

# Palivizumab bei viralen Atemwegsinfekten

## Zum Beitrag:

Rohde G, Schultze-Werninghaus G, Bauer TT (2004) Therapie viraler Atemwegsinfekte. Wirkprinzipien, Strategien und Ausblicke. Internist 45: 468–475

## Leserbrief

### L. Grell

Fachreferat Arzneimittel/Neue und unkonventionelle Heilmethoden, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Westfalen-Lippe

Im Artikel „Therapie viraler Atemwegsinfekte“ kann man in Tabelle 4 lesen, dass Nebenwirkungen zu Palivizumab nicht bekannt sind. Dies ist unzutreffend. Auch die Fachinformation weist unter Ziffer 4.4 darauf hin, dass es allergische Reaktionen – einschließlich Anaphylaxie – gibt, weshalb Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab vorhanden sein müssen.

Da die Artikel in der Zeitschrift *Der Internist* auch der Fortbildung von uns Ärzten dienen, wäre eine Ergänzung der zahlreichen unter Ziffer 4.8 der Fachinformation genannten Nebenwirkungen wie Infektionen, Leukopenie, Nervosität, Rhinitis, Diarrhö, Exanthem/Ekzeme, Fieber, ALT-/AST-Erhöhung, Somnolenz, Hämorrhagie etc. aus meiner Sicht wünschenswert.

## Korrespondierender Autor

### Dr. Lili Grell

Fachreferat Arzneimittel/Neue und unkonventionelle Heilmethoden, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Westfalen-Lippe, Nordstraße 27, 33102 Paderborn  
 E-Mail: lgrell@mdk-wl.de

## Stellungnahme

### G. Rohde

Medizinische Klinik III, BG-Kliniken Bergmannsheil, Bochum

Mit Interesse haben wir den Leserbrief bezüglich unseres Artikels gelesen und möchten uns zunächst für den Kommentar zur Fachinformation bedanken. Die Fachinformation stellt die wichtigste Informationsquelle für Wirkungen und Nebenwirkungen von Substanzen dar und sollte immer zu Rate gezogen werden, wenn nur geringe oder keine Erfahrungen mit einem Präparat vorliegen. In einem Übersichtsartikel wie dem unsrigen, können wir diese Information nur verkürzt wiedergeben, haben aber auch die Möglichkeit zu gewichten. Selbstverständlich treten auch bei der Gabe von Palivizumab spezifische und unspezifische Nebenwirkungen auf, die im Leserbrief aus der Fachinformation bereits zusammengefasst wurden. Um jedoch auch die Perspektive zu wahren, möchten wir hier für die ärztlichen Kollegen die Studien zum Palivizumab zusammenfassen.

Palivizumab stellt ein hochspezifisches Wirkprinzip dar, da es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG<sub>1</sub>-Antikörper gegen das Fusionsprotein sowohl von RSV-A als auch RSV-B handelt. Das Medikament wurde zunächst bei Hochrisikopatienten mit Frühgeburtlichkeit, bronchopulmonaler Dysplasie oder angeborenen Herzfehlern erfolgreich eingesetzt [2, 4, 5].

Subramanian et al. [4] randomisierten 62 Kinder: 20 (32,3%) erhielten Placebo (NaCl 0,9%), 10 (16,1%) erhielten 3 mg/kgKG, 10 (16,1%) erhielten 10 mg/kgKG und 22 (35,5%) erhielten 15 mg/kgKG Palivizumab intravenös alle 30 Tage bis zu maximal 5 Applikationen. Alle Infusionen wurden gut vertragen und Nebenwirkungen

traten in allen Gruppen gleich häufig auf. Potenziell auf die Studienmedikation bezogene Nebenwirkungen fanden sich bei 15% der Placebopatienten und bei 10%, 0% und 23% der Patienten, die 3, 10 oder 15 mg/kgKG Palivizumab erhalten hatten. Die häufigsten Ereignisse waren Fieber (n=3), Oberlappenpneumonie (n=2), Begleitpleuraerguss (n=2). In keinem Fall wurde die Medikation unterbrochen. Ein Todesfall (disseminierte Adenovirusinfektion) trat in der Placebogruppe auf.

Saez-Llorens et al. [2] untersuchten 65 Kinder. 41 Kinder waren Frühgeburt ( $\leq 35$  Wochen) und 24 Kinder litten an bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). 1–5 monatliche Injektionen wurden in einer Dosierung von 5 mg/kgKG (n=11), 10 mg/kgKG (n=6) oder 15 mg/kgKG (n=48) verabreicht. Auch in dieser Studie wurde die Therapie gut vertragen. Drei Kinder hatten studienmedikationsbezogene Nebenwirkungen. Ein Patient (5 mg/kg) mit bekannter schwerer chronischer Lungenerkrankung („reactive airway disease“) entwickelte Diarrhö, Fieber und Exazerbation der Atemwegsbeschwerden nach der 2. Injektion. Zwei Kinder (jeweils aus der 5- und der 15-mg/kgKG-Gruppe) hatten ein leichtgradiges (<3 mm) und flüchtiges Erythem an der Einstichstelle, welches als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung zu bringen eingestuft wurde. Zwei Kinder (15 mg/kg) starben, eines an SIDS („sudden infant death syndrome“, 15 Tage nach Injektion 1) und eines an einer Adenoviruspneumonie (4 Tage nach Injektion 2), ohne dass ein Verbindung mit der Studienmedikation angenommen wurde.

