

## Schwere RSV-Infektionen bei Säuglingen sollten bald gebannt sein

Bekanntermassen ist die Infektion mit dem respiratorische Synzytialvirus (RSV) die Hauptursache für eine Bronchiolitis, welche vor allem für Säuglinge und Frühgeborene lebensgefährlich sein kann. Zwei neu zugelassene Strategien sollten wirksam vorbeugen können: der monoklonale RSV-Antikörper Nirsevimab (Beyfortus®) für Säuglinge und Kleinkinder – in der Schweiz seit Herbst 2024 empfohlen – sowie die Impfung Schwangerer mit dem Vakzin Abrysvo®, für den die Empfehlungen in der Ausarbeitung sind\*.

**D**er monoklonale RSV-Antikörper Nirsevimab ist indiziert zur passiven Immunisierung von Neugeborenen und Säuglingen vor oder während ihrer ersten RSV-Saison und ferner für Kleinkinder im Alter bis zu 24 Monaten, die in ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (3). In der Schweiz ist er seit Ende 2023 zugelassen, in der EU bereits seit Ende 2022.

Bis vor kurzem war Palivizumab der einzige zugelassene Wirkstoff zur RSV-Prophylaxe; die Indikationen waren auf Hochrisikokinder begrenzt (2).

### Klinische Wirksamkeitsstudien zu Nirsevimab

Die Wirksamkeit von Nirsevimab wurde in internationalen doppelblinden Phase-III-Studien gegenüber Placebo bei inszwischen über 10 000 Früh- und Termingeborenen, älteren Säuglingen und besonders gefährdeten Säuglingen (immungeschwächten bzw. solchen mit chronischer Lungen- oder Herzerkrankung) nachgewiesen (Studien D5290C00003; Griffin 2000; 4), MELODY (Hammit 2022, Muller 2023; 5, 6) bzw. HARMONIE (Drysdale; 7). Primäre Endpunkte in den Studien 5290C00003 und MELODY war die Inzidenz von medizinisch behandelten RSV-Infektionen der unteren Atemwege (inklusive Hospitalisierung). Die ermittelte Wirksamkeit (Risikoreduktion) lag dabei zwischen rund 70,1% und 78,6%; bei Frühgeborenen war die Risikoreduktion besonders hoch. In der Studie HARMONIE wurde der Effekt auf die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate untersucht bei Säuglingen unter 12 Monaten, die ihre erste RSV-Saison erlebten: Hier wurde eine Wirksamkeit von 83,2% ermittelt, 1 Kind (0,3%) in der Nirsevimab-Gruppe versus 60 Kinder (1,5%) in der Kontrollgruppe

wurden hospitalisiert. Art und Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen der Immunisierung und unter Placebo waren in allen Studien praktisch gleich. Am häufigsten waren vorübergehend Schmerz an der Einstichstelle und leichtem Hautausschlag.

Die klinischen Daten sprechen für den Schutz durch die Nirsevimab-Gabe von mindestens fünf Monaten. Von zahlreichen nationalen Fachgesellschaften wird diese passive Immunisierung gegen RSV der Säuglinge und besonders gefährdeter Kleinkinder empfohlen. Für die Schweiz wurde eine solche von einer Expertengruppe von Pädiatern, Neonatologen, der SGGG, EKIF und dem BAG in einer Konsensuserklärung 2024 ausgearbeitet (1).

### Neuere Studie ENVIE untersucht unter Alltagsbedingungen

Eine kürzlich publizierte französische Studie (ENVIE; 8) untersuchte die Wirksam- und Verträglichkeit des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab zur Verhinderung von Hospitalisierungen wegen schwerer RSV-assoziiertes Bronchiolitiden bei Säuglingen unter klinischen Alltagsbedingungen nach der Zulassung.

Diese prospektive, multizentrische, «matched» Fall-Kontroll-Studie schloss 1035 Säuglinge unter 12 Monaten ein: Die «Fallpatienten» waren wegen RSV-assoziiertes Bronchiolitis zwischen 15. Oktober und 10. Dezember 2023 hospitalisiert. Die «Kontrollpatienten» wurden in den gleichen Spitälern medizinisch behandelt, aber nicht wegen einer RSV-Infektion.

