

Das Respiratorische Synzytial-Virus

1
PUNKT
BAK-zertifiziert

Einleitung und Zielsetzung

Bei dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) handelt es sich um einen weltweit verbreiteten Erreger, der zu akuten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege führt. Erkranken können Menschen jeden Lebensalters, jedoch handelt es sich um einen der bedeutsamsten Erreger von Atemwegsinfektionen bei Kleinkindern und Säuglingen. Frühgeborene und Säuglinge mit Grunderkrankungen haben ein größeres individuelles Risiko, schwer an RSV zu erkranken, jedoch liegt der Hauptteil der Krankheitslast bei gesunden reifgeborenen Säuglingen.¹ Je nach Verlaufsform kann es zu leichten erkältungsähnlichen Symptomen kommen, die von selbst abklingen, oder das Virus kann zu schweren Infektionen der unteren Atemwege wie Pneumonien oder Bronchiolitis führen. Aufgrund eines hyperreaktiven Bronchialsystems können sich darüber hinaus Langzeitfolgen und Folgeerkrankungen entwickeln.² Besonders anfällig für schwere Verläufe sind Menschen mit Grunderkrankungen, ältere Menschen und Säuglinge, wobei sich nicht vorhersagen lässt, welche Säuglinge und Kleinkinder eine stationäre Behandlung benötigen.^{2,3}

Die folgende Fortbildung soll Grundkenntnisse zu der Verbreitung und dem Verlauf sowie der Pathophysiologie einer RSV-Infektion vermitteln und die Auswirkungen auf das Gesundheitssystem näher beleuchten.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte der Autorin, sie ist angestellte medizinisch-wissenschaftliche Redakteurin bei der DAP Networks GmbH. Die Fortbildung wurde auf Grundlage der zertifizierten CME-Fortbildung für Ärzte von Dr. Michael Hom „RSV – Erkrankungsschwere und Krankheitslast“ erarbeitet. Die DAP Networks GmbH hat für die Erstellung dieser Fortbildung finanzielle Unterstützung sowie Informationsmaterialien der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erhalten und setzt derzeit auch weitere Maßnahmen mit dieser Firma um.

Das Respiratorische Synzytial-Virus



1 Grundlagen

1.1 Epidemiologie

Das RS-Virus ist weltweit verbreitet und die häufigste Ursache für eine Bronchiolitis bei Säuglingen.⁴ Die globale Inzidenz von RSV-Atemwegserkrankungen liegt bei 48,5 Fällen bzw. 5,6 schweren Fällen pro 1.000 Kinder im 1. Lebensjahr. Es wird davon ausgegangen, dass innerhalb des 1. Lebensjahrs 50–70 % und bis zum Ende des 2. Lebensjahrs nahezu alle Kinder eine RSV-Infektion durchgemacht haben.² Infektionen treten zyklisch auf und sind in Saisonalität und Symptomatik mit Grippeinfektionen vergleichbar. Die Inzidenzen sind in Mitteleuropa demnach zwischen November und April am höchsten, wobei die meisten Fälle in der Regel zwischen Januar und Februar verzeichnet werden. In den restlichen Monaten treten Infektionen nur sporadisch auf.²

Wie hoch die Infektionsrate bei erwachsenen Menschen unter 65 Jahren ist, lässt sich nur schwer abschätzen. Da sie für gewöhnlich keine Symptome oder nur unkomplizierte Infektionen der oberen Atemwege aufweisen, werden sie selten auf RSV getestet und sind somit unterdiagnostiziert.

Darüber hinaus fällt es schwer, die Inzidenz bei älteren Menschen (über 65 Jahre) abzuschätzen. So wird aufgrund der limitierten Behandlungsoptionen oft nicht die Notwendigkeit für eine labor-diagnostische Abklärung gesehen oder es fehlt das Bewusstsein für RSV als wichtiger Auslöser viraler respiratorischer Erkrankungen. Des Weiteren musste für den Nachweis in der Vergangenheit, vor der flächendeckenden Verfügbarkeit von PCR-Tests, auf alternative Nachweismethoden zurückgegriffen werden, die eine geringere und/oder variable Sensitivität bei Erwachsenen aufweisen.^{2,5}

Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie auf die RSV-Ausbreitung

Während der SARS-CoV-2-Pandemie konnten mit Beginn der Saison 2020/2021 von der Norm abweichende RSV-Wellen beobachtet werden. So kam es aufgrund nichtpharmazeutischer Interventionen (soziale Distanzierung, Schließung von Schulen und Kindertagesstätten), die zur Eindämmung der Pandemie eingesetzt wurden, zu einer deutlichen Reduktion akuter Atemwegsinfektionen in der Allgemeinbevölkerung und einem kompletten Ausfall der RSV-Saison 2020/2021 in Deutschland und weiteren Ländern.^{6,7,8} Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass es mit Wegfallen der Covid-bezogenen Restriktionen im nachfolgenden Sommer zu einem atypisch starken außersaisonalen Anstieg von RSV-Infektionen kam, was zu einer erheblichen Krankheitslast sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich geführt hat. So lag die RSV-Infektionsrate bei den unter 1-Jährigen im 4. Quartal 2022 5-mal höher als im gleichen Zeitraum 2018, und der Anteil auf den Intensivstationen stieg um 350 %.⁹

1.2 Infektionsweg

Die Infektion erfolgt in erster Linie über Tröpfchen aus den Atemwegen, die durch Niesen oder Husten von einer infizierten Person übertragen werden.² Kinder infizieren sich meist außerhalb des eigenen Haushalts mit RSV, beispielsweise in der Schule, in der Kindertagesstätte oder dem

Das Respiratorische Synzytial-Virus



Kindergarten, und übertragen das Virus anschließend auf ihre Familienmitglieder.¹⁰ Darüber hinaus wird vermutet, dass auch eine Infektion über kontaminierte Oberflächen möglich ist. So können die Viren in respiratorischem Sekret auf Händen 20 Minuten, auf Papierhandtüchern und Baumwollkitteln 45 Minuten und auf Einmalhandschuhen, Stethoskopen und Kunststoffoberflächen mehrere Stunden überleben. Immunkompetente Patienten sind für gewöhnlich zwischen 3 und 8 Tagen infektiös, wohingegen Frühgeborene, Neugeborene sowie immundefiziente und immunsupprimierte Patienten das Virus über mehrere Wochen – in manchen Fällen sogar einige Monate – weitergeben können.²

1.3 Virologie und Pathologie

Bei dem RSV handelt es sich um ein einzelsträngiges (ss), negativ orientiertes (–) und unsegmentiertes RNA-Virus aus der Familie der Pneumoviridae, das eine doppelschichtige Lipidhülle mit eingelagerten Glykoproteinen (F- und G-Proteine) besitzt. Das RS-Virus bindet und fusioniert mit den zilientragenden Epithelzellen der Schleimhäute der Atemwege primär über die F- und G-Proteine.

