sind wegen der Ubiquität und hohen Kontagiosität von RSV von beschränkter Wirkung.

Ein *aktiver Impfstoff* wird kurz- und mittelfristig nicht verfügbar sein. Gründe dafür sind u.a. die frustrierenden Resultate mit formalin-inaktivierten RSV-Impfstoffen der ersten Generation,⁸ die mit exzessiver RSV-assoziiertes Morbidität der Probanden assoziiert waren, die grundsätzliche Schwierigkeit der Induktion einer ab Geburt vorhandenen protektiven Immunität sowie die für Säuglinge schwache Immunogenizität der viralen Glykoproteine F und G, gegen die protektive RSV-Antikörper gerichtet sind.

Die *passive Immunisierung* zur Verhinderung der RSV-Infektion ist hingegen durchführbar. Die protektive Wirksamkeit RSV-spezifischer Antikörper wurde tierexperimentell,⁹ mittels Nachweis der Schutzwirkung hoher mütterlicher Anti-RSV-Titer für den Säugling¹⁰ sowie mittels Nachweis der Schutzwirkung eines humanen polyklonalen RSV-Hyperimmunglobulins gezeigt.¹¹ Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Entwicklung humanisierter monoklonaler RSV-Antikörper zur intramuskulären Applikation in Angriff genommen.

2.4. Palivizumab (Synagis™)

Hierbei handelt es sich um einen humanen IgG₁-Antikörper, der gegen ein Epitop des F-Proteins (Fusion-Protein) von RSV gerichtet ist. Die für die RSV-Spezifität zuständigen Sequenzen wurden durch die Charakterisierung eines murinen monoklonalen F-Protein-Antikörper identifiziert, sequenziert und mittels molekularbiologischen Techniken in die antigen-bindenden Domänen der schweren und leichten Kette des humanen IgG₁ Moleküls "transplantiert". Es handelt sich also um einen "humanisierten" Antikörper, dessen Aminosäuresequenz zu 95% humaner, zu 5% muriner Herkunft ist.¹² Das Produkt trägt den Namen Palivizumab (Synagis™). Die Induktion einer Sensibilisierung gegen Palivizumab mit Auftreten von anti-Palivizumab-Serumantikörpern wurde systematisch gesucht und nicht gefunden.¹

Palivizumab neutralisiert RSV durch Bindung an ein konserviertes Epitop des oberflächenexponierten F-Proteins. Die Verabreichung erfolgt intramuskulär. Mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht werden neutralisierende Serumkonzentrationen während 4 Wochen erreicht.¹² Daraus ergibt sich das Dosierungsintervall von 1 Monat. Die Prophylaxe erstreckt sich über 5 Monate von Oktober bis März und umfasst 5 Injektionen in monatlichen Abständen.

2.5. Wirksamkeit von Palivizumab (Synagis™)

Erste Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit von Palivizumab (Synagis™) wurden vor kurzem publiziert.¹ Während der Saison 1996/1997 wurde an insgesamt 139 Zentren in den USA, Grossbritannien und Kanada eine randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Dabei wurden 1502 Kinder mit Frühgeburtlichkeit (\leq 35 Schwangerschaftswochen) oder bronchopulmonaler Dysplasie eingeschlossen. Den Kindern wurde Palivizumab (15 mg/kg) oder eine äquivalente Menge an Placebo alle 30 Tage intramuskulär verabreicht. Die Beobachtungszeit betrug 150 Tage. Die Prophylaxe mit Palivizumab reduzierte die Anzahl RSV-bedingter Hospitalisationen um 55%. Diese Reduktion betrug bei frühgeborenen Kindern (FG) ohne BPD 78%, bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie 39%. Entsprechend wurden in der Verum-Gruppe proportional weniger RSV-bedingte Hospitalisationstage, RSV-bedingte Hospitalisationstage mit Sauerstoffbedarf, RSV-bedingte Hospitalisationstage mit mittelschwerer oder

schwerer Erkrankung der unteren Luftwege gezählt und eine geringere Inzidenz an Aufnahmen in die Intensivstation festgestellt. Die Rate an unerwünschten Wirkungen war in beiden Gruppen ähnlich (Plazebo 10%, Palivizumab 11%).¹

3. UEBERLEGUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHKEIT

In Anbetracht der hohen Kosten von Palivizumab (Fr. 5'000 pro Kind) und des in der oben erwähnten Studie ermittelten, relativ beschränkten Nutzens seiner prophylaktischen Verabreichung, drängen sich Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit auf. Eine Kosten-Nutzen-Rechnung erscheint schwierig, da nicht einmal für den eindeutig quantifizierbaren Nutzen, die eingesparten Kosten der verhüteten Hospitalisationen, verlässliche Schätzungen für die Schweiz vorliegen. Ausserdem bestehen auch grundsätzliche Bedenken dagegen, den Nutzen einer Therapie von Anfang an nur als monetäre Grösse in die Berechnungen einfliessen zu lassen.¹³ Es wurde deshalb beschlossen eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchzuführen. Ziel dieser Analysen ist es, die zusätzlichen Kosten einer Therapie pro Einheit eines durch diese Therapie zusätzlich erzielten Effekts, z.B. pro gewonnenes Lebensjahr, zu errechnen, um sie mit den Kosten anderer Therapien mit gleicher Effektivität vergleichen zu können.¹³ Leider konnte für Palivizumab kein signifikanter Effekt auf die Letalität nachgewiesen werden, weshalb sich die Analyse auf die verhüteten Hospitalisationen beschränken muss (vgl. Tabelle). Für die Berechnungen der Prophylaxekosten wurden nur die reinen Medikamentenkosten einbezogen, unter der Annahme, dass jedes Kind 5 Injektionen aus je einer Ampulle in monatlichen Abständen erhält. Die Möglichkeit, dass zwei kleine Kinder Medikament aus der selben Ampulle erhalten wurde nicht berücksichtigt, da die logistischen Möglichkeiten für eine solche Anwendung kaum abschätzbar sind. Dafür wurden die Verabreichungskosten nicht berechnet und eine tiefe Schätzung für den voraussichtlichen Preis pro Ampulle von Fr. 1'000 verwendet. Die Kosten pro verhütete Hospitalisation liegen mit rund Fr. 100'000 auch in der Gruppe mit dem höchsten Risiko, den Frühgeborenen unter 32 SSW mit bronchopulmonaler Dysplasie sehr hoch (Tabelle).

Selbstverständlich interessiert der Vergleich mit den eingesparten Kosten der verhüteten Hospitalisationen. In amerikanischen ökonomischen Analysen über das

polyklonale RSV-Immunglobulin finden sich durchschnittliche Kosten für RSV-Hospitalisationen ehemaliger kleiner Frühgeborener zwischen rund \$ 5'000¹⁴ und \$ 8500¹⁵ für durchschnittliche Hospitalisationskosten und zwischen \$ 15'000 und \$ 25'000 für die teuersten Hospitalisationen bei Risikokindern¹⁶. Der Einsatz von Palivizumab wäre sicher kosteneffektiver, wenn es möglich wäre durch gezielten Einsatz der Prophylaxe vorzugsweise die teuersten Hospitalisationen zu verhindern. Allerdings haben zwei Studien gezeigt, dass das Vorhandensein einer bronchopulmonalen Dysplasie keinen signifikanten Einfluss auf die Hospitalisationskosten für kleine Frühgeborene mit RSV-Infektion hatte^{14,15}. Es muss deshalb realistischerweise davon ausgegangen werden, dass sich die durch die Verhütung von Hospitalisationen mittels Palivizumab eingesparten Kosten im Rahmen der durchschnittlichen Kosten von RSV-bedingten Hospitalisationen bewegen. Auch wenn keine Zahlen für die Schweiz vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Kosten kaum über den amerikanischen Schätzungen liegen. Somit betragen wie aus der Tabelle hervorgeht die Kosten für die Prophylaxe ein Vielfaches der verhüteten Hospitalisationskosten.

