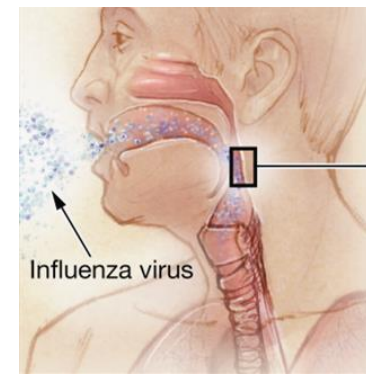
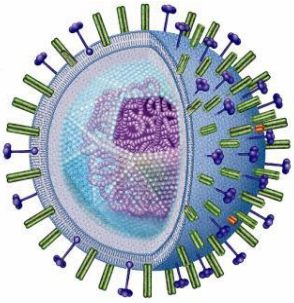
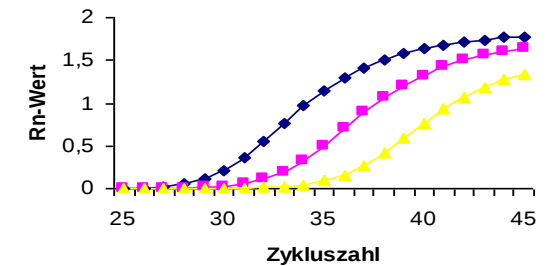
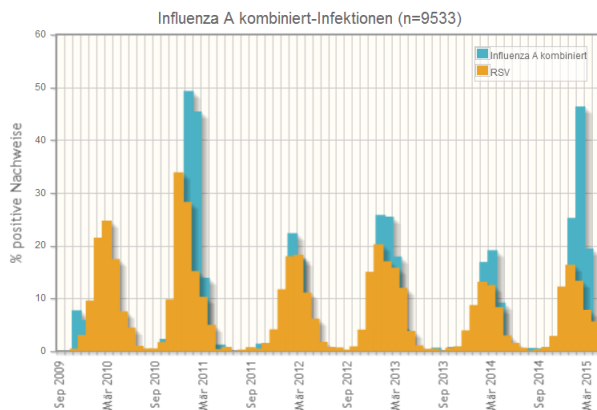




Palivizumab

Infektiologie Update 2018
26. Jahrestagung der PEG
5. Oktober 2018

*O. Adams, Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf,
Geb. 22.21, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf*

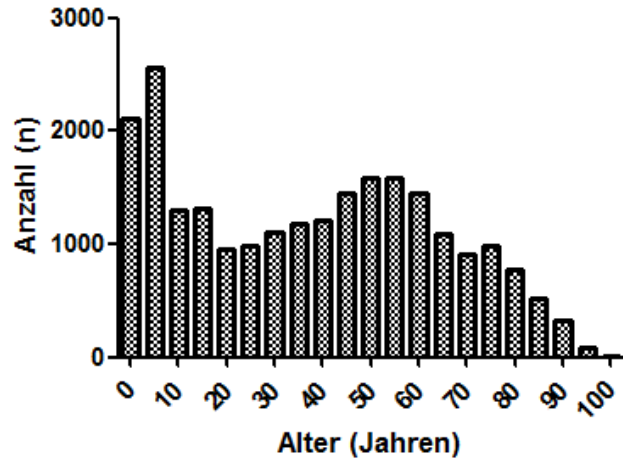


- **RSV und Palivizumab: Richt- und Leitlinien**
- **RSV Saisonalität: Deutschland, Europa, USA**
- **Saisonale Anpassung der Palivizumab – Gabe**
- **Zusammenfassung**

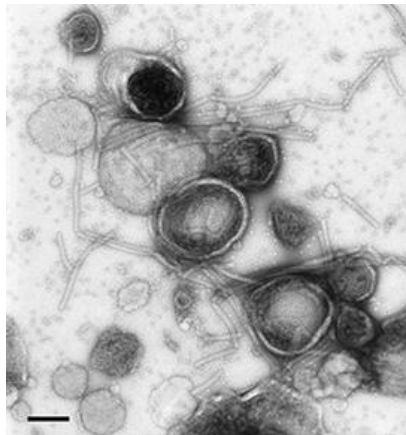
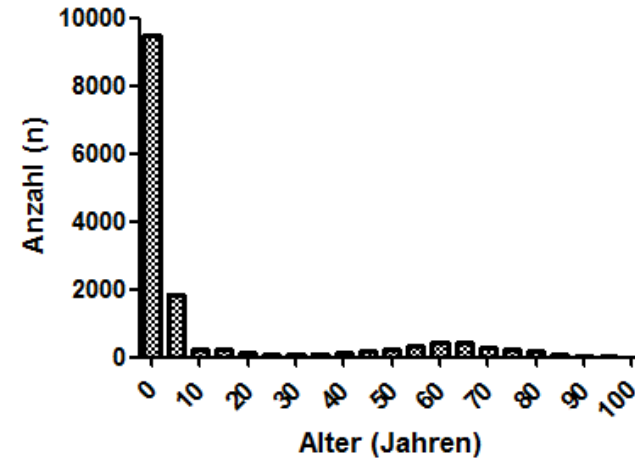
Multiplexuntersuchungen (2009 – 2017): Altersverteilung

(n= 39.634)

Altersverteilung Influenza A



Altersverteilung RSV



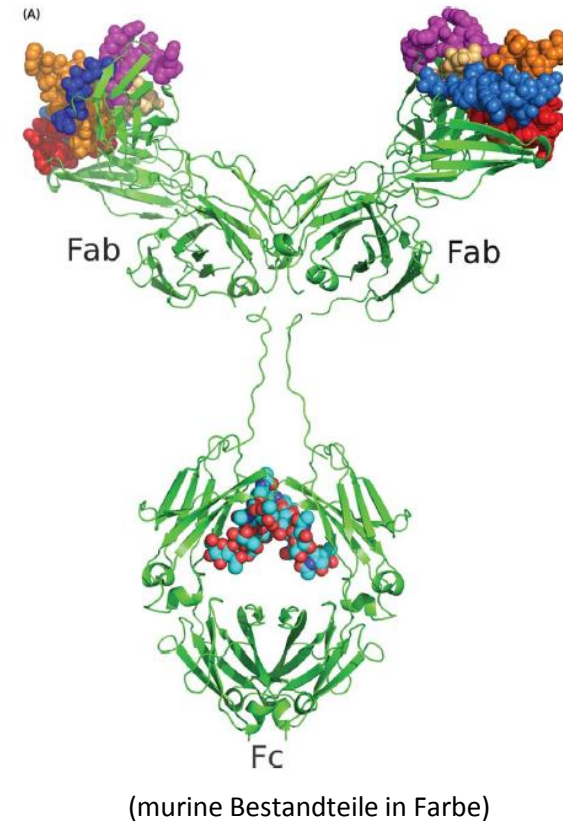
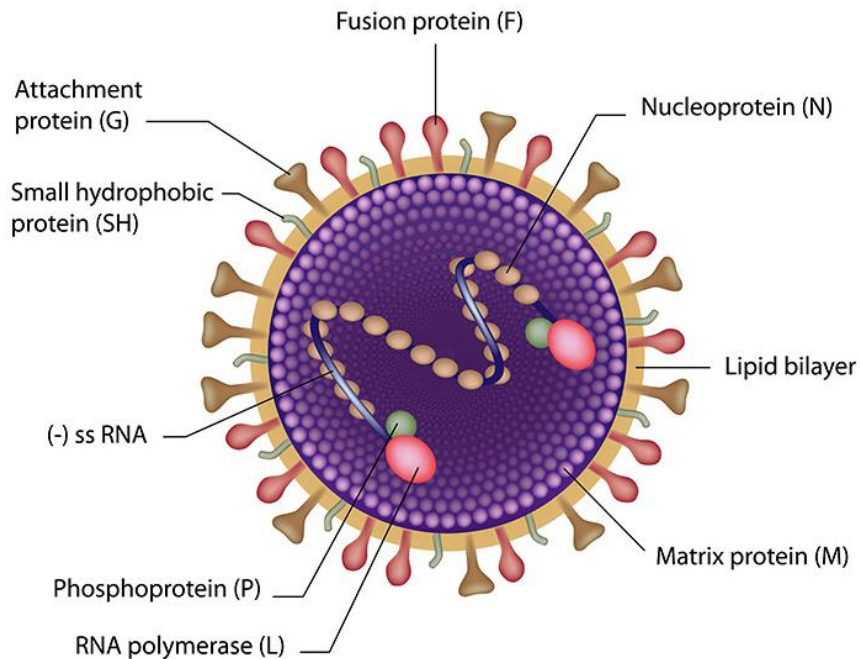
Quelle: Hans R. Gelderblom (2002)/RK