Die Daten der Fall- und Kontrollpatienten wurden im Verhältnis 2:1 mit Hinsicht auf Alter, Datum des Spitalaufenthalts und Studienzentrum miteinander verglichen. Die Studienärzte berechneten die Wirksamkeit von Nirsevimab bezüglich der verhinderten Hospitalisation wegen RSV-assoziiertes Bronchiolitis (primärer Endpunkt) mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse mit Adjustierung nach verzerrenden Faktoren (Confoundern).

Die französische nationale Guideline empfiehlt die Nirsevimab-Gabe in der RSV-Saison 2023/2024 für alle Säuglinge, die nach dem 6. Februar 2023 geboren sind. Das Programm startete am 15. September 2023.

\* 1. In der Schweiz gilt für Schwangere die Indikation für Beyfortus®: Anwendung zur Prophylaxe von Erkrankungen der unteren Atemwege, die durch das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) verursacht werden, bei Neugeborenen und Säuglingen vor oder während ihrer ersten RSV-Saison, Kleinkindern im Alter bis zu 24 Monaten, die in ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind. Beyfortus sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen angewendet werden (3).

2. In der Schweiz gilt für Schwangere die Indikation für Abrysvo®: Zum passiven Schutz von Säuglingen ab der Geburt bis zum Alter von 6 Monaten vor Erkrankungen der unteren Atemwege, die durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) verursacht werden, nach Immunisierung von Schwangeren zwischen der 32. und der 36. Schwangerschaftswoche (3). Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte gemäss offiziellen Empfehlungen erfolgen.

## Bronchitis und Bronchiolitis bei Säuglingen

Bronchiolitis ist die häufigste untere Atemwegserkrankung bei Säuglingen und Kleinkindern. Das respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist der häufigste Verursacher und weltweit für geschätzt 33,1 Mio. Fälle unterer Atemwegsinfekte bei Kindern unter 5 Jahren und mehr als 100'000 Todesfälle verantwortlich (1,2,4).

Im Winterhalbjahr sind RSV-Infektionen die häufigste Ursache für eine Spitaleinweisung bei Neugeborenen und Säuglingen. In der Schweiz lag die Zahl der Spitaleinweisungen aufgrund von RSV von 2016 bis 2021 zwischen 3000 und 6000 pro Jahr (1). Je jünger das Kind ist, desto schwerer ist in der Regel der Krankheitsverlauf. Bekannte Faktoren für schwere Verläufe und Komplikationen sind v.a. < 32. Gestationswoche und bestimmte angeborene/erworbene Erkrankungen, darunter Fehlbildung des Herzens, der grossen Gefässe, der Lunge, Atemwege u.a. (2).

### **Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe: fast 70%**

Eingeschlossen wurden 1035 Säuglinge – 690 waren «Fallpatienten» (mittleres Alter 3,1 Monate; Spanne: 1,8–5,3) und 345 gematchte «Kontrollpatienten» (mittleres Alter 3,4 Monate; Spanne 1,6–5,6). Von den Fallpatienten hatten 60 (8,7%) zuvor Nirsevimab erhalten, von den Kontrollpatienten 97 (28,1%). Die geschätzte adjustierte Wirksamkeit von Nirsevimab bezüglich verhinderter Hospitalisierung aufgrund einer RSV-assoziierten Bronchiolitis lag bei 83,0% (95%-KI: 73,4–89,2). Subgruppenanalysen ergaben ähnliche Resultate wie die Primäranalyse.

Die Effektivität von Nirsevimab zur Verhinderung schwerer RSV-verursachter Bronchiolitiden, die in einer Intensivpflege resultierten, lag bei 69,6% (95%-KI: 42,9–83,8): 27 von 193 Fallpatienten (14,0%) gegenüber 47 von 146 Kontrollpatienten (32,2%) waren hier betroffen. Für RSV-assoziierte Bronchiolitiden, die in einer Beatmungsunterstützung resultierten, lag die Effektivität bei 67,2% (95%-KI: 38,6–82,5) mit 14,3% versus 30,5% Betroffenen.