In der Literatur finden sich kaum Untersuchungen über üblicherweise akzeptierte zusätzliche Kosten für neue Therapien, die keine Veränderung der Letalität sondern nur der Morbidität mit sich bringen. Meistens wollen sogenannte Kosten-Effektivitäts-Studien nachweisen, dass die neue, teurere Therapie ihre Kosten durch Einsparung anderer medizinischer Kosten (z.B. Verkürzung der Hospitalisation, weniger Behandlung von Komplikationen) wieder wett macht und deshalb die Gesamtkosten positiv beeinflusst oder mindestens kostenneutral ist. Von Gesundheitsökonomen angegebene Entscheidungsregeln für Kosten-Effektivitäts-Studien basieren entweder auf der optimalen Nutzung eines gesamthaft für eine Population verfügbaren Budgets oder aber auf der sogenannten "willingness to pay", d.h. auf dem maximalen Betrag, den man bereit ist für einen bestimmten Effekt zu bezahlen¹⁷. Robbins et al.¹⁵ haben eine Umfrage bei 39 Aerzten und Schwestern darüber durchgeführt, wieviel sie aus der eigenen Tasche zu bezahlen bereit wären, um ihrem eigenen Kind eine Hospitalisation wegen RSV-Infektion, die von der Versicherung bezahlt würde, zu ersparen. Die Antworten ergaben einen Median von \$ 1'325 mit einem Bereich von \$ 500 bis \$ 70'000.

Bei der Annahme von durchschnittlich verhütbaren Hospitalisationskosten von \$ 5'000 - \$ 8500 und einer zusätzlichen Bereitschaft, für eine verhütete Hospitalisation \$ 1'500 für verhütete Unannehmlichkeiten und eventuell verhütete Spätfolgen zu bezahlen, dürfte also die Verhütung einer Hospitalisation höchstens \$ 6'500 - \$ 10'000 kosten um noch als kosteneffektiv bezeichnet werden zu können. Um eine Hospitalisation zu verhüten müssten rund 20 Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie mit Palivizumab behandelt werden. Die Behandlung eines einzelnen Kindes dürfte damit höchstens \$ 325 - \$ 500, oder bei einem Dollarkurs von Fr. 1.50, knapp Fr. 500 - Fr. 750 kosten. Die voraussichtlichen Kosten werden tatsächlich mindestens das sieben- bis zehnfache betragen, womit kaum von einer akzeptablen Kosteneffektivität gesprochen werden kann.

Die kürzlich publizierte Studie von Joffe et al.¹⁵ kam zum Schluss, dass der prophylaktische Einsatz von Palivizumab bei Frühgeborenen mit dem höchsten Hospitalisationsrisiko (Gestationsalter \leq 32 Wochen, \geq 28 Tage Sauerstoffbedarf auf der Neugeborenenintensivstation und Entlassung aus dem Spital in den Monaten September bis November) noch am ehesten kosteneffektiv wäre, indem in dieser Gruppe die Verhütung einer Hospitalisation nach Abzug der vermiedenen Spitalkosten \$ 12'000 kosten würde. Diese Berechnung ging jedoch von zwei Annahmen aus, die sich nicht mit den Bedingungen der IMPact-study¹ decken, nämlich, dass nur vier statt fünf Injektionen Palivizumab verabreicht würden und dass die Prophylaxe in allen Risikogruppen gleich wirksam wäre. Ausserdem wurde auch fälschlicherweise eine Reduktion der Letalität angenommen.¹⁸ Bei Vermeidung dieser willkürlichen Annahmen hätte auch diese Analyse eindeutig massiv übersetzte Kosten für den erreichbaren Effekt, nämlich Vermeidung von Hospitalisationen und nicht von Todesfällen, ergeben.¹⁸

4. KONSENSUS ZUR VERWENDUNG VON PALIVIZUMAB (Synagis™)

Da die bisher verfügbaren Daten zur Wirksamkeit weder eine Reduktion der Letalität noch der Intubationsrate zeigen, kann unsere Arbeitsgruppe unter Berücksichtigung der hohen Kosten die prophylaktische Verabreichung von Palivizumab **nicht empfehlen.**