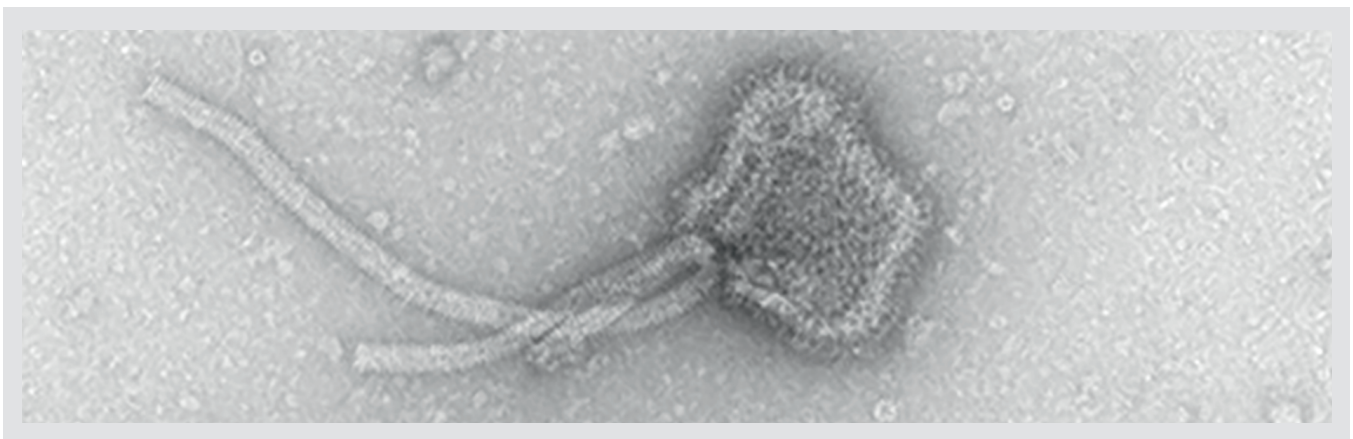


Abb. 1: Respiratorisches Synzytial-Virus

Für die Bindung an die Wirtszelle ist insbesondere das G-Protein verantwortlich, das in einer membrangebundenen und einer löslichen Form vorliegt, wobei die lösliche Form des G-Proteins bereits 12 Stunden nach der Infektion nachgewiesen werden kann. Untersuchungen an Mäusen deuten darauf hin, dass es vermutlich als eine Art Antigen-Ablenkung agiert, indem es eine fehlgeleitete Immunantwort auslöst.^{11,12} Membrangebundenes G-Protein bindet hingegen über eine Heparinbindedomäne an Glykosaminoglykane auf der Oberfläche der Wirtszelle.^{12,13} Anschließend fusioniert das Virus mit der Zelle über das F-Protein, indem das F-Protein an Rezeptoren der

Das Respiratorische Synzytial-Virus



Wirtszelle bindet, eine Konformationsänderung auslöst und die virale RNA in die Zelle entlassen wird (siehe Abb. 2). Nach der Infektion kommt es zu einem Zusammenschluss der Epithelzelle mit den Nachbarzellen, wodurch es zur Bildung eines mehrkernigen Zellkonglomerats kommt (die sog. Synzytie) und die virale Verbreitung ohne Beteiligung des extrazellulären Raums ermöglicht wird.^{14,15} Die geschädigten Epithelzellen werden als nekrotischer Zelldetritus in die Bronchien abgestoßen, was zu Entzündungsreaktionen sowie einer Verengung der Atemwege (pulmonale Obstruktion) bis hin zu einem Kollabieren der Lunge bzw. eines Lungenabschnitts (pulmonale Atelektase) führen kann. Da der Zelldetritus virologisch aktiv zu bleiben scheint, ist darüber hinaus eine weitere Ausbreitung des Erregers möglich.¹⁶

Es kann zwischen verschiedenen RSV-Subtypen unterschieden werden, wobei RSV A und RSV B zu den häufigsten Virusstämmen gehören und eine 50%ige Differenz im G-Protein aufweisen. Beide Subtypen zirkulieren meist gleichzeitig, allerdings dominiert RSV A in den meisten Jahren. Die Struktur des F-Proteins ist hingegen stark konserviert und unterscheidet sich kaum zwischen den Virusstämmen.¹⁴