Tödliche Verläufe von RSV-Infektionen:

- | | |
|--|-------|
| • Kinder ohne bekanntes Risiko | 0.2 % |
| • Frühgeborene | 1.2% |
| • Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie | 4.1% |
| • Kinder mit angeborenem Herzfehler | 5.2% |

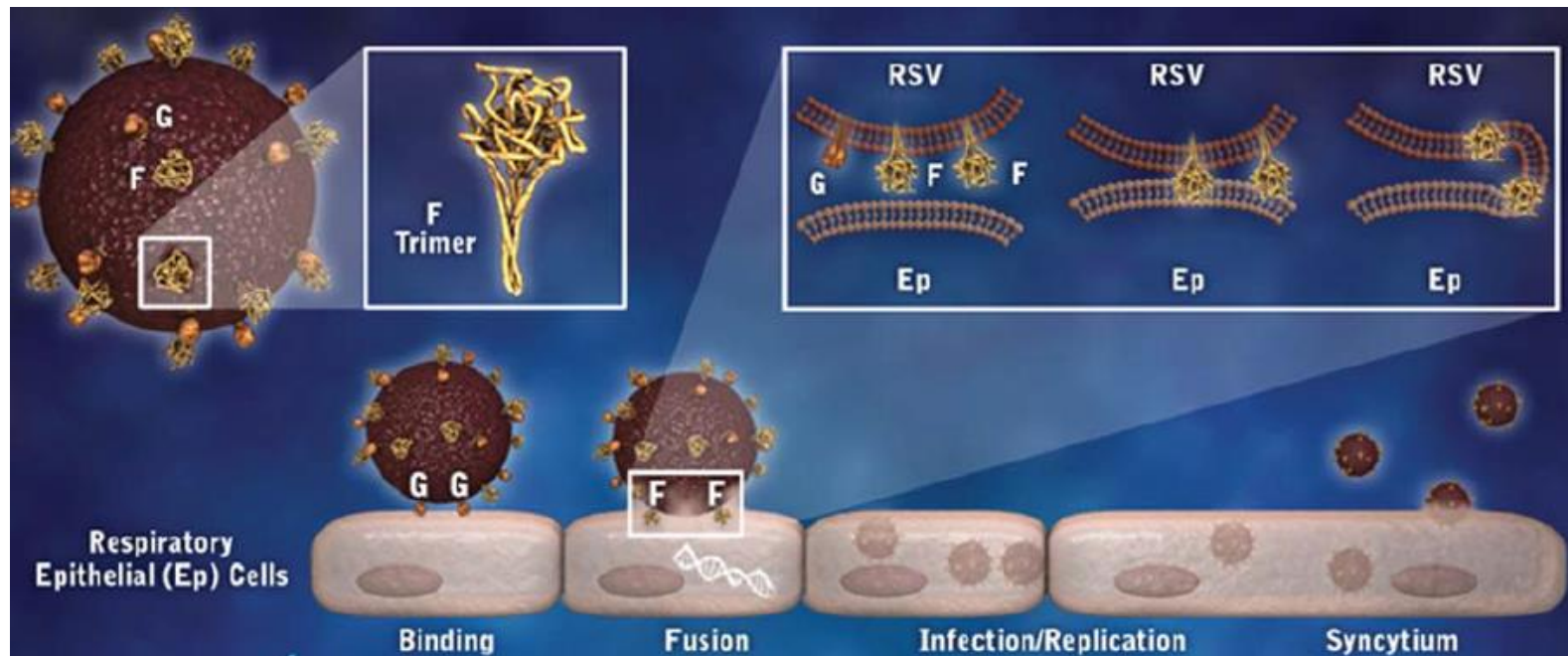
Quelle: RKI Ratgeber RSV

Palivizumab (Synagis®): humanisierter MAb gegen das RSV-F-Protein



→ in der Regel werden 5 Dosen im 4-Wochen Abstand über eine RSV-Saison gegeben

Palivizumab (Synagis®): humanisierter MAb gegen das RSV-F-Protein



Impact – RSV study group zum Palivizumab

(Zulassungstudie 1998)

- multinationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (RCT)
- n = 1.502
- Durchführung vorwiegend in USA, Kanada und England

wesentliche Ergebnisse:

- Bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW sank die Rate der stationären Einweisungen wegen RSV-Infektion von **10.6%** auf **4.8%** (55% Reduktion, $p < 0.001$).
- in der am meisten gefährdeten Patientengruppe der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie sank die Rate **geringer** (**12.8** auf **7.9%**; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen (< 35 SSW) ohne bronchopulmonale Dysplasie (**8.1** auf **1.8%**; 78% Reduktion).

2003: Studie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

Feltes TF 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.

Arzneimittel-Richtlinien und Leitlinien zum Palivizumab (Synagis®)

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1782 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Palivizumab

Vom 19. Juni 2008

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg KG	Kosten pro Gabe	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
bis 3,3 kg	50 mg	731,87 €	3.659,35 €
bis 6,6 kg	100 mg	1.250,92 €	6.254,60 €
bis 10 kg	150 mg	1.982,79 €	9.913,95 €
bis 13,3 kg	200 mg	2.501,84 €	12.509,20 €

Stand: 15.09.2008

Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)

Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V.

AWMF-LL 048-012

Neufassung der S2k-Leitlinie zum Palivizumab (2018?) **(noch nicht finalisiert!)**

AWMF-LL 048-012

S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2017/2018

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

Koordinatoren: J. Liese¹, J. Forster²

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

Risikogruppen für schwere Erkrankungen durch RSV

- Frühgeborene mit und ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD)
- Patienten mit pulmonalen Grunderkrankungen
- Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen: hämodynamisch relevante Herzerkrankungen
- Patienten mit Immunsuppression
- Patienten mit neurologischen und syndromalen Grunderkrankungen

Definition und Kategorisierung von Frühgeborenen:

- alle Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW)
- sehr kleine Frühgeborene (VLBW = *Very Low Birth Weight*): <1500 g, meist <32 SSW
- extrem kleine Frühgeborene (ELBW = *Extremely Low Birth Weight*): < 1000 g

Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern, Aktualisierung 2017/2018 (noch nicht finalisiert!)