Wir würden den prophylaktischen Einsatz von Palivizumab höchstens für Kinder im ersten Lebensjahr mit schwerer bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), die innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison einer Therapie der BPD bedurften (Sauerstoffgabe, Bronchodilatoren, Diuretika, Kortikosteroide) in Erwägung ziehen. Für unsere Entscheidungsfindung im individuellen Fall ist von Bedeutung, dass die prophylaktische Gabe von Palivizumab bei Frühgeborenen mit BPD die Hospitalisationsrate bei RSV-Infektion um etwa 40% vermindert,¹ jedoch weder Letalität noch Intubationsrate reduziert¹ und den Verlauf von Durchbruchinfektionen auch nicht günstig beeinflusst¹.

Palivizumab zeigte bisher bei der Therapie der etablierten RSV-Infektion keine Wirkung^{11,19} und kann deshalb von unserer Arbeitsgruppe auch für diese Indikation nicht empfohlen werden.

Daten über die Effektivität von Palivizumab in der Verhinderung nosokomialer Infektionen mit RSV existieren nicht.

5. LITERATUR

1. The IMpact study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.
2. Glezen WA, Taber LL, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1996; 140:543-546.
3. Prober CG. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: still no answer. *Pediatrics* 1997; 99:472-475.
4. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:223-231.
5. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991; 88:527-532.
6. Simoes EAF, Sondheimer HM, Top FH, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998; 133:492-499.
7. Hammer J. Respiratory Syncytial Virus infection in childhood. *Schw Med Wschr* 1998; 128:1366-1374.
8. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89:405-421.
9. Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, Chanock RM. Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Res* 1985; 3:193-206.
10. Glezen WP, Paredes A, Allison H, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98:708-715.

11. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997; 99:454-461.
12. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176:1215-1224.
13. Szucs T. Was ist medizinische Oekonomie? *Medizinische Klinik* 1996; 91:49-53
14. O'Shea TM, Sevick MA, Givner LB. Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 587-593.
15. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-427.
16. Robbins JM, Tilford JM, Jacobs RF, Wheeler JG, Gillaspay SR, Schutze GE. A number-needed-to-treat analysis of the use of respiratory syncytial virus immune globulin to prevent hospitalization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 358-366.
17. Karlsson G, Johannesson M. The decision rules of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 113-120.
18. Moler FW. RSV immune globulin prophylaxis: Is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Pediatrics* 1999; 104:559-560.
19. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998; 178:1555-1561.

Verdankung

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe danken Herrn Prof. Th. Szucs für seine Beratung in medizinischer Ökonomie.

Tabelle: Kosten-Effektivitätsanalyse der prophylaktischen Gabe von Palivizumab

Population in der Schweiz	Kinder/Jahr	RSV-bedingte Hospitalisationsrate (%)	Reduktion Hospitalisationsrate (%)	Verhütete Hospitalisationen	Gesamtkosten Palivizumab (Fr.)	Kosten pro verhütete Hospitalisation (Fr.)
Alle Neugeborenen	80'000	3	80	1920	400'000'000	208'333
Alle FG 32 -35 SSW	1'000	9.8	80	78	5'000'000	63'776
FG 32-35 SSW mit BPD	50		39	2	250'000	100'160
Alle FG < 32 SSW	500	11	47	26	2'500'000	96'712
FG < 32 SSW mit BPD (O2-abhängig mit 28 Tagen)	160	12.8	39	8	800'000	100'160
FG < 32 SSW und BPD (O2-abhängig mit 36 0/7 SSW)	100	12.8	39	5	500'000	100'160

FG: Frühgeborene; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; SSW: Schwangerschaftswoche
 Berechnungsgrundlagen: Hospitalisationsrate Plazebogruppe und % Reduktion
 Hospitalisationen: gemäss IMPact-RSV Study¹, Kosten Palivizumab: Fr. 5'000 / Kind