

Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) – neuere Entwicklungen zur Prävention [CME]

Das humane Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) aus der Familie der Orthopneumoviren ist ein umhülltes Virus mit Minus-Einstrang-RNA, aus der ein virales Enzym die komplementäre m-RNA macht^[1]. Die Infektion tritt saisonal auf, ist weltweit verbreitet und betrifft überwiegend die oberen und unteren Atemwege^[2],^[3],^[4],^[5],^[6]. Die Übertragung von RSV erfolgt hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion, also durch den direkten Kontakt mit Sekreten einer infizierten Person, beispielsweise durch Niesen oder Husten. In Deutschland tritt RSV, ähnlich wie Influenza und Corona, vermehrt in den Wintermonaten auf. Die Symptome der RSV-Infektion sind ganz ähnlich wie die bei anderen viralen Infektionen der oberen Atemwege, z.B.: laufende Nase, Husten, keuchende Atmung und Fieber. Die Diagnose wird durch eine PCR-Untersuchung des Sekrets gestellt.

Eine Ansteckung ist in jedem Alter möglich und kann während des gesamten Lebens wiederholt auftreten. Die Verbreitung ist innerhalb von Haushalten, beispielsweise zwischen (Groß-)Eltern, Säuglingen und Kleinkindern möglich. Nahezu alle Kinder infizieren sich bis zu einem Alter von 2 Jahren mit RSV. Eine RSV-Infektion wird bei gesunden Erwachsenen selten diagnostiziert, da sie in diesem Alter in der Regel asymptomatisch verläuft.

Wichtig zu wissen ist, dass es Risikogruppen für eine schwere RSV-Erkrankung gibt und dass bei diesen eine Prävention sinnvoll sein kann – insbesondere durch die neu entwickelten Impfstoffe. Zu diesen Risikogruppen zählen Frühgeborene, Säuglinge und Kinder mit bestimmten Vorerkrankungen, sowie Erwachsene > 60 Jahre und mit bestimmten Vorerkrankungen. Zu den schweren Krankheitsverläufen in diesem Alter zählen Pneumonien bzw. eine Verschlimmerung der Grunderkrankung, wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Herzinsuffizienz. Obwohl die RSV-Infektion oft als Kinderkrankheit angesehen wird, ist die Zahl von Krankenhauseinweisungen bei älteren Erwachsenen wahrscheinlich wesentlich höher als bei Kindern.

Es gibt Schätzungen, wonach jedes Jahr mehrere hundert ältere Menschen an einer RSV-Infektion sterben. Die geschätzten Todesfälle bei Influenza, die vom RKI pro Jahr veröffentlicht werden, schwanken zwischen wenigen Hunderten und mehreren Tausend, also ganz ähnlich wie bei der RSV-Infektion^[5]. Wie auch bei anderen respiratorischen Viren ist es bei Todesfällen oft nicht möglich, die genaue Ursache herauszufinden, d.h. den Einfluss der viralen Infektion von dem der Grunderkrankungen abzugrenzen. Daher sind die zirkulierenden Zahlen nur als Schätzungen aufzufassen. Sie können aber helfen, unter Abwägen des Risikos einer Maßnahme, d.h. Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen, eine gute Entscheidung zu treffen^[7],^[8]. Eine namentliche Meldepflicht für RSV-Infektionen wurde 2023 eingeführt^[9].

Folgende Empfehlungen werden von der WHO und mehreren Fachgesellschaften für die Prävention und Behandlung von RSV-Infektionen ausgesprochen. Die Stellungnahme der STIKO für die jetzt zugelassenen Impfstoffe stehen noch aus, wird aber für dieses Jahr erwartet.

- Erwachsene ≥ 60 Jahre: Zwei RSV-Impfstoffe (GSK Arexvy[®] und Pfizer Abrysvo[®]) sind von der EMA zugelassen.
- Schwangere: Ein RSV-Impfstoff (Pfizer Abrysvo[®]) ist zugelassen (Woche 32 bis 36 der Schwangerschaft um das Neugeborene zu schützen).
- Säuglinge und junge Kinder mit bestimmten Risiken: Zwei Anti-[RSV-Antikörper](#) sind zur passiven Immunisierung zugelassen.