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

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

Frühgeborene mit einem Gestationsalter von **29+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen** im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison mit ... zusätzlichen Risikofaktoren....
haben ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden
Die Datenlage reicht aber nicht aus, um für diese Gruppe eine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe mit Palivizumab auszusprechen.....

Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern, Aktualisierung 2017/2018 (noch nicht finalisiert!)

Kinder mit **hämodynamisch relevanter Herzerkrankung** (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie im Alter von 6 bis 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und **können** eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten .

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

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

Für welche Situationen wird Palivizumab nicht empfohlen?

Kinder **ohne erhöhtes Risiko einer schweren RSV-Erkrankung** sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison **zwei Jahre und älter** sind sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

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

Eine Palivizumab-Prophylaxe kann **nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion** beendet werden.

- RSV und Palivizumab: Richt- und Leitlinien
- **RSV Saisonalität: Deutschland, Europa, USA**
- **Saisonale Anpassung der Palivizumab – Gabe**
- **Zusammenfassung**

RespVir-Netzwerk:

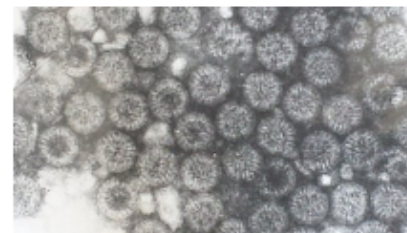
- 2009 (Stichwort "Schweinegrippe") etabliert von Mitgliedern der Sektion "Klinische Virologie" der Gesellschaft für Virology (GfV).
- Ziel: Datensammlung von Nachweisen respiratorischer Viren an verschiedenen Standorten in Deutschland, Österreich und der Schweiz.
- mittlerweile sind mehr als 500.000 Tests von über 70.000 Patienten erfasst.
- Hauptfokus: Messung der Häufigkeit von respiratorischen Erregern bei hospitalisierten Patienten.
- Ergänzung von existierenden Überwachungssystemen, in deren Fokus überwiegend Patienten im ambulanten Bereich sind.

→ Wissen wir, was zur Zeit "rumgeht"?



RespVir

Netzwerk für respiratorische Viren
und Bakterien



RespVir-Netzwerk

Viren

[Startseite](#)

Influenza A (Saison)
-Aktivität

Neue Influenza
A-Aktivität

Influenza A
kombiniert-Aktivität

Influenza B-Aktivität

Parainfluenza
1-Aktivität

Parainfluenza
2-Aktivität

Parainfluenza
3-Aktivität

Parainfluenza
4-Aktivität

Parainfluenza (alle
Typen)-Aktivität

RSV-Aktivität

HMPV-Aktivität

Rhinoviren-Aktivität

Enteroviren-Aktivität
Rhinoviren/Enteroviren
kombiniert-Aktivität

Adenoviren-Aktivität

HCoV OC43-
Aktivität

HCoV 229E-Aktivität

HCoV NL63-Aktivität

HCoV HkuV-Aktivität

Bocavirus-Aktivität

Coronaviren (alle
Typen)-Aktivität

Respiratorisches Viren – Netzwerk

Hier erscheint als Grafik eine kumulative Darstellung der Viren in den letzten 14 Tagen. Dies umfasst alle eingegebenen Erreger von allen Zentren.

Aktivität viraler respiratorischer Viren

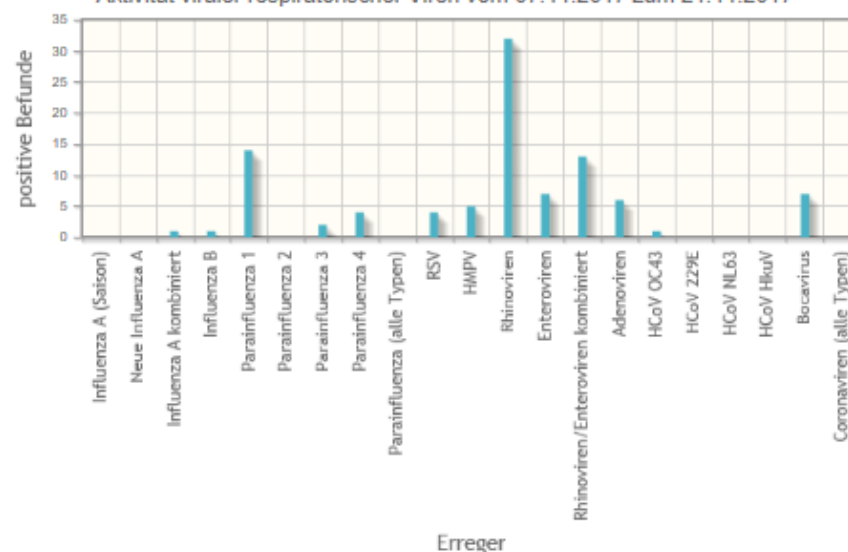
Inhaltlich zuständig für die Dokumentation der Viren sind Dr. rer. nat. Rolf Kaiser und Prof. Dr. med. Ortwin Adams ([Informationen zur Organisation des Netzwerks](#)).

Zeitraum: bis

☐ nur nachgewiesene Erreger

☐ NL-Daten mit anzeigen

Aktivität viraler respiratorischer Viren vom 07.11.2017 zum 21.11.2017



Verhältnis der Befunde für alle Erreger vom 07.11.2017 zum 21.11.2017

Mit freundlicher
Unterstützung von:

Gold Sponsoren



Silber Sponsoren

Luminex

abbvie



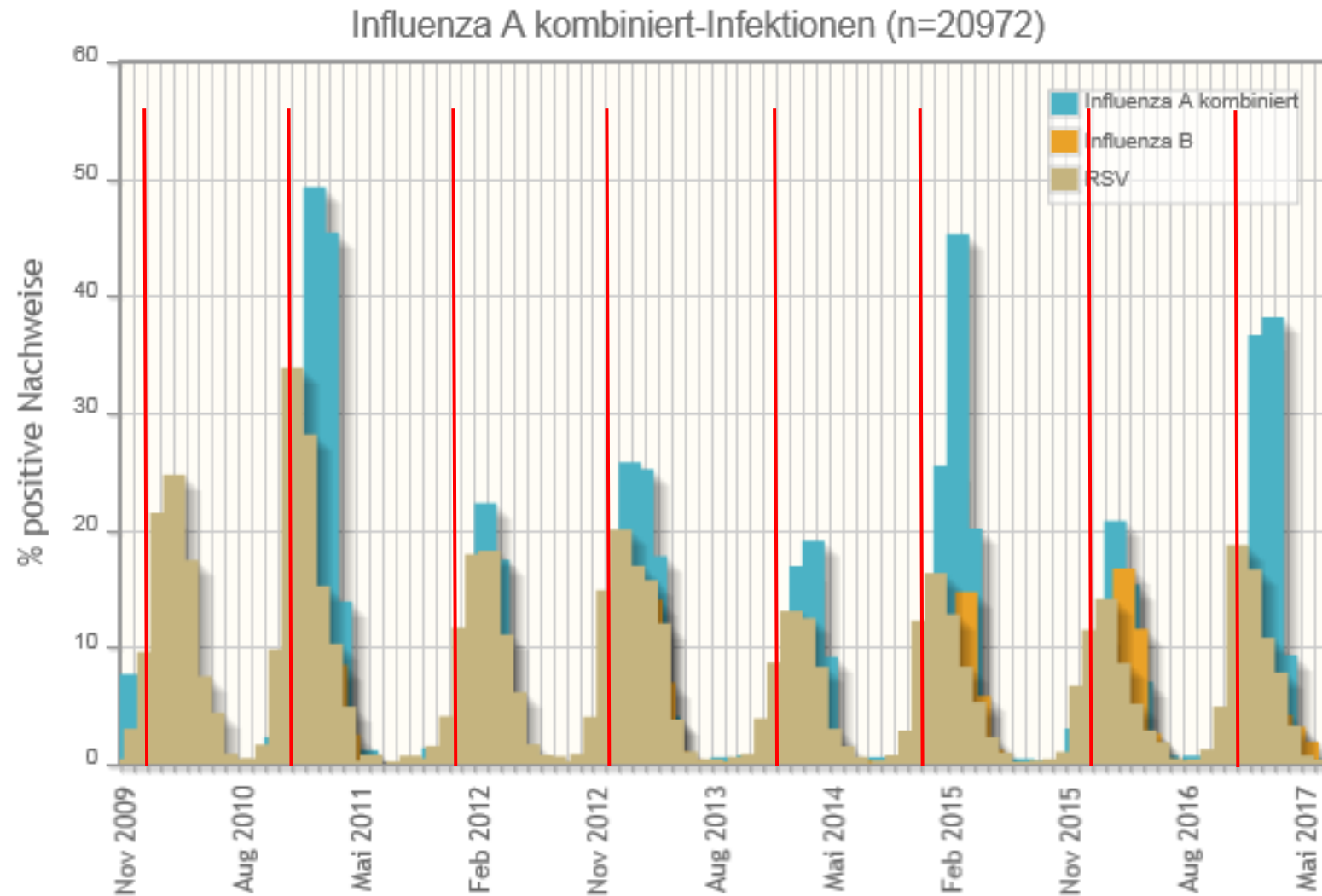
Seegene



Bronze Sponsoren

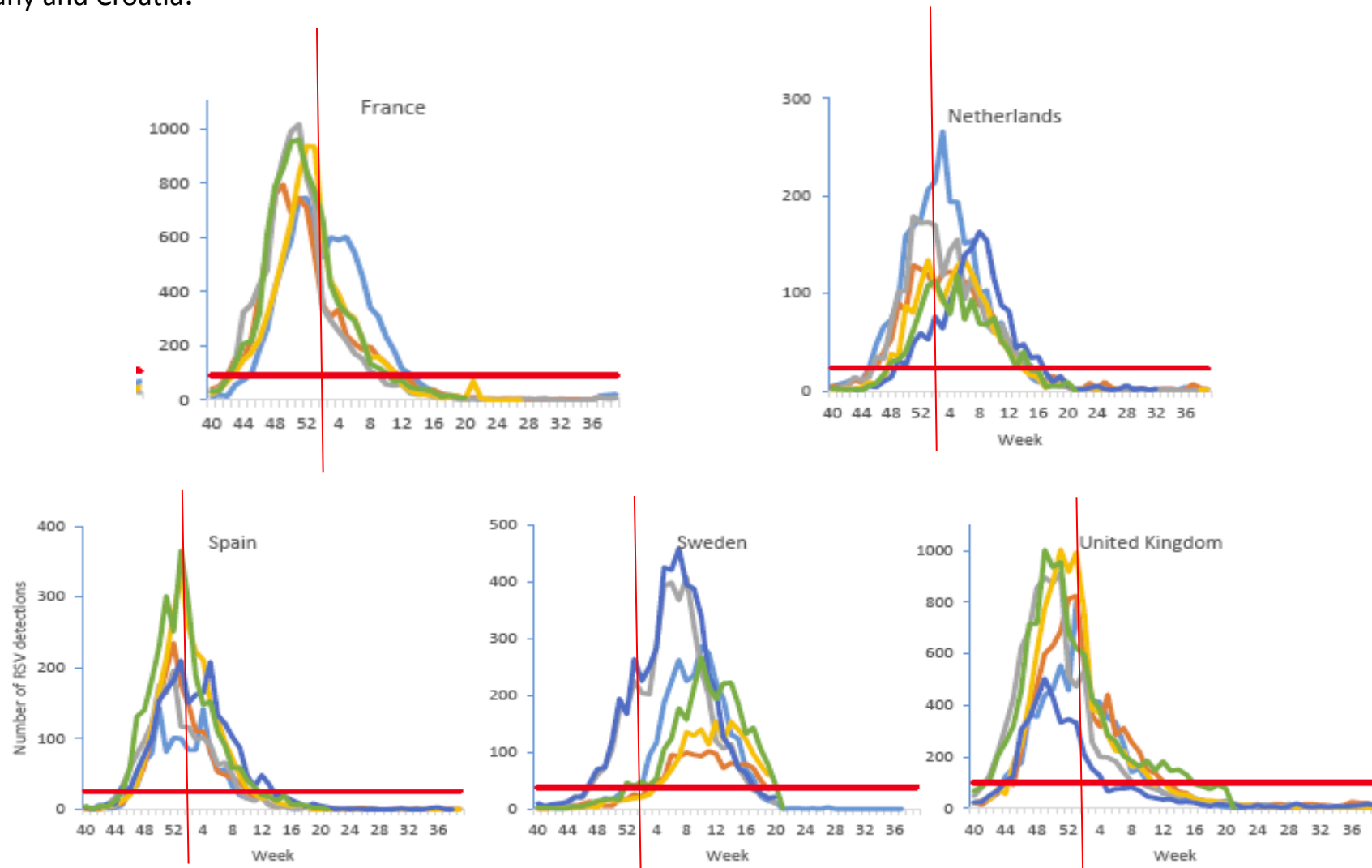
Influenza A, B und RSV : Aktivität Nov 2009-Juni 2017

(RespVir Netzwerk: Deutschland, Österreich, Schweiz)



Seasonality and geographic spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010-2016

.... In the Nordic countries, a major outbreak alternates with a **minor one every second year**, a phenomenon reported also in Germany and Croatia.