Eine weitere internationale Multicenterstudie der IMPact-RSV Study Group an 1502 Kindern mit Frühgeburtlichkeit oder BDP kam zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde entweder Palivizumab (15 mg/kg) oder Placebo intramuskulär monat-

Hier steht eine Anzeige  
This is an advertisement

lich bis zu 5 Monate appliziert. Die Zahl der Kinder, die Nebenwirkungen angaben, waren in der Placebo- (10%) und der Palivizumabgruppe (11%) gleich. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt traten bei 1,8% der Kinder in der Placebogruppe und 2,7% in der Verumgruppe leichte und flüchtige Nebenwirkungen an der Injektionsstelle auf. Fieber (3,0% vs. 2,8%) und Ausschlag (0,2% vs. 0,9%) waren ebenfalls ähnlich häufig in beiden Gruppen. Die Aspartataminotransferase war in der Verumgruppe (3,6%) etwas häufiger erhöht als in der Placebogruppe (1,6%). Es fand sich jedoch keine entsprechende Beziehung für die Alaninaminotransferase (2,0 und 2,3%). In der Placebogruppe traten 5 (1,0%) und in der Verumgruppe 4 (0,4%) Todesfälle ohne Beziehung zur Medikation auf. Die RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen wurden durch Palivizumab signifikant reduziert.

Eine aktuelle Studie [3] untersuchte die Applikation einer einmaligen intravenösen Palivizumabgabe (5 oder 15 mg/kgKG) bei zuvor gesunden Kindern mit akuter RSV-Infektion. Die häufigsten Nebenwirkungen waren typisch für Kinder mit RSV-Infektion und beinhalteten Rhinitis, obere Atemwegssymptome, Husten, Luftnot und Pneumonie. Die Inzidenz war zwischen Placebo- und Verumgruppe gleich verteilt. Nebenwirkungen, die vom verblindeten Untersucher als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung zu bringen waren, wurden bei 3 (38%) der Placebopatienten und in 1 (13%) der Verumpatienten aufgezeichnet. Bei den Placebopatienten fand sich Fieber mit Tachykardie, respiratorisches Versagen, Anämie und Leukozytose während in der Verumgruppe respiratorisches Versagen im Rahmen einer sekundären Haemophilus-influenzae-Pneumonie auftrat. Dosisbezogen hatte ein Patient in der 15-mg/kgKG-Verumgruppe Ausschlag, Fieber und Tachykardie einen Tag nach der Infusion, mit komplettem Rückgang am Folgetag. In der 5-mg/kgKG-Verumgruppe beklagte ein Kind Luftnot, verglichen mit ebenfalls einem Kind in der Placebogruppe. In der Placebogruppe hatte ein weiteres Kind Fieber. Ein Todesfall trat in der Placebogruppe auf, ohne dass er auf die Studienmedikation zurückzuführen war.

Eine weitere aktuelle Untersuchung über Todesfälle während einer Palivizumabtherapie, die der Food and Drug Administration gemeldet worden waren, zeigte auf, dass diese Todesfälle auf die zugrunde liegenden Erkrankungen, meist kongenitale Missbildungen, und nicht auf die Therapie zurückzuführen waren [1].

*Zusammenfassend* kann man also feststellen, dass Palivizumab ein sehr sicheres und nebenwirkungsarmes Medikament ist. In fast allen Fällen traten die erhobenen Nebenwirkungen in der Placebogruppe mit der gleichen Frequenz wie in der Verumgruppe auf. Substanzspezifische Nebenwirkungen scheint es offenbar nicht zu geben, was in Anbetracht des hochspezifischen Wirkprinzips auch sehr einsichtig ist. In der Fachinformation wird z. B. die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen mit einer vermuteten Frequenz von <1/10.000 aufgeführt. Da solche Fälle aber in der internationalen Literatur nicht veröffentlicht sind, können die Umstände dieser Ereignisse nicht überprüft werden.

### Korrespondierender Autor

**Dr. G. Rohde**

Medizinische Klinik III,  
BG-Kliniken Bergmannsheil,  
Buerkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum  
E-Mail: gernot.rohde@rub.de

**Interessenkonflikt:** Keine Angaben

### Literatur

1. Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, Hedje J, Cote TR (2004) Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J* 23: 342–345
2. Saez-Llorens X, Castano E, Null D et al. (1998) Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 17: 787–791
3. Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top FH, Connor EM (2004) Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 23: 707–712
4. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T et al. (1998) Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 17: 110–115

5. The IMpact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531–537