Schon seit mehr als 20 Jahren ist ein monoklonaler Antikörper (MAK) gegen das F-Protein von RSV (Palivizumab = Synagis[®], AstraZeneca) verfügbar. Dieser MAK wird während der RSV-Saison präventiv monatlich intramuskulär verabreicht. Seit September 2022 ist in Europa ein weiterer MAK (Anti-RSV-F-Protein-Antikörper = Nirsevimab = Beyfortus[®], Sanofi/AstraZeneca) zugelassen. Nirsevimab bietet die Möglichkeit zur Prophylaxe mit nur einer Injektion pro RSV-Saison und ist auch für gesunde Neugeborene und Säuglinge ohne Grunderkrankungen zugelassen. In einer 2023 erschienen Studie wurde gezeigt, dass durch die Applikation dieses Antikörpers die Zahl der mit schwerer RSV-Infektion ins Krankenhaus eingewiesenen Kinder niedriger war als in der Kontrollgruppe^[10]. Die pädiatrischen Fachgesellschaften empfehlen beide MAK (Palivizumab und Nirsevimab) für ausgewählte pädiatrische Risikogruppen^[11].

Im Folgenden sollen die drei großen Studien kurz vorgestellt werden, die als Grundlage der Zulassung für die oben erwähnten beiden Impfstoffe bei Älteren und bei Schwangeren gedient haben sowie eine weitere, die nicht zu einer Zulassung geführt hat. Auf die Therapie mit MAK soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen: In einer von GSK (ehemals GlaxoSmithKline) finanzierten Phase-III-Studie (ARESVi-006) wurden Erwachsene im Alter von ≥ 60 Jahren eingeschlossen^[12]. Die Studie ist prospektiv, randomisiert, plazebokontrolliert und doppelt verblindet. Eine Gruppe erhielt vor der RSV-Saison eine einmalige Dosis des Impfstoffs (RSVPreF3 OA = Arexvi[®]) i.m., der auf dem F-Protein basiert, die andere Gruppe Plazebo. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer durch PCR bestätigten RSV-Infektion. Als Nachweis der Wirksamkeit des Impfstoffs wurde im Vorhinein festgelegt, dass der Unterschied bei den Infektionsraten $> 20\%$ betragen muss.

Insgesamt erhielten 12.467 Personen den Impfstoff und 12.499 Plazebo. In einer medianen Nachverfolgung von 6,7 Monaten war der berechnete Schutz für den Impfstoff 82,6% (96,95%-Konfidenzintervall: 57,9-94,1). Es kam zu 7 durch PCR bestätigten Infektionen in der Impfgruppe (1 pro 1.000 Probandenjahre) und zu 40 Infektionen in der Plazebogruppe (5,8 pro 1.000 Probandenjahre). Hinsichtlich schwerer RSV-Infektionen (nach Einschätzung der behandelnden Ärzte) ergab sich ein berechneter Schutz von 94,1% (95%-Konfidenzintervall = CI: 62,4-99,9) und hinsichtlich leichter Infektionen von 71,7% (CI: 56,2-82,3). Schwere Nebenwirkungen (NW) traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Leichte und transiente NW, wie Rötungen an der Einstichstelle, waren in der Verumgruppe

häufiger.

In der zweiten, von Pfizer finanzierten, prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten und doppelt verblindeten Studie (RENOIR;^[13]) wurden Erwachsene im Alter von ≥ 60 Jahren eingeschlossen. Es wurde vor der RSV-Saison eine Dosis des Impfstoffs (Abrysvo[®]) – auch dieser basiert auf dem F-Glykoprotein des RSV beider Serotypen A und B – oder Plazebo i.m. verabreicht. Die gewählten Endpunkte waren geringfügig anders als in der GSK-Studie. Als primärer Endpunkt wurden das Auftreten von mindestens zwei klinischen Symptomen und der Nachweis des RSV mittels PCR definiert und als sekundäre Endpunkte u.a. das Auftreten von drei oder mehr Symptomen zusätzlich zum Nachweis des RSV.