Die Studienärzte sehen mehrere Limitationen der Studie, darunter im Design dieser Beobachtungs-Fall-Kontroll-Studie, welche weitere kausale Faktoren der Erkrankung nicht näher untersucht. Zudem wurde die Studie kurz nach Lancierung des Immunisierungsprogramm in Frankreich begonnen und konnte längere Effekte der Immunisierung nicht evaluieren.

Zusammenfassend schlussfolgern die Autoren, dass die erhobenen Real-World-Daten die Wirksamkeit von Nirsevimab bei Säuglingen deutlich bestätigen.

### **Die RSV-Impfung für Schwangere**

Eine kürzlich publizierte randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie (9) in 18 Ländern untersuchte Wirksam- und Verträglichkeit des neuen Impfstoffs Abrysvo® für schwangere Frauen zum Schutz der Säuglinge vor RSV-Infekt in den ersten 6 Lebensmonaten. Hier zeigte sich, dass vor

allem schwere Verläufe und Hospitalisationen verhindert werden konnten.

Die Strategie der Impfung in der Schwangerschaft zum Schutz der Kinder in den ersten Lebensmonaten ist bereits etabliert für Tetanus, Pertussis, SARS-CoV-2 und Influenza, welche ausnutzt, dass die maternalen Antikörper über die Plazenta auf das Ungeborene übertragen werden. Der RSVpreF-Impfstoffs Abrysvo® (RSV prefusion F protein based vaccine), welcher rekombinant hergestellte Fusionsglykoproteine aus der Virushülle der RSV-Stämme A und B enthält, ist seit kurzem in den USA, in der EU wie auch in der Schweiz zugelassen, sowohl für Schwangere als auch für Personen ab 60 Jahren. Derzeit werden Empfehlungen für die Anwendung in der 32. bis 36. Schwangerschaftswoche (SSW) in der Schweiz ausgearbeitet (Indikation in der Schweiz).

### **MATISSE-Studie mit mehr als 7000 Schwangeren**

Die sehr internationale MATISSE-Studie randomisierte zwischen Mitte Juni 2020 und Oktober 2022 7358 schwangere Frauen, welche im Verhältnis 1:1 zwischen der 24. bis 36. SSW entweder eine intramuskuläre Injektion des Impfstoffs erhielten oder Plazebo. Die beiden primären Endpunkte waren schwere RSV-bedingte Atemwegserkrankungen und medizinisch behandelte Erkrankungen der unteren Atemwege innerhalb der ersten 90, 120 und 180 Lebenstagen (d.h. 3.–6. Monat).

### **Schwere Erkrankungen werden deutlich vermindert**

Insgesamt erhielten 3682 Schwangere den Impfstoff und 3676 Schwangere Plazebo; die Daten von 3570 bzw. 3558 Säuglinge wurden ausgewertet. In einer geplanten Zwischenanalyse wurde der erste Studienendpunkt bereits erreicht.

- Eine schwere Atemwegserkrankung trat auf in den ersten drei Lebensmonaten (bis 90 Tage) bei 6 Kindern der Impfgruppe und bei 33 der Plazebogruppe. Die berechnete Wirksamkeit der Impfung betrug 81,8% (99,5%-KI: 40,6–96,3)
- in den ersten sechs Lebensmonaten (bis 180 Tage) bei 19 versus 62 Kindern (die Wirksamkeit der Impfung betrug 69,4% (97,58-KI: 44,3–84,1).

Eine medizinisch behandelte RSV-Erkrankung der unteren Atemwegserkrankung betraf in den ersten drei Lebensmonaten 24 Säuglinge der Impf- versus 56 der Plazebogruppe. Mit der berechneten Wirksamkeit von 57,1% (99,5%-KI: 14,7–79,8) waren diese Ergebnisse allerdings nicht statistisch signifikant. Dagegen war die Inzidenz der Hospitalisationen wegen RSV-bedingter Atemwegserkrankung (ein sekundärer Endpunkt) deutlich niedriger in der Impfgruppe.