RSV-Surveillance in den USA

The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS)

NREVSS Home

Respiratory Syncytial Virus
Surveillance

Rotavirus Surveillance

Human Metapneumovirus
Surveillance

Respiratory Adenovirus
Surveillance

Human Parainfluenza Virus
Surveillance

Participating Labs

► Map of Labs

List of Labs

[NREVSS Home](#) > [Participating Labs](#)



Map of Participating Labs

Last updated March 4, 2010



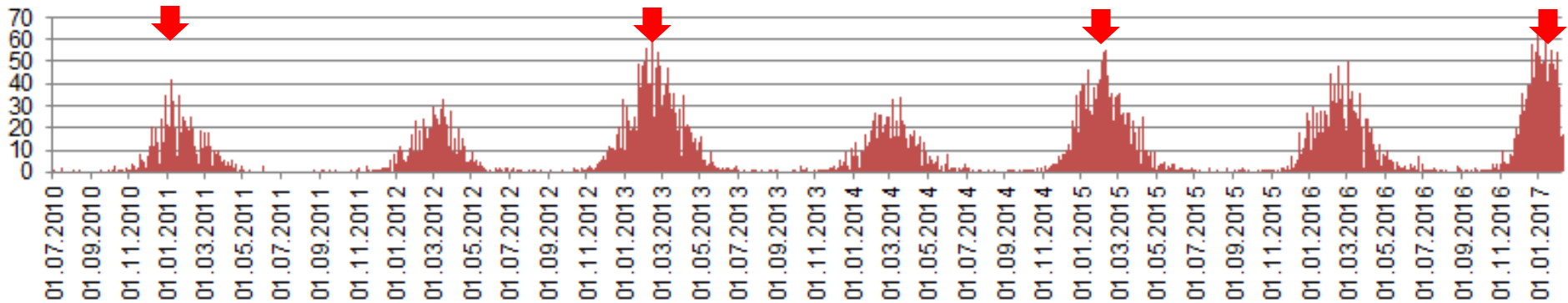
RSV-Surveillance in den USA



RSV: Aktivität Jul 2010 – Apr 2017

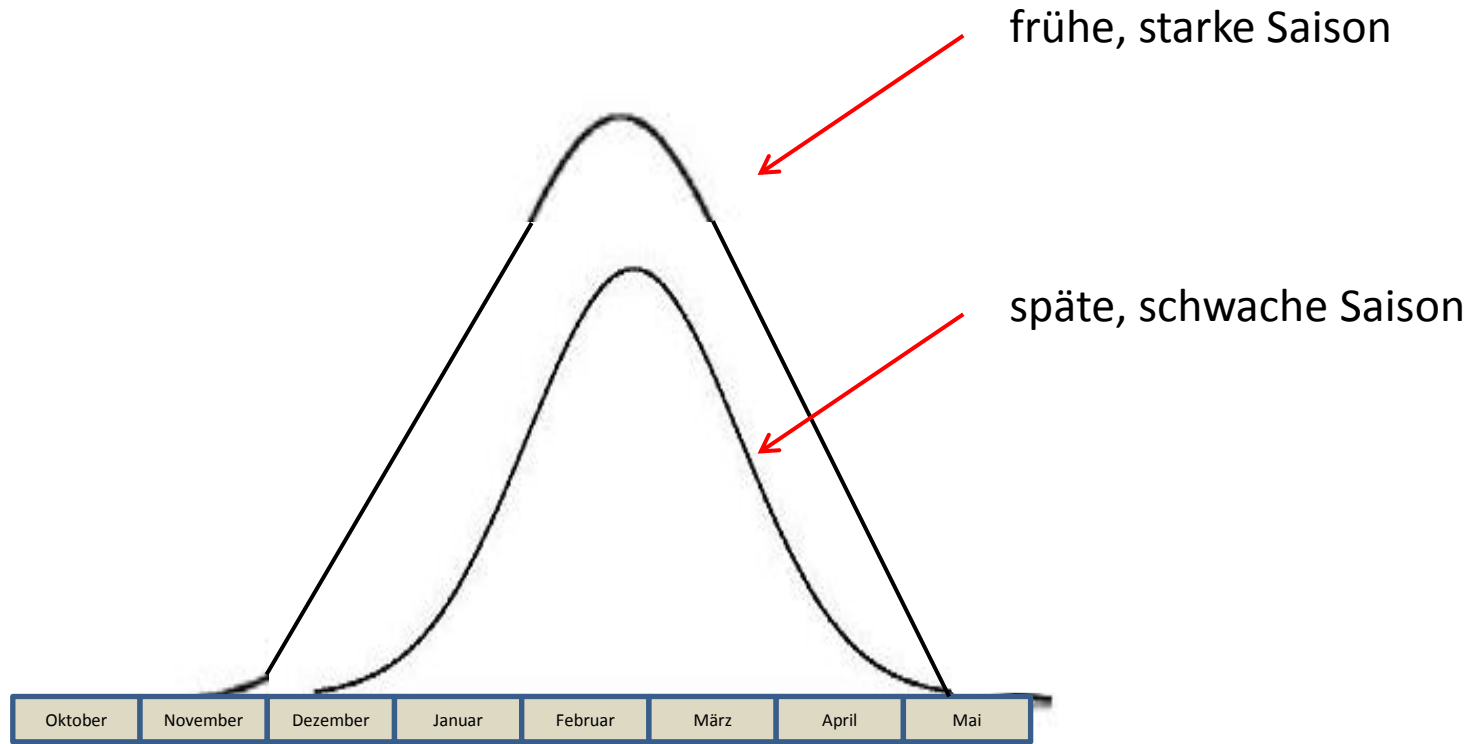
(RespVir Netzwerk: Deutschland, Österreich, Schweiz)

RSV-Nachweise (n=14306)



Saison	Anzahl (n)	Anfang	Scheitelpunkt	Ende
2010-2011	1367	Anfang Nov	Anfang/Mitte Januar	Ende April
2011-2012	1267	Anfang Dez	Anfang März	Anfang Mai
2012-2013	3013	Anfang Nov	Ende Februar	Mitte Mai
2013-2014	1484	Ende Nov	Anfang März	Mitte Mai
2014-2015	2698	Anfang Nov	Mitte/Ende Februar	Mitte Mai
2015-2016	2136	Mitte Nov	Ende Februar/Anfang März	Mitte Mai
2016-Feb2017	2351	Anfang Nov	Anfang/Mitte Januar	Mai

RSV-Epidemiologie: Charakteristika



- die in geraden Jahren beginnenden Saisons sind die frühen/starken
- in keinem Jahr war eine signifikant erhöhte Aktivität im Oktober messbar
- in keinem Jahr war eine beginnende Aktivität erst im Januar zu verzeichnen
- früh beginnende Saisons sind nicht eher zu Ende als spät beginnende

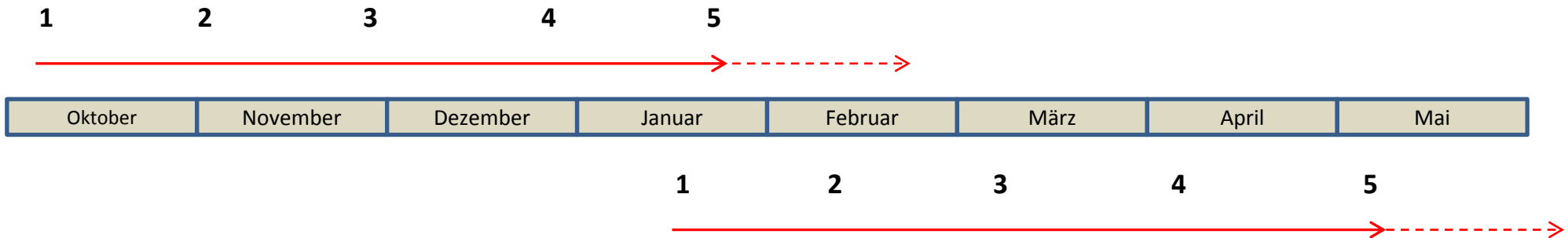
- RSV und Palivizumab: Richt- und Leitlinien
- RSV Saisonalität: Deutschland, Europa, USA
- **Saisonale Anpassung der Palivizumab – Gabe**
- **Zusammenfassung**