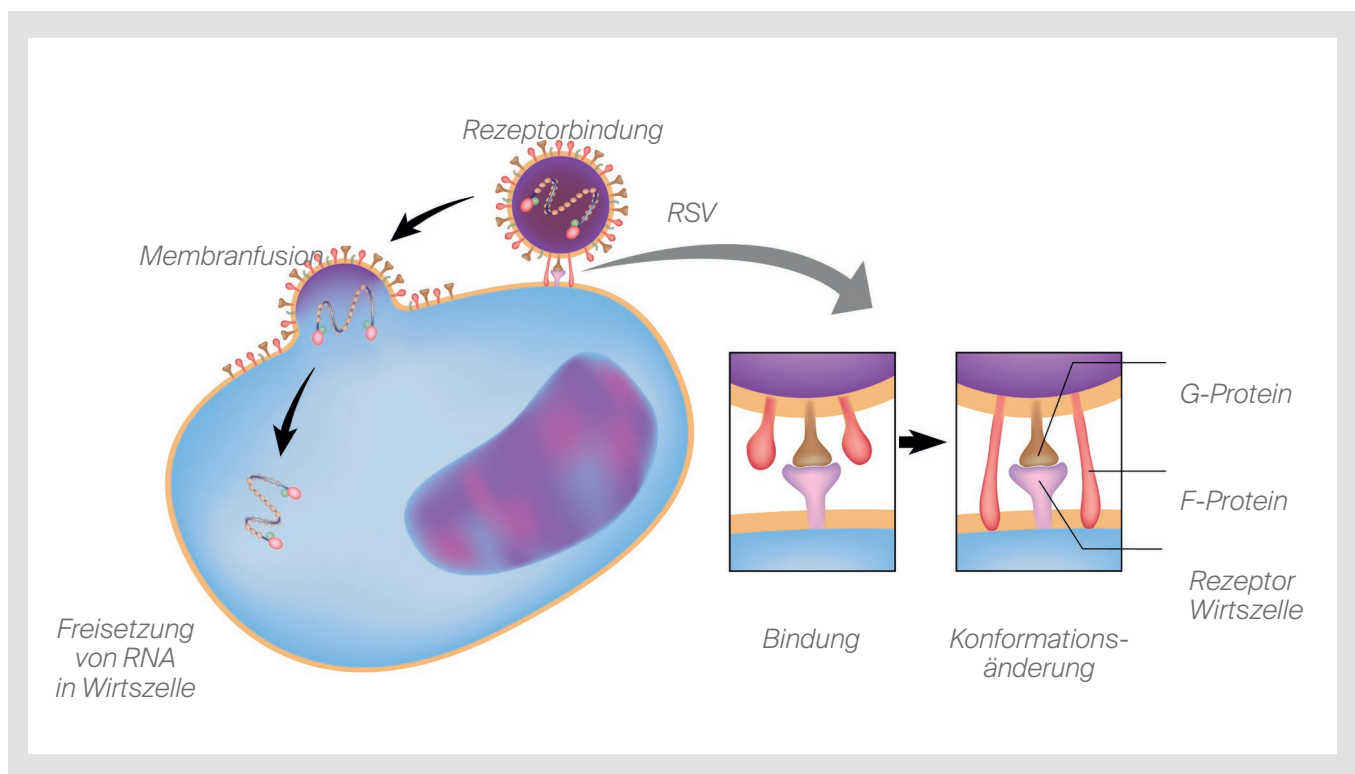


Abb. 2: Bindung und Eintritt des RS-Virus in eine Wirtszelle

Das Respiratorische Synzytial-Virus



2 Krankheitsverlauf

Wie eine RSV-Infektion verläuft, kann sich mitunter stark unterscheiden. So kann es neben einem asymptomatischen Verlauf zu einer leichten Atemwegsinfektion bis hin zu einer beatmungspflichtigen Erkrankung der unteren Atemwege kommen.

Die Inkubationszeit einer RSV-Infektion beträgt 2–8 und im Durchschnitt 5 Tage, wobei infizierte Personen bereits nach einem Tag und vor Symptombeginn andere Personen anstecken können. In der Regel verläuft die Erkrankung selbstlimitierend und die Epithelzellen regenerieren sich innerhalb von 4–8 Wochen.²

2.1 Symptome

Erste Symptome zeigen sich meist in Form von Erkrankungen der oberen Atemwege (Schnupfen, nichtproduktiver Husten, evtl. Pharyngitis), die innerhalb von 1–3 Tagen auch die unteren Atemwege (Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis) betreffen können.² Dabei kommt es vermehrt zu deutlicherem und produktiverem Husten und einer Steigerung der Atemfrequenz sowie Atembeschwerden (Dyspnoe), die in schweren Verläufen zu Atemaussetzern (Apnoe) führen können. Da bei Säuglingen die Bronchiolen einen deutlich kleineren Durchmesser als bei Erwachsenen aufweisen, besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer sog. expiratorischen Obstruktion, bei der es durch eine verlangsamte Ausatmung zu einer Überblähung der Lunge kommt.¹⁶ Die Symptomatik kann sich jedoch von Patient zu Patient unterscheiden und es kann zu schnellen Veränderungen des Zustands kommen, weshalb eine engmaschige Kontrolle unabdingbar ist.²

Zu den typischen Symptomen einer RSV-Bronchiolitis gehören neben einem reduzierten Allgemeinzustand Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (Trinkverweigerung, Reflux, Erbrechen, Dehydratation), eine beschleunigte Atmung, Husten und Dyspnoe unter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur. Darüber hinaus kann bei schweren Verläufen eine sog. „stille Obstruktion“ auftreten, bei der es zu einer gesteigerten Atemfrequenz (Tachypnoe) und einer peripheren Kreislaufperfusion kommt.²

Besonders betroffen von schweren Verläufen sind Frühgeborene, Kinder mit pulmonalen Vorerkrankungen oder Herzfehlern mit vermehrter Durchblutung sowie Erwachsene mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen und immundefiziente und immunsupprimierte Personen.²

