

RESPIRATORISCHES SYNZYTIAL-VIRUS

Prophylaxe nicht zu früh einsetzen

Im Oktober steht für Frühgeborene die prophylaktische Gabe von Palivizumab an, um Infektionen mit respiratorischen Synzytial-Viren zu verhindern. Neue Daten stellen den Zeitpunkt und auch die bisher definierte Risikogruppe infrage.

Infektionen mit dem respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) der unteren Atemwege gehören zu den häufigsten in den ersten beiden Lebensjahren. Etwa jedes fünfte Kind erwirbt die Infektion im Krankenhaus (1). Da keine Impfung zur Verfügung steht, empfehlen die Leitlinien wie auch das Bundesministerium für Gesundheit Risikopatienten eine Prophylaxe mit Palivizumab – einem humanisierten Antikörper gegen RSV des Typs IgG1 – mit Beginn der Saison im Oktober (2, 3).

Aufgrund aktueller Daten aus dem Netzwerk für Respiratorische Viren hat die Kommission Antivirale Therapie der Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) die Risikogruppen überarbeitet und neue Empfehlungen formuliert:

- Die Palivizumab-Prophylaxe bei den gefährdeten Gruppen sollte in Deutschland zu einem etwas späteren Zeitpunkt beginnen, das heißt Ende Oktober bis Anfang November. Es sei denn, es liegen epidemiologische Daten vor, die für eine extrem früh beginnende Saison sprechen. Da standardmäßig fünf Applikationen im Abstand von einem Monat vorgesehen sind, findet bei diesem Vorgehen die letzte Applikation Ende Februar statt. Die Serum-Halbwertszeit von Palivizumab gewährleistet noch über Wochen nach der letzten Gabe einen Schutz (4).

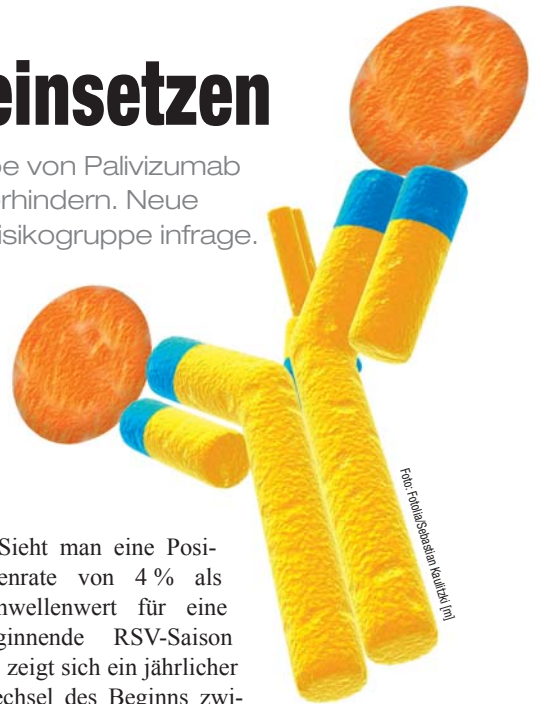
- Wenn epidemiologische Daten belegen, dass das RS-Virus noch im März aktiv ist, sollten Ärzte bei Hochrisiko-Kindern eine weitere Palivizumab-Dosis in Erwägung ziehen, um einen Schutz bis in den April zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn das Kind die emp-

fohlene Gesamtzahl von fünf Impfdosen zuvor erhalten hat.

- Bei RSV-Ausbrüchen auf Neugeborenen-Intensivstationen ist die Indikation für eine prophylaktische Gabe von Palivizumab an Neugeborene der Risikogruppe rasch zu prüfen und gegebenenfalls umzusetzen. Die Kommission spricht sich zudem in diesen Situationen für ein RSV-Screening der Station aus – bevorzugt auf molekularer Basis, um asymptomatische Infektionen zu entdecken.