Bei einer vorher festgelegten Interimsanalyse hatten 17.215 Teilnehmer den Impfstoff und 17.069 Plazebo erhalten. Den primären Endpunkt hatten 11 Patienten (1,19 Fälle pro 1.000 Personenjahre) in der Impfgruppe und 33 (3,58 Fälle pro 1.000 Probandenjahre) in der Plazebogruppe erreicht. Die errechnete Effektivität der Impfung war 66,7% (CI: 28,8-85,8). Der sekundäre Endpunkt mit mindestens drei Symptomen wurde bei zwei Teilnehmern in der Impfgruppe (0,22 Fälle pro 1.000 Personenjahre) und bei 14 in der Plazebogruppe (1,52 Fälle pro 1.000 Personenjahre) erreicht. Die hierfür errechnete Effektivität der Impfung betrug 85,7% (CI: 32,0-98,7). Akute respiratorische Erkrankungen traten bei 22 Teilnehmern in der Impfgruppe (2,3 Fälle pro 1.000 Personenjahre) auf und bei 58 in der Plazebogruppe (6,3 Fälle pro 1.000 Personenjahre; Impfeffektivität: 62,1%; CI: 37,1-77,9). Reaktionen an der Impfstelle waren häufiger in der Impfgruppe; systemische Reaktionen waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen gleich selten.

Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Schwangeren zum Schutz der Neugeborenen: Eine doppelblinde, randomisierte (1:1), plazebokontrollierte Phase-III-Studie (MATISSE;^[14]) wurde in 18 Ländern durchgeführt. Der Impfstoff (Pfizer) bzw. Plazebo wurde den Schwangeren zwischen Woche 24 und 36 einmalig verabreicht. Es wurden zwei primäre Endpunkte festgelegt: 1. eine schwere RSV-Infektion, die zur medizinischen Versorgung führte sowie 2. jedwede RSV-Infektion, für die medizinische Hilfe aufgesucht wurde. Dabei wurden die Kinder ärztlich untersucht (an den Tagen 90, 120, 150 und 180 nach der Geburt). Für den Nachweis einer Wirksamkeit wurde ein Unterschied in der Infektionshäufigkeit von $> 20\%$ an Tag 90 gefordert.

Insgesamt erhielten 3.682 werdende Mütter den Impfstoff und 3.676 Plazebo. Am Ende wurden 3.570 Kinder in der Impfgruppe und 3.570 in der Plazebogruppe ausgewertet. Bei 6 Kindern in der Impfgruppe trat eine schwere, medizinisch behandlungsbedürftige RSV-Infektion der unteren Atemwege innerhalb der ersten 90 Tage nach Geburt auf und bei 33 Kindern in der Plazebogruppe (Impfeffektivität: 81,8%; CI: 40,6-96,3). Nach 180 Tagen waren es 19 Infektionen in der Impf- und 62 in der Plazebogruppe (Impfeffektivität: 69,4%; CI: 44,3-84,1). Für nicht schwerwiegende RSV-assoziierte Atemwegsinfektionen innerhalb der ersten 90 Tage wurde der Unterschied von 20% nicht erreicht. Die Nebenwirkungen bei Müttern und Kindern waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Eine Phase-III-Studie wurde mit dem RSV Präfusions-Protein-F-basierten Impfstoff (RSVPreF3-Mat) von GSK durchgeführt (GRACE;^[15]). Schwangere Frauen zwischen 18 und 49 Jahren wurden 2:1

randomisiert und erhielten entweder den Impfstoff oder Plazebo in Woche 24 und 34 der Schwangerschaft. Der primäre Endpunkt war jede oder eine schwere RSV-assoziierte Infektion der unteren Atemwege von Geburt bis Monat 6. Die Sicherheit des Impfstoffs wurde bis zum Alter von einem Jahr der Kinder überprüft. Nachdem eine höhere Rate an Frühgeburten in der Impfgruppe festgestellt wurde, musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden, und die weitere Entwicklung des Impfstoffs wurde eingestellt.

In die Analyse gingen 5.328 Schwangere und 5.233 Säuglinge ein. Das angestrebte Ziel von 10.000 Schwangeren konnte wegen des frühzeitigen Abbruchs der Studie nicht erreicht werden. Insgesamt wurden 3.426 Säuglinge in der Impfgruppe und 1.711 in der Plazebogruppe für 6 Monate nachverfolgt. In der Impfgruppe entwickelten 16 und der Plazebogruppe 24 Kinder eine RSV-Infektion der unteren Atemwege (Impfeffektivität: 65,5%; CI: 37,5-82,0). Insgesamt 8 Kinder in der Impfgruppe und 14 in der Plazebogruppe entwickelten eine schwere RSV-Infektion (Impfeffektivität: 69,0%; CI: 33,0-87,6). Zu Frühgeburten kam es bei 237 von 3.494 (6,8%) in der geimpften und bei 86 von 1.739 (4,9%) in der Plazebogruppe (Relatives Risiko = RR: 1,37; CI: 1,08-1,74; $p = 0,01$). In der Impfgruppe starben 13 (0,4%) Kinder und in der Plazebogruppe 3 (0,2%; RR: 2,16; CI: 0,62-7,56; $p = 0,23$).