Die Nebenwirkungen bei Müttern und Kindern (Säuglinge und Kleinkinder bis zum 2. Lebensjahr) waren konsistent mit denen früherer Studien: Bei den Müttern wurde berichtet über vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle bei 41% (Verum) vs. 10% (Plazebo), Kopfschmerz bei 31% vs. 28% und Myalgie bei 27% vs. 17%. Insgesamt waren die beobachteten Begleitwirkungen etwa gleich häufig in beiden Studiengruppen – unter Verum: 13,8% bei den Frauen, 37,1%

## Die SGGG empfiehlt die passive Immunisierung gegen RSV der Neugeborenen in den Wintermonaten

Wie das BAG, die EKIF, die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie empfiehlt die SGGG/gynécologie suisse, allen Neugeborenen zwischen Oktober und März innerhalb der ersten 7 Lebenstagen den **monoklonale Antikörper Nirsevimab (Beyfortus®)** zur passiven Immunisierung zu verabreichen. Die Fachgesellschaften beziehen sich auf Studiendaten vom Winter 2023/24 aus den USA, Frankreich, Spanien und Luxemburg, welche zeigen, dass Neugeborene und Säuglinge, die Nirsevimab erhielten, zu 70–90% weniger RSV-bedingte Hospitalisationen benötigten.

Die Kostendeckung ist sowohl im ambulanten als auch im stationären (SwissDRG) Setting gesichert. Somit kann die Immunisierung idealerweise direkt nach der Geburt in den geburtshilflichen Kliniken und Geburtshäusern erfolgen. Die SGGG betont, dass Hebammen, Frauenärzte und -ärztinnen alle Schwangeren und Wöchnerinnen über die neue Möglichkeit informieren sollten, damit die Eltern sich rechtzeitig Gedanken dazu machen können.

Der **aktiven RSV-Impfstoff (Abrysvo®)** für schwangere Frauen ist seit Spätsommer 2024 von der Swissmedic zugelassen (Compendium Schweiz); aktuell finden Evaluationen statt, gemäss SGGG wird die Impfung frühestens für die RSV-Saison 2025/26 einsetzbar.

Die jeweils aktuellsten Information sind unter [www.bag.admin.ch/rsv](http://www.bag.admin.ch/rsv) abrufbar.

Quelle: SGGG-Homepage: <https://www.sggg.ch/news/detail/nirsevimab-beyfortus> (abgerufen: 18.11.2024).

bei den Kindern gegenüber unter Placebo: 13,1% bzw. 34,5%.

In ihrer Schlussfolgerung beurteilen die Studienärzte die mütterliche Impfung als wirksam zur Verminderung schwerer RSV-bedingter Erkrankungen der unteren Atemwege bei Säuglingen. Die Impfung half, Hospitalisationen der Säuglinge wegen RSV-Infektionen zu verhindern. Trotz einiger Limitationen der Studie (z.B. waren Risikoschwangerschaften nicht eingeschlossen) war das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der Impfung war gut. □

### Bärbel Hirrlé

#### Quellen:

- <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/rsv.html> (abgerufen 22.11.2024)  
RSV-Consensus statement / recommendation on the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infections with the monoclonal antibody Nirsevimab (Beyfortus®).pdf
- Bundesamt für Gesundheit: Bulletin BAG 2024; Nr. 37: 8-18.
- Compendium Schweiz Januar 2025.
- Griffin PM et al.: Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020 Jul 30;383(5):415-425.
- Hammad L et al.: Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022 Mar 3;386(9):837-846.
- Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al.: Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med* 2023;388:1533-1534.
- Drysdale SB et al.: Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023 Dec 28;389(26):2425-2435.
- Assad Z et al.: Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2024; 391: 144-154.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2314885
- Kampmann B et al.: Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023; 388 (16): 1451-1464.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2216480.