Neue Netzwerkdaten

Mehr als 60 % der schweren RSV-Verläufe haben derzeit keine Indikation gemäß der Zulassung (5). Die Aussage, dass eine frühe Saison bereits im Oktober und eine späte meist erst im Januar beginnt, hat sich zumindest für die letzten Jahre als zu extrem erwiesen. Das zeigen Daten aus dem Zeitraum von 2011 bis 2016 des Netzwerks „Respiratorische Viren“, die in einer Stellungnahme der GfV und DVV veröffentlicht wurden (6, 7).



Palivizumab-Antikörper, der zwei RSV-Viren bindet (schematische Darstellung)

Sieht man eine Positivenrate von 4 % als Schwellenwert für eine beginnende RSV-Saison an, zeigt sich ein jährlicher Wechsel des Beginns zwischen den Monaten November und Dezember, nicht jedoch schon im Oktober oder erst im Januar. Auf Grundlage von 12 526 Dateneingaben von mehr als 20 Teilnehmern des Netzwerks lässt sich feststellen: Die Monate Juni bis Ende Oktober zeigen eine RSV-Positivenrate von 0–1,5 %, im November wurden einmal 3 % und einmal 4 % gemessen. Nach weiterem Anstieg im Dezember werden abwechselnd im Januar oder Februar Spitzenwerte von über 20 % erreicht, die im Mai dann wieder ungefähr auf das Niveau von November sinken.

INDIKATIONEN

Indikation für die Gabe von Palivizumab zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen zu Beginn der RSV-Saison

- Frühgeborene, die vor $\leq 28+6$ Schwangerschaftswochen (SSW) geboren wurden und jünger als 12 Monate sind. (mittleres Risiko)
- Frühgeborene der SSW 29 bis 34+6 im ersten Lebensjahr, die vor oder während der RSV-Saison aus der Neonatologie entlassen wurden oder selber bzw. ihre Geschwister in Gemeinschaftseinrichtungen untergebracht sind oder schwere neurologische Erkrankungen haben. (mittleres Risiko)
- Kinder jünger als 24 Monate mit schwerer respiratorischer Beeinträchtigung oder z. B.

neuromuskulärer Erkrankung, Trisomie 21, Zwerchfellhernie oder schwere Immundefizienz.

- Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung sowie schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie, die unter 2 Jahren alt sind.
- Bei Erwachsenen mit schwerer Immunsuppression und manifester RSV-Infektion sollte eine Ribavirin-Therapie in Betracht gezogen werden. Ein positiver additiver Effekt durch Palivizumab ist zurzeit nicht belegt.

Quelle: Leitlinie 2012/Empfehlungen Kommission Antivirale Therapie der GfV, DVV und PEG 2016

Einheitliche Empfehlungen für den Beginn der Palivizumab-Prophylaxe über Ländergrenzen hinweg sind nicht möglich. Die RSV-Saisonalität unterscheidet sich deutlich. Das Center for Disease Control and Prevention in den USA führte eine landesweite Beobachtungsstudie durch (8). Sie definieren die RSV-Saison für die meisten Bundesstaaten von November bis März. Daten aus Großbritannien dagegen belegen, dass dort die RSV-Saison bereits vor der Jahreswende ihren Peak erreicht und entsprechend vier bis sechs Wochen vor der Saison in Deutschland beginnt (9).

