



Gesellschaft für Neonatologie und
pädiatrische Intensivmedizin



Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPk)

vom 11.10.2016

zur

Empfehlung der Kommission Antivirale Therapie der Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG):

Publiziert im Deutschen Ärzteblatt am 16.09.2016:

Ortwin Adams, Deutsches Ärzteblatt 37/2016 (113), A 1600-1

„Respiratorisches Syncytial-Virus – Prophylaxe nicht zu früh einsetzen“

Schwere Erkrankungen durch RS-Viren sind ein erhebliches bevölkerungsmedizinisches Problem und betreffen vor allem das frühe Kindesalter. Zur Prävention mittels Palivizumab existiert daher eine im Konsens erstellte AWMF-S2k-Leitlinie, die 2012 aktualisiert wurde und für die die pädiatrischen Fachgesellschaften DGPI, GNPI, GPP und DGPk verantwortlich zeichnen.

Die von der DGPI, GNPI, GPP und DGPk mandatierten Autoren der AWMF- Leitlinie möchten im Folgenden zu der in der Rubrik Medizinreport des Deutschen Ärzteblattes (DÄB **37/2016 (113), A 1600-1**) erschienenen Empfehlung der Kommission Antivirale Therapie der Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen Stellung beziehen, da aus ihrer Sicht möglicherweise Missverständnisse entstehen und irreführende Schlussfolgerungen gezogen werden könnten.

Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass diese Empfehlungen, anders als im Artikel dargestellt, nicht in Übereinstimmung mit der DGPI und ohne Einbeziehung einer der weiteren Fachgesellschaften, die für die AWMF-Leitlinie zur "Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial-Virus (RSV) bei Risikokindern" (1) verantwortlich sind, erstellt wurde.

DGPI, GNPI, GPP und DGPk begrüßen ausdrücklich den Einsatz der virologisch-epidemiologischen Daten des RespVir-Netzwerkes (2; rvdev.medical-dpc.com) zur besseren Bestimmung des jährlichen Beginns der RSV-Prophylaxe mittels Palivizumab bei Risikokindern (1,2). Die berichteten Ergebnisse

beruhen auf einer Sammlung von Daten aus 20 (jetzt bis zu 66) virologischen Labors in Deutschland, Österreich, der Schweiz und den Niederlanden (2) und erscheinen mithin insgesamt repräsentativ. Gleichwohl sind regionale Schwankungen zu berücksichtigen, insbesondere was den Beginn der RSV-Saison betrifft. Da die Daten aus dem RespNet zeigen, dass nur ein kleiner Teil der RSV-Infektionen im Oktober und November auftreten, sollte die RSV-Prophylaxe, wie von den Autoren empfohlen, in der Regel nicht vor Anfang und bis Mitte November beginnen, damit bei 5 monatlichen Gaben auch noch für die epidemiologisch relevanten Monate März bis April ein ausreichender Schutz gewährleistet ist. Aus diesem Grund halten die unterzeichnenden Fachgesellschaften eine von der Kommission zusätzlich geforderte 6. Dosis Palivizumab bei anhaltender RSV-Aktivität im März für nicht erforderlich: nach wie vor fehlen Daten, die die Effektivität und den Nutzen weiterer Dosen ausreichend belegen würden.

Die hohen Kosten des monoklonalen Antikörpers Palivizumab und der hohe Aufwand von 5 intramuskulären Injektionen für sehr kleine Kinder erfordern eine ausgewogene, differenzierte und risikofaktorbasierte Indikationsstellung, wie sie in der derzeit geltenden AWMF-Leitlinie (1) ausführlich begründet und angegeben ist.

Der Artikel von Adams et al. beklagt einerseits eine undifferenzierte Indikationsstellung, andererseits wird die differenzierte Einteilung der Kinder in solche mit hohem Risiko und Kinder mit mittlerem Risiko aus den Leitlinien im Kasten „Indikationen“ auf eine Indikation simplifiziert. Ein Blick in die AWMF-Leitlinie hilft, die Kinder dezidiert nach dem Ausmaß ihres Risikos einzuteilen. Anschließend kann entschieden werden, ob das jeweilige Kind die Prophylaxe erhalten soll (klare Empfehlung) oder erhalten kann (individuelle Entscheidung des behandelnden Kinderarztes). Im Beitrag von Adams et al. fehlen im dem Kasten „Indikationen“ vor allem die Kinder, welche mit einem besonders hohen Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung behaftet sind. Das Fehlen dieser Risikogruppe ist problematisch und diese Unterlassung ist gravierend, da es sich ja gemäß der AWMF-Leitlinie bei dieser Gruppe gerade hier um diejenigen Kinder handelt, die unbedingt die "Prophylaxe erhalten sollen":

- Kinder
 - im Alter von \leq 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung [Bedarf der O₂-Supplementation und/oder CPAP/Beatmung im Alter von 36 Wochen post menstruationem] bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden.
 - im Alter von \leq 12 Lebensmonaten mit zum Beginn der RSV-Saison hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie)

Aufgeführt in dem Kasten „Indikationen“ werden lediglich die Kinder mit mittlerem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, die gemäß der AWMF-Leitlinie eine "Prophylaxe erhalten können" und solche, bei denen aus individuellen Gründen die Prophylaxe erwogen werden kann.