Das Respiratorische Synzytial-Virus

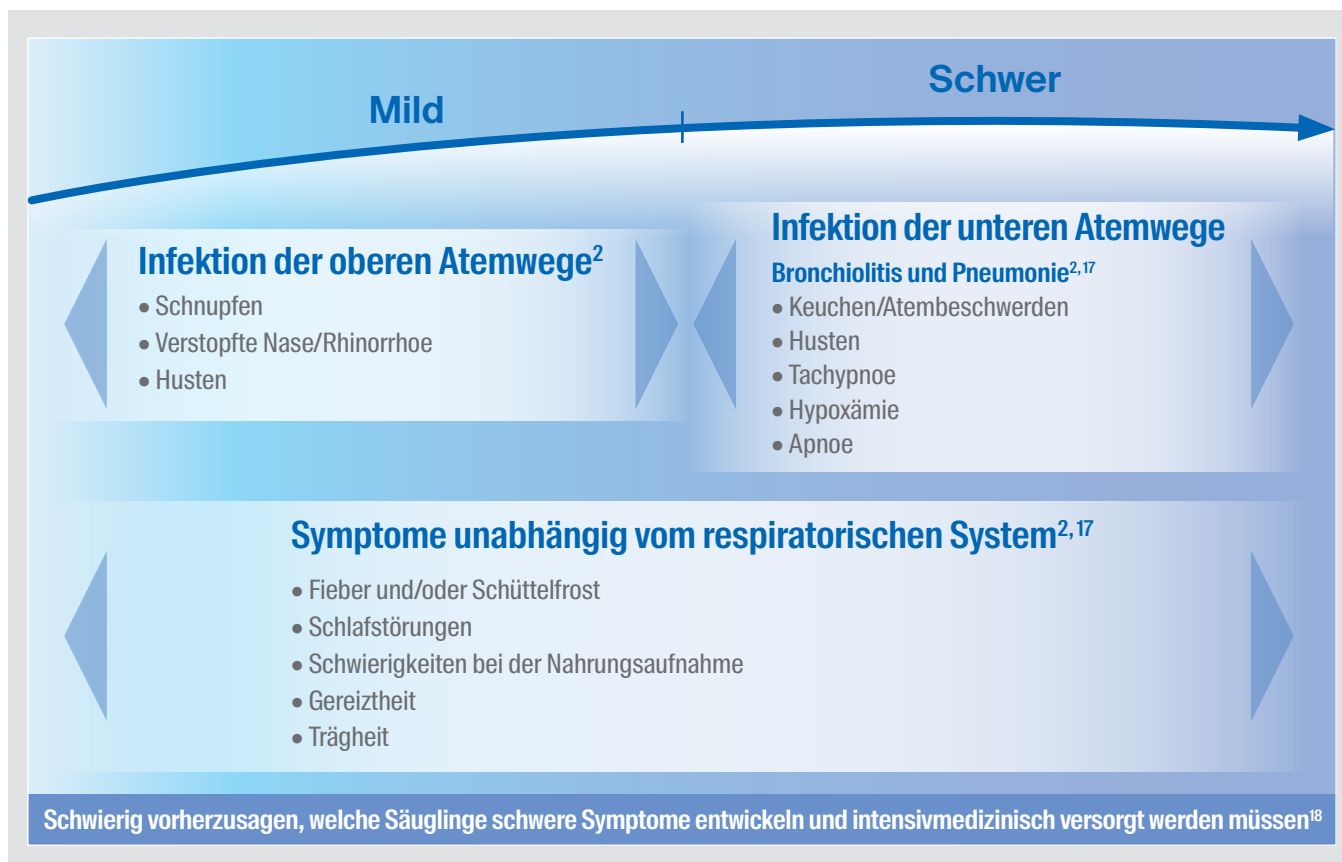


Abb. 3: Übersicht zu den typischen Symptomen einer RSV-Infektion bei Kleinkindern und Säuglingen^{2,17,18}

2.2 RSV-Reinfektionen

Reinfektionen mit RSV sind häufig und kommen in jedem Lebensalter vor. So erkranken mehr als 50 % aller Kinder innerhalb der ersten beiden Lebensjahre mehrmals an einer RSV-Infektion.¹⁹ Reinfektionen verlaufen in der Regel jedoch milder und dauern etwa 3–12 Tage an, respiratorische Symptome – insbesondere Husten – können allerdings bis zu 4 Wochen anhalten.