Anpassung der Palivizumabprophylaxe an die Saisonalität des RSV

Leitlinien der pädiatrischen Fachgesellschaften (2011):

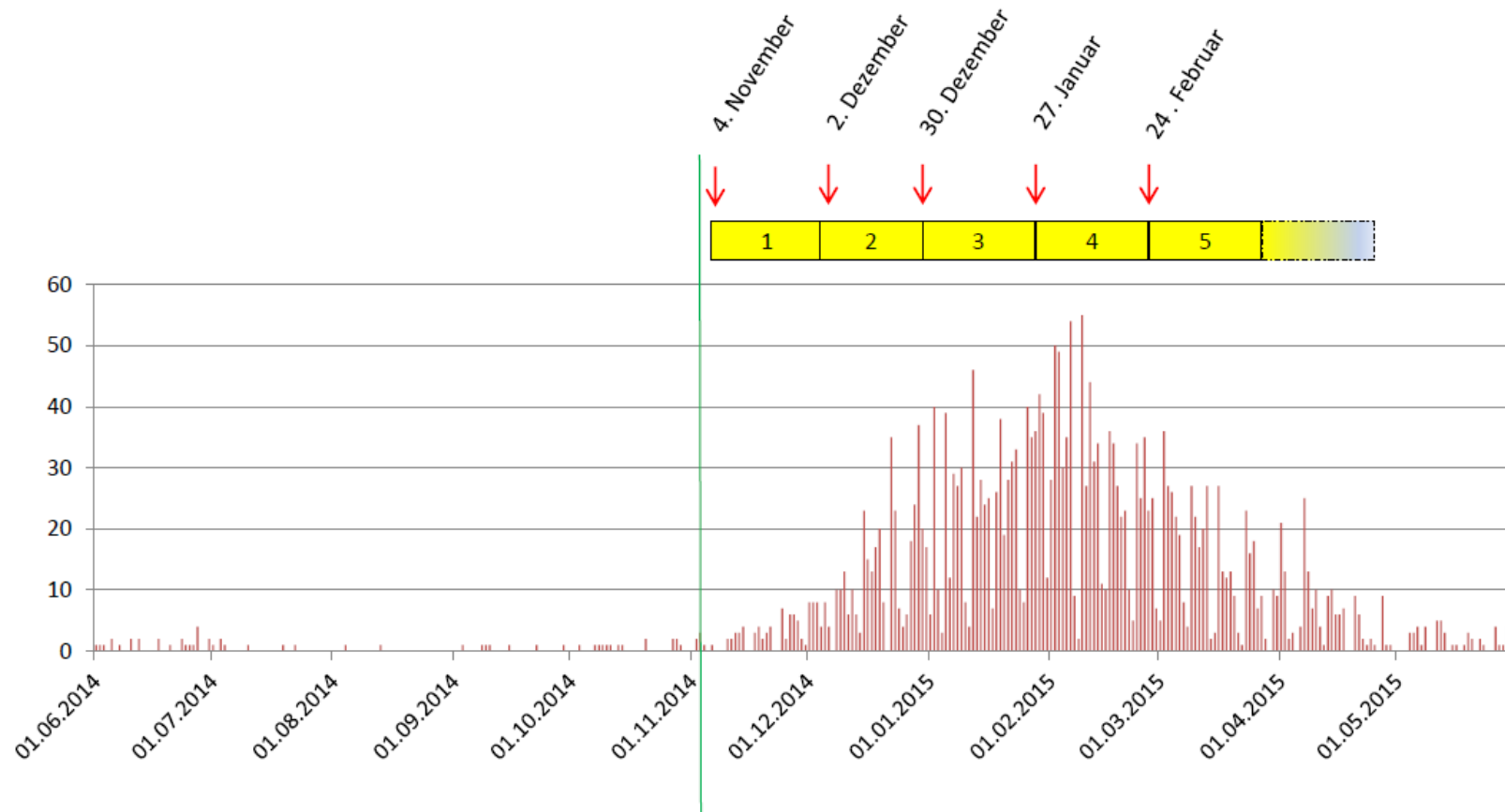
5 Injektionen im Abstand von 1 Monat* während der RSV-Saison (normalerweise Oktober/November-März/April). Beginn und Ende der Prophylaxe sollen der aktuellen epidemiologischen Situation angepasst werden. Die RSV-Saison hat zeitweise eine Rhythmizität, häufig folgt einer **früh (Oktober)** beginnenden eine **spät (Januar)** beginnende Saison (**Ref.**), die dann auch entsprechend später endet.