Folgende denkbare und immer wieder diskutierte Indikationserweiterungen für die RSV-Prophylaxe mittels Palivizumab sind im Ärzteblatt-Artikel von Adam et al. nur sehr kurz, in der zugrundeliegenden Stellungnahme (3) aber ausführlicher dargestellt und bedürfen eines Kommentars:

1. Die „Erweiterung der Indikation über die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien hinaus“: Hierfür wird eine japanische zweischrittige retrospektive Erhebung angeführt (4), die ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko für verschiedene Grunderkrankungen postuliert, allerdings ohne verfügbare Angaben eines Nenners. Dass Kinder mit bestimmten Grunderkrankungen (z.B. neuromuskuläre Erkrankung, Trisomie 21, Zwerchfellhernie) an schwer verlaufenden RSV-Infektionen erkranken oder eine Verschlechterung v. a. einer (pulmonalen) Grunderkrankung erleben können, ist in der gegenwärtigen AWMF-LL bereits berücksichtigt. Hier werden v.a. Säuglinge ≤ 12 Monaten, bei denen eine schwere Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität (z.B. anhaltender O_2 -Bedarf bei chronischer Lungenerkrankung) besteht, zum Beginn der RSV-Saison als mögliche Indikationsgruppe definiert. Die entsprechende Kann-Indikation wurde ausdrücklich dem behandelnden Arzt überlassen, da dieser die Schwere der Grundkrankheit am besten einschätzen kann. Eine Empfehlung für eine darüber hinaus weitergehende Prophylaxe kann angesichts der begrenzten Datenlage und fehlenden Wirksamkeitsdaten nach Auffassung der unterzeichnenden Fachgesellschaften derzeit nicht gegeben werden.

2. Die unterzeichnenden Fachgesellschaften können auch der von der Kommission vorgeschlagenen Verwendung von Palivizumab zur Bekämpfung nosokomialer Hospital-Epidemien auf Frühgeborenenstationen ausdrücklich nicht zustimmen. Für diese Indikation werden von Adam et al. einzelne Fallberichte zitiert (6-10), jedoch keine kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit einer solchen aufwendigen und teuren Maßnahme belegen würde. In den berichteten Ausbrüchen wurden zwar entsprechende hygienische Maßnahmen, wie z.B. Kohortierung und getrennte Pflege, ergriffen, es bleibt allerdings unklar, inwieweit die Gabe von Palivizumab darüber hinaus die nosokomiale Ausbreitung der RSV-Infektionen auf weitere Patienten verhindern konnte. Daher fehlt die wissenschaftliche Grundlage für eine allgemeine Empfehlung zur Indikation für eine Umgebungsprophylaxe mit Palivizumab im Rahmen nosokomialer Ausbrüche. Es sollte in diesem Zusammenhang betont werden, dass immer zuerst die erwiesenermaßen wirksamen Hygiene-Maßnahmen (betreffend Personal und Besucher sowie Patienten-Kohortierung) einzuhalten und durchzuführen sind und wir keine allgemeine Empfehlung zur Indikation für den bisher nicht belegten Einsatz einer Umgebungsprophylaxe aussprechen können, für die wir im Rahmen nosokomialer Ausbrüche keine wissenschaftliche Grundlage sehen.

RSV-Erkrankungen sind einer der häufigsten Gründe für Hospitalisationen im Säuglings- und Kleinkindalter und können mit erheblichen Komplikationen einhergehen. Daher begrüßen wir die Initiative der Kommission und nehmen gerne die Gelegenheit wahr, auf die Aktualität der jetzigen AWMF-Leitlinie hinzuweisen und alle interessierten Fachgesellschaften zur Mitarbeit an der nächsten Fassung aufzufordern.

Die unterzeichnenden Personen sind Beauftragte ihrer Fachgesellschaften für die 2012 erstellte S2k-AWMF-Leitlinie Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern (1).

11. Oktober 2016

Prof. Dr. J. Forster, Freiburg; Prof. Dr. J. Liese, Würzburg (DGPI)

Prof. Dr. E. Herting, Lübeck (GNPI)

Prof. Dr. M. Rose, Leipzig (GPP)

Prof. Dr. A. Hager, München (DGPK)

Referenzen

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe_von_schweren_RSV-Erkrankungen_bei_Ri-sikokindern_07-2012-12-2016.pdf (27.09.2016)
2. <http://rvdev.medical-dpc.com/inhalte/respiratorische-viren-netzwerk.html> (27.9.2016)
3. http://www.g-f-v.org/stellungnahmen_detail (27.09.2016)
4. Mori M, Kawashima H, Nakamura H, Nakagawa M, Kusuda S, Saji T et al. Surveillance Committee for Severe RSVI. 2011. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 17:254-263.
5. Liao RS, Tomalty LL, Majury A, Zoutman DE. Comparison of viral isolation and multiplex real-time reverse transcription-PCR for confirmation of respiratory syncytial virus and influenza virus detection by antigen immunoassays. *J Clin Microbiol.* 2009 Mar; 47(3):527-32.
6. Cox RA, Rao P, Brandon-Cox C. 2001. The use of palivizumab monoclonal antibody to control an outbreak of respiratory syncytial virus infection in a special care baby unit. *The Journal of hospital infection* 48:186-192.
7. Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. 2004. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *The Journal of hospital infection* 58:38-41.
8. Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. 2008. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *The Journal of hospital infection* 70:246-252.
9. Dizdar EA, Aydemir C, Erdevi O, Sari FN, Oguz S, Uras N, Dilmen U. 2010. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *The Journal of hospital infection* 75:292-294
10. O'Connell K, Boo TW, Keady D, Niriain U, O'Donovan D, Commane M, Faherty C, Cormican M. 2011. 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. *The Journal of hospital infection* 77:338-342.