Diese Studie zeigt, dass auch Impfungen relevante und gefährliche Nebenwirkungen haben können. Daher muss generell auf Nebenwirkungen von zugelassenen Impfstoffen sorgfältig geachtet und ggf. den Aufsichtsbehörden gemeldet werden.

Fazit

Mehrere Impfstoffe gegen Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) sind jetzt zugelassen, und ein mRNA-Impfstoff wird demnächst wohl zugelassen^[16]. Die protektive Wirksamkeit dieser Impfstoffe ist nicht überragend. Sie induzieren auch keine „sterile Immunität“. Beim Abwägen von Nutzen und potenziellem Schaden kommen für die Impfung in erster Linie die bekannten Risikogruppen infrage. Ältere Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen, wie z.B. schwere COPD oder Menschen mit Immunsuppression, können von den Impfstoffen profitieren. Generell alle Personen > 60 Jahre gegen RSV zu impfen, halten wir derzeit für nicht gerechtfertigt. Es sollten jedoch weitere Studien mit den entsprechenden Patientenkollektiven erfolgen. Eine kürzlich publizierte Studie bei Schwangeren mit dem Impfstoff von GSK zeigte ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und tendenziell auch eine erhöhte Mortalität bei den Säuglingen. Dies erinnert einmal mehr daran, dass Impfnebenwirkungen wahrgenommen und gemeldet werden sollten.

Literatur

1. https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_hygiene/molekulare_virologie/PDF/WS06_07/ws06-07_02_virusaufbau.pdf ([Link zur Quelle](#))
2. Li, Y., et al.: Lancet 2022, 399, 2047. ([Link zur Quelle](#))

3. Shi, T., et al.: J. Infect. Dis. 2020, 222 (Suppl. 7), S577. ([Link zur Quelle](#))
4. Shi, T., et al.: Lancet 2017, 390, 946. ([Link zur Quelle](#))
5. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in CDC's Global Disease Detection Network: Epidemiology, Disease Burden and Clinical Characteristics: J. Infect. Dis. 2013, 208 Suppl. 3, S165. ([Link zur Quelle](#))
6. Blau, D.M., et al. (CHAMPS = Child Health And Mortality Prevention Surveillance): Clin. Infect. Dis. 2021, 73 Suppl. 3, S218. ([Link zur Quelle](#))
7. Hansen, C.L., et al.: JAMA Network Open 2022, 5, e220527. ([Link zur Quelle](#))
8. Thompson, W.W., et al.: JAMA 2003, 289, 179. ([Link zur Quelle](#))
9. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/RSV/FAQ_Liste_gesamt.html#:~:text=Seit%20dem%2021.7.2023%20gibt,RSV%](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/RSV/FAQ_Liste_gesamt.html#:~:text=Seit%20dem%2021.7.2023%20gibt,RSV%20) ([Link zur Quelle](#))
10. Drysdale, S.B., et al. (HARMONIE = Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life (VAS00006): N. Engl. J. Med. 2023, 389, 2425. ([Link zur Quelle](#))
11. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-012> ([Link zur Quelle](#))
12. Papi, A., et al. (AReSVi-006 = Efficacy Study of GSK's Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in Adults Aged 60 Years and Above: N. Engl. J. Med. 2023, 388, 595. ([Link zur Quelle](#))
13. Walsh, E.E., et al. (RENOIR = RSV vaccine Efficacy study in Older adults Immunized against RSV disease): N. Engl. J. Med. 2023, 388, 1465. ([Link zur Quelle](#))
14. Kampmann, B., et al. (MATISSE = MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy): N. Engl. J. Med. 2023, 388, 1451. ([Link zur Quelle](#))
15. Dieussaert, I., et al. (GRACE = A Phase III Double-blind Study to Assess Safety and Efficacy of an RSV Maternal Unadjuvanted Vaccine, in Pregnant Women and Infants Born to Vaccinated Mothers): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 1009. ([Link zur Quelle](#))
16. Wilson, E., et al. (ConquerRSV = A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of mRNA-1345 Vaccine Targeting Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults ≥ 60 Years of Age): N. Engl. J. Med. 2023, 389, 2233. ([Link zur Quelle](#))