* de facto meist alle 4 Wochen



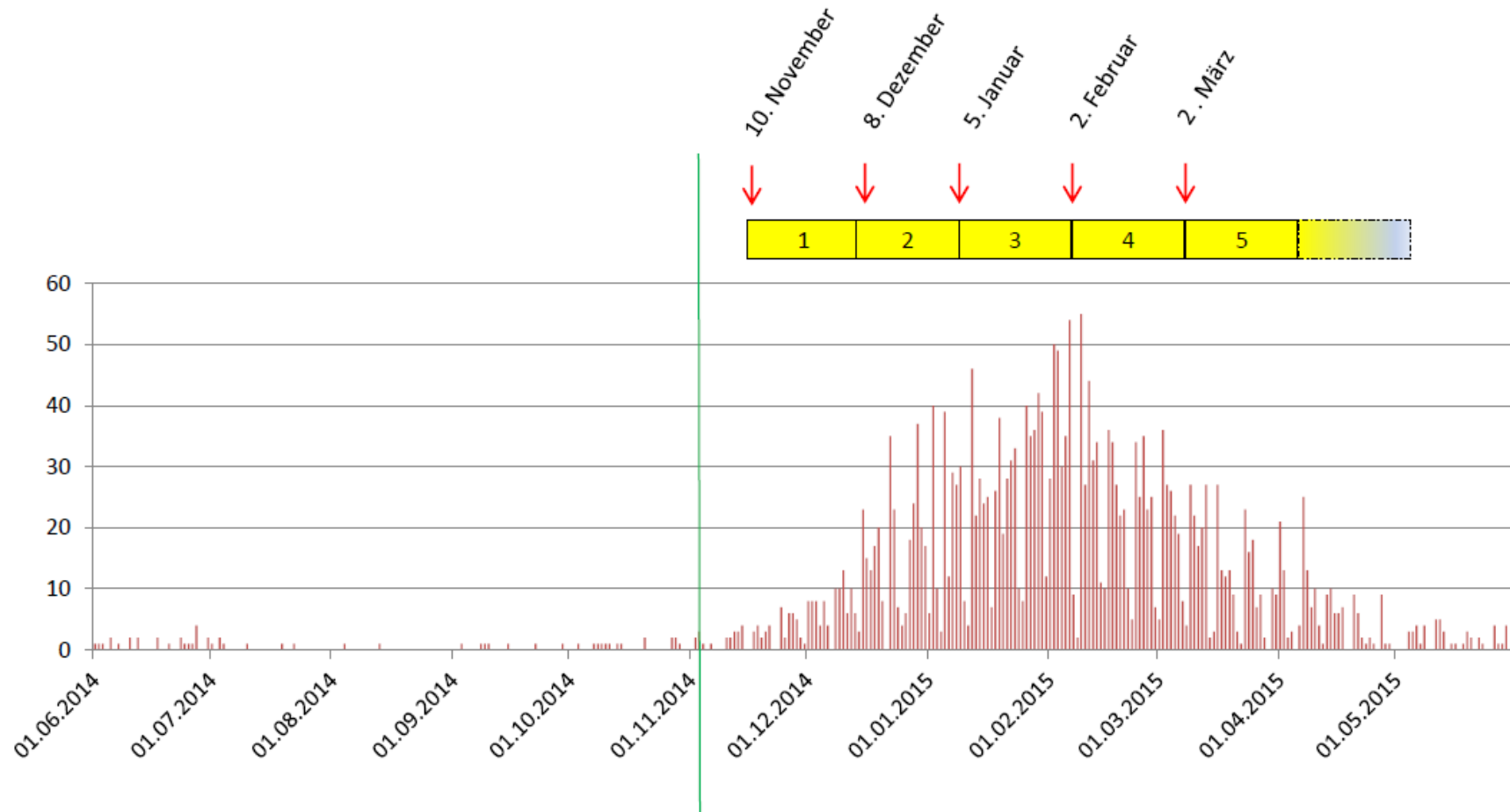
Palivizumab-Beginn **Anfang** November

RSV-Nachweise Saison 2014-2015 (n=2698)



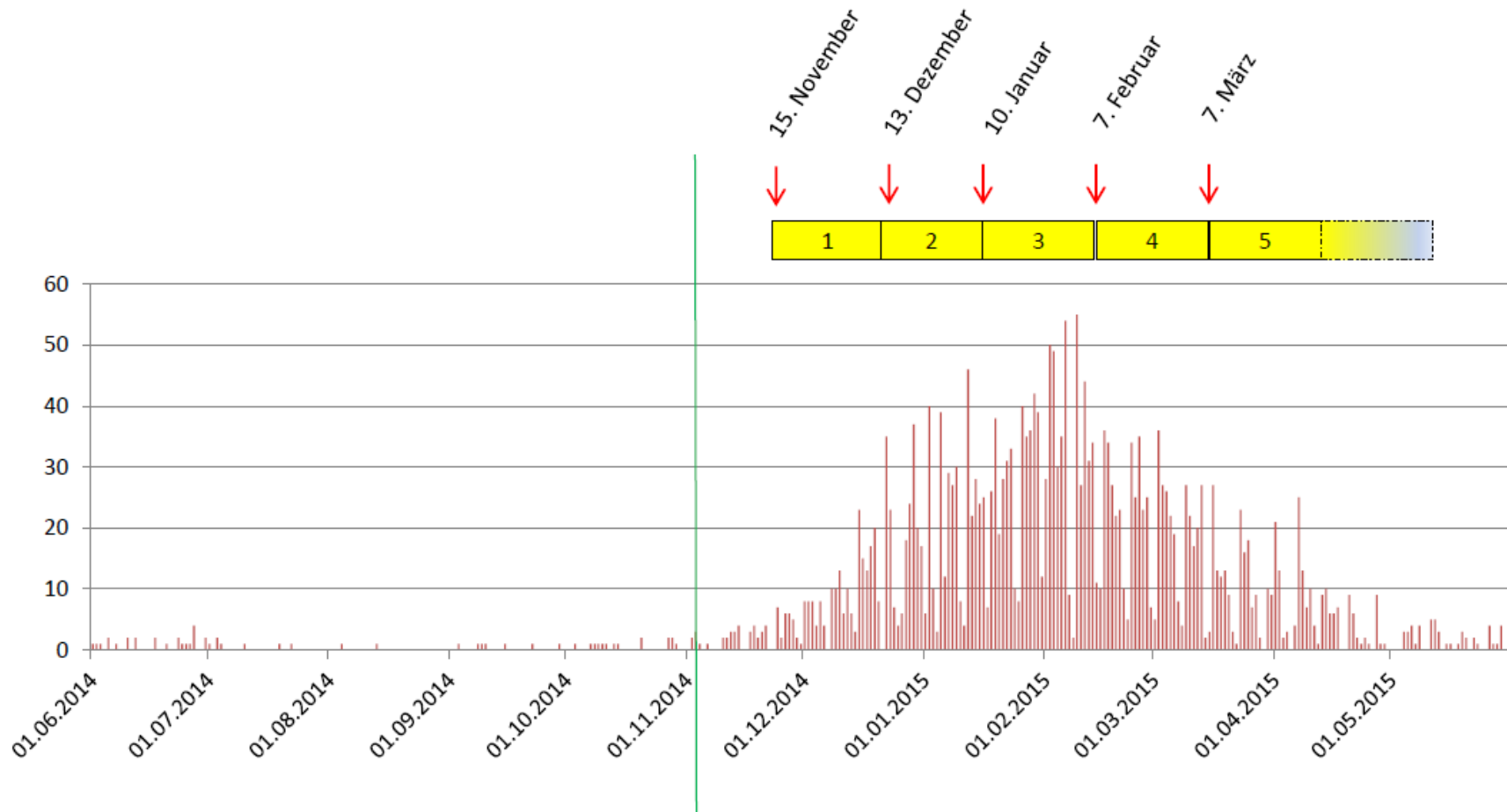
Palivizumab-Beginn **2. Woche** November

RSV-Nachweise Saison 2014-2015 (n=2698)