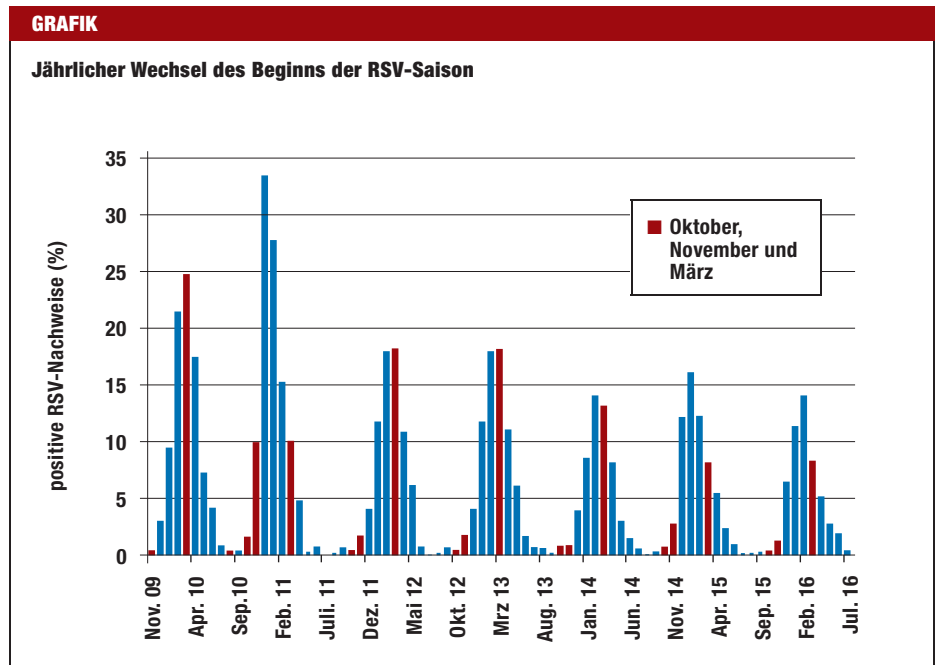
Risikogruppen unzureichend

Derzeit ist Palivizumab ausschließlich zugelassen zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr. Zusätzlich können Ärzte es im zweiten Lebensjahr verordnen für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) und/oder angeborenem, hämodynamisch relevantem Vitien. Dazu zählen unter anderem Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen, Trisomie 21, Zwerchfellhernien oder schwerer Immundefizienz, etwa nach einer Stammzelltransplantation (vollständige Ergänzung siehe Kasten 1). Letztere wird bereits in den deutschen Leitlinien aufgeführt, jedoch ohne konkrete Beispiele zu nennen (3). Außerdem finden sich Studien, die gezeigt haben, dass zwischen den ersten drei Injektionen die meisten Durchbruchserkrankungen stattfinden (12). Ursache dafür ist der Antikörper-Spiegel, der sich nur langsam aufbaut. Die GfV empfiehlt daher dringend, gerade in der

Palivizumab reduziert bei diesen Hochrisiko-Patienten die Krankenhausaufnahmen. Das Medikament beeinflusst allerdings den Krankheitsverlauf nur unwesentlich, wenn es trotz Prophylaxe zu einer RSV-Infektion gekommen ist (11, 2).

Schon im Jahr 2011 kam eine japanische Umfrage an 272 Krankenhäusern zu dem Schluss, dass die Indikation erweitert werden sollte (5). Denn 1 115 Patienten mit RSV-Infektionen, von denen 16 starben, gehörten nicht zur offiziellen Risikogruppe, für die der monoklonale Antikörper zugelassen ist.

Die Kommission benennt in Übereinstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) daher erstmals zusätzli-



che Grunderkrankungen, die das Risiko für einen schweren RSV-Verlauf erhöhen, unabhängig von Folgen der Frühgeburtlichkeit oder hämodynamisch relevanter Vitien. Dazu zählen unter anderem Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen, Trisomie 21, Zwerchfellhernien oder schwerer Immundefizienz, etwa nach einer Stammzelltransplantation (vollständige Ergänzung siehe Kasten 1). Letztere wird bereits in den deutschen Leitlinien aufgeführt, jedoch ohne konkrete Beispiele zu nennen (3).

Außerdem finden sich Studien, die gezeigt haben, dass zwischen den ersten drei Injektionen die meisten Durchbruchserkrankungen stattfinden (12). Ursache dafür ist der Antikörper-Spiegel, der sich nur langsam aufbaut. Die GfV empfiehlt daher dringend, gerade in der

Saisonale RSV-Aktivität: positive Befunde von November 2009 bis Juli 2016 in Prozent aller untersuchten Patienten (n= 12 526).