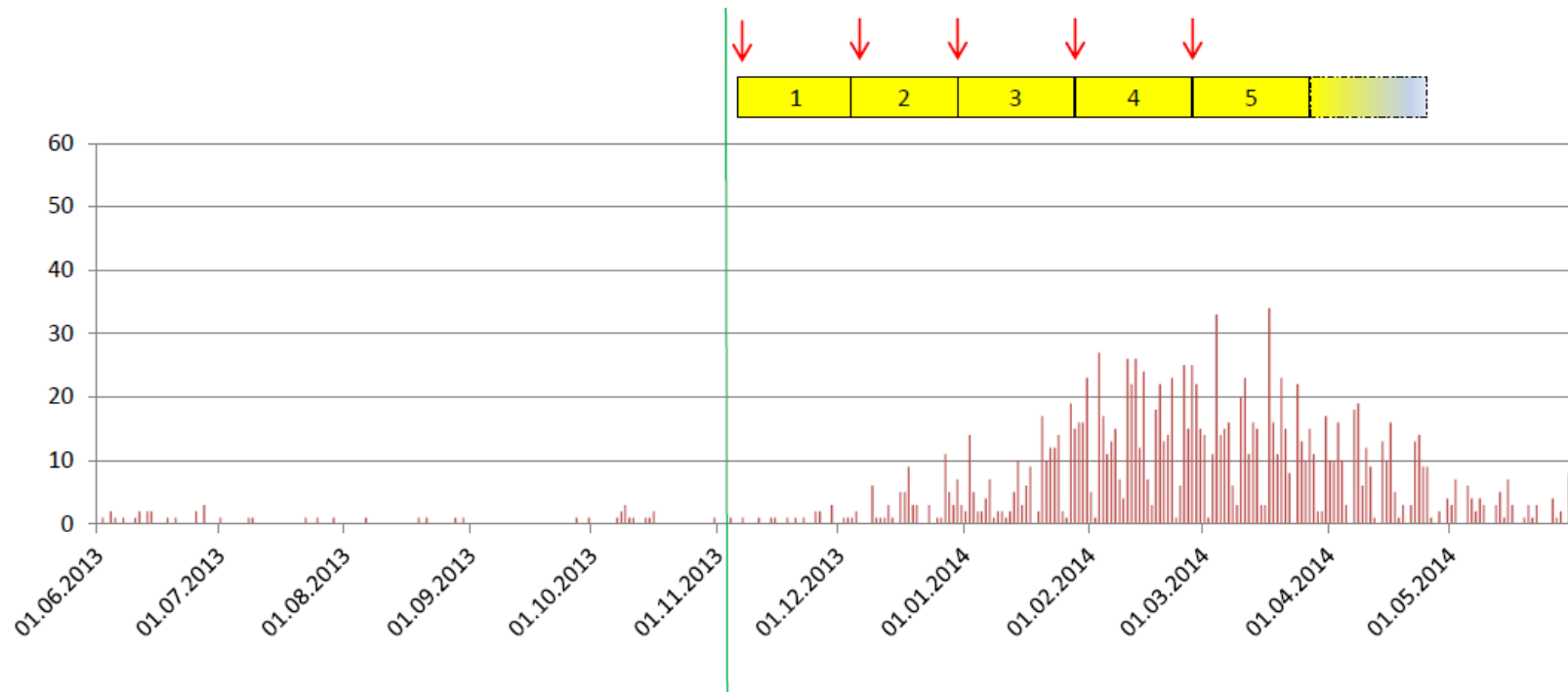
Palivizumab-Beginn **Mitte** November

RSV-Nachweise Saison 2014-2015 (n=2698)



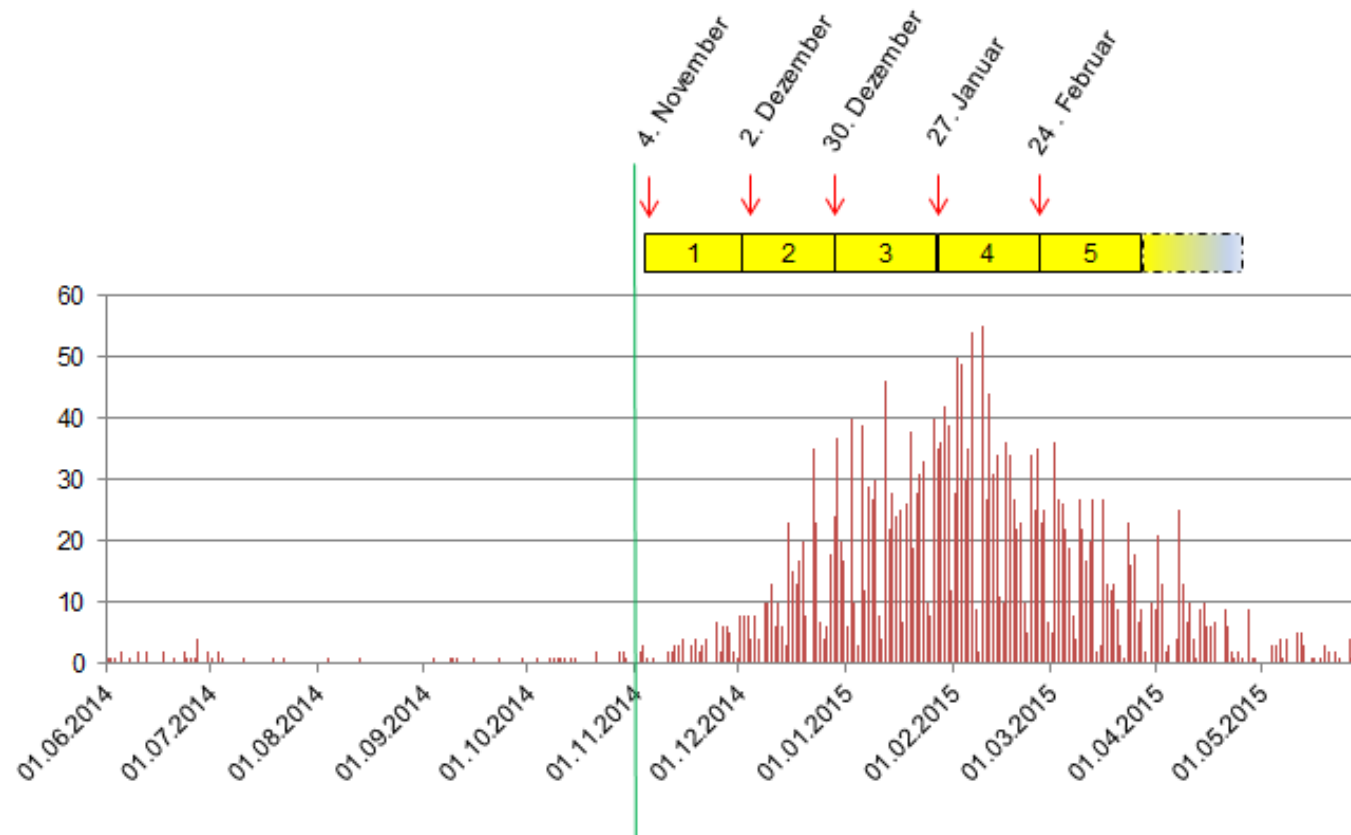
RSV-Nachweise Saison 2013-2014 (n=1484)

spätbeginnende, schwache Saison



Saisongrechte Palivizumab (Synagis®) - Prophylaxe bei Frühgeborenen

RSV-Nachweise Saison 2014-2015 (n=2698)



Palivizumab Leitlinie (Neufassung 2018, noch nicht finalisiert): "Die erste Palivizumab-Gabe in Deutschland sollte **Anfang November eines jeden Jahres** erfolgen. Die vier weiteren Dosen sollten in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden."

Zusammenfassung:

- Palivizumab hat einen signifikanten Einfluss auf die Hospitalisation von Frühgeborenen und Säuglingen mit entsprechenden Risikofaktoren
- Die Indikation für Palivuzumab sollte entsprechend den Leitlinien erfolgen.
- Das RSV zeigt in Deutschland einen zweijährigen Rhythmus, wobei einer **spät beginnenden schwachen** Saison (ungerade Jahre) eine **früh beginnende starke** Saison (gerade Jahre) folgt.
- Der Scheitelpunkt der RSV-Welle bewegt sich um den Zeitraum **Mitte Januar bis Anfang März** herum
- Die erste Palivizumab-Gabe sollte in Deutschland **Anfang November** erfolgen

→ Dank an alle Teilnehmer des RespVir-Netzwerks!