Anfangsphase der passiven Immunisierung die maximal vierwöchigen Abstände der Applikationen nicht zu versäumen. Wegen der biologischen Halbwertszeit der Antikörper von 20 Tagen sei ansonsten die Schutzwirkung gefährdet (13).

Fallberichte zu Ausbrüchen

Obwohl das RSV immer wieder als potenzieller Auslöser von nosokomialen Infektionen auf Neugeborenenstationen genannt wird, liegen dazu aus Deutschland kaum verlässliche Daten vor. Leitlinien zu der Frage, ob bei diesen Ausbrüchen auf Neugeborenenstationen die prophylaktische Gabe von Palivizumab zu empfehlen ist, existieren nicht. Man findet in der Literatur circa ein dutzend Publikationen mit Fallberichten von Ausbrüchen auf solchen Stationen, bei denen Ärzte die Prophylaxe eingesetzt haben. Dies schließt verschiedene europäische Länder ein, unter anderem Großbritannien (14), Portugal (15), Österreich (16) und Irland (17). Die größten Fallzahlen sind dabei in einer türkischen Publikation (18) zu finden.

Prof. Dr. med. Ortwin Adams
Institut für Virologie der Universität Düsseldorf

RSV/PALIVIZUMAB

RSV-Atemwegserkrankungen betreffen weltweit 48,5 von 1 000 Kindern im ersten Lebensjahr. Bei 5,6 handelt es sich um schwere Fälle. Je nach Risikogruppe können bis zu 5,2 % der RSV-Infektionen tödlich verlaufen. Der humanisierte monoklonale Antikörper Palivizumab der IgG1-Subklasse dient der Prophylaxe von Risikogruppen im Kindesalter. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber beiden RSV-Untertypen A und B.

@ Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3716
oder über QR-Code.



LITERATURVERZEICHNIS DÄ 37/2016, ZU:

RESPIRATORISCHES SYNZYTIAL-VIRUS

Prophylaxe nicht zu früh einsetzen

Im Oktober steht für Frühgeborene die prophylaktische Gabe von Palivizumab an, um Infektionen mit respiratorischen Synzytial-Viren zu verhindern. Neue Daten stellen den Zeitpunkt und auch die bisher definierte Risikogruppe in Frage.

LITERATUR:

1. Forster J, Rump D: Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland 2000. *Kinderärztliche Praxis* 2000; 71: Abstracts 8. Jahrestagung DGPI: 8 (V40).
2. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab *Bundesanzeiger*, 2008. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.
3. Johannes Forster (DGPI) AHD, Egbert Herting (GNPI), Johannes Liese (DGPI), Markus A. Rose, Stefan Zielen (GPP). Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern, 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/048-012.html>.
4. Makari D, Checchia PA, DeVincenzo J: Rationale for full-season dosing for passive antibody prophylaxis of respiratory syncytial virus. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 607–14.
5. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, et al.: Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17: 254–63.
6. RespVir. Netzwerk für Respiratorische Viren. <http://rvdev.medical-dpc.com/>.
7. Adams O. Stellungnahme GfV 2016 <http://www.g-f-v.org/stellungnahmen>
8. Center for Disease Control and Prevention: The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS). <http://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/>.
9. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement on immunisation for Respiratory Syncytial Virus. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/>.
10. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.: Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143: 532–40.
11. Fachinformation Synagis (Abbvie Ltd), 2014. <http://www.fachinfo.de>.
12. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al.: Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 484–9.
13. Makari D, Checchia PA, DeVincenzo J: Rationale for full-season dosing for passive antibody prophylaxis of respiratory syncytial virus. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 607–14.
14. Cox RA, Rao P, Brandon-Cox C: The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. *J Hosp Infect* 2001; 48: 186–92.
15. Abadeso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC: Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004; 58: 38–41.
16. Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K: Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2008; 70: 246–52.
17. O’Connell K, Boo TW, Keady D, et al.: Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 2011; 77: 338–42.
18. Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, et al.: Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 75: 292–4.