Bei Erwachsenen äußern sich Reinfektionen meist asymptomatisch oder in Form von grippalen Infekten (Müdigkeit, Schnupfen, nichtproduktiver Husten, evtl. Bronchitis, mit oder ohne Fieber), weshalb diese für gewöhnlich nicht auf eine RSV-Infektion getestet werden und dementsprechend unterdiagnostiziert sind.²

2.3 Koinfektionen und Langzeitfolgen

Zusätzlich zu einer RSV-Infektion können insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen virale und bakterielle Koinfektionen auftreten. Dazu zählen vor allem Infektionen mit Rhinoviren/Enteroviren, Influenza, Coronaviren, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.²⁰ RSV-infizierte Kinder haben in den ersten 6 Monaten darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Mittelohrentzündung (Otitis media), die eine Antibiotikatherapie erfordern kann.²¹ Als Langzeitfolgen kann es des Weiteren zu

Das Respiratorische Synzytial-Virus



einem hyperaktiven Bronchialsystem und einer Sensibilisierung für Allergene kommen.^{22,23} Bei Kindern, die während der ersten beiden Lebensjahre aufgrund einer RSV-Infektion ins Krankenhaus mussten, steigt obendrein das Risiko für die Entstehung und Verschlechterung von Asthma bronchiale, wobei allerdings nicht eindeutig geklärt ist, ob dies durch eine Prädisposition aufgrund anderer Faktoren für beide Krankheiten bedingt ist.^{24,25}

2.4 Risikofaktoren

Eine RSV-Infektion verläuft in der Regel ohne Komplikationen und heilt von selbst ab. Einige Risikofaktoren können jedoch einen schweren Verlauf begünstigen. Die Anzahl RSV-bedingter Hospitalisierungen von Säuglingen, die während (November bis März) bzw. außerhalb (April bis Oktober) einer RSV-Saison geboren wurden, unterscheidet sich kaum. Das größte Risiko, aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden, haben Säuglinge, die zwischen September und November geboren werden.²⁶ Darüber hinaus gibt es einige medizinische Risikofaktoren, die das Auftreten eines schweren Verlaufs begünstigen. Dazu zählen ein junges Alter bei der Infektion (> 3 Monate), Frühgeburten sowie Immundefizite und kardiovaskuläre Erkrankungen.¹⁶

Die Übertragung maternaler Antikörper und die Reifung der T-Zellen erfolgt vorrangig im 3. Trimenon, sodass extrem früh Geborene einen geringeren Immunschutz aufweisen und generell prädisponiert für einen schweren Verlauf sind.²⁷ Da auch über die Muttermilch Antikörper und Defensine übertragen werden, kann durch das Stillen das Risiko eines schweren RSV-Verlaufs gesenkt werden.^{28,29}

Neben medizinischen Risikofaktoren hat auch das soziale Umfeld einen Einfluss auf den Verlauf einer RSV-Infektion. Aufgrund des Übertragungsweges haben Kinder, die eine Kindertagesstätte besuchen, Kontakt zu älteren Geschwisterkindern im Kindergarten- oder Schulalter haben oder auf engem Wohnraum leben, durch die stärkere Exposition ein höheres Infektionsrisiko.³⁰ Niedriger sozialer Status sowie Tabakkonsum im näheren Umfeld können das Risiko einer stärker verlaufenden Infektion darüber hinaus weiter erhöhen.³¹

Übersicht: Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

- **Saisonale Risikofaktoren**
 - Geburt kurz vor oder während der RSV-Saison (August bis Dezember)
- **Medizinische Risikofaktoren**
 - Immunschwäche
 - Neuromuskuläre Erkrankungen
 - Schwere neurologische Erkrankungen
 - Niedriges Geburtsgewicht (< 10. Perzentile)
 - Mehrlingsgeburten
 - Stillen ≤ 2 Monate
 - Asthma/Giemen in der Familie
 - Männliches Geschlecht
 - Genetische Prädisposition

Das Respiratorische Synzytial-Virus



• Soziale Risikofaktoren

- Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter
- Kindertagesstätten
- Enge Wohnverhältnisse
- Niedriger sozialer Status
- Tabakkonsum in der Familie

Wie stark eine RSV-Infektion verläuft, ist schwer vorherzusagen. So können auch gesunde reifgeborene Kinder, die keine Risikofaktoren aufweisen, einen schweren Verlauf haben. In einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Hospitalisierungsrate gesunder Kinder unter 2 Jahren bei 67 % lag, auch wenn diese keine Grunderkrankungen aufwiesen oder termingerecht geboren wurden (siehe Abb. 4). Betrachtet man nur Kinder unter 12 Monaten, waren 72 % der hospitalisierten Kinder gesund und wiesen keine Vorerkrankungen oder andere Komorbiditäten auf.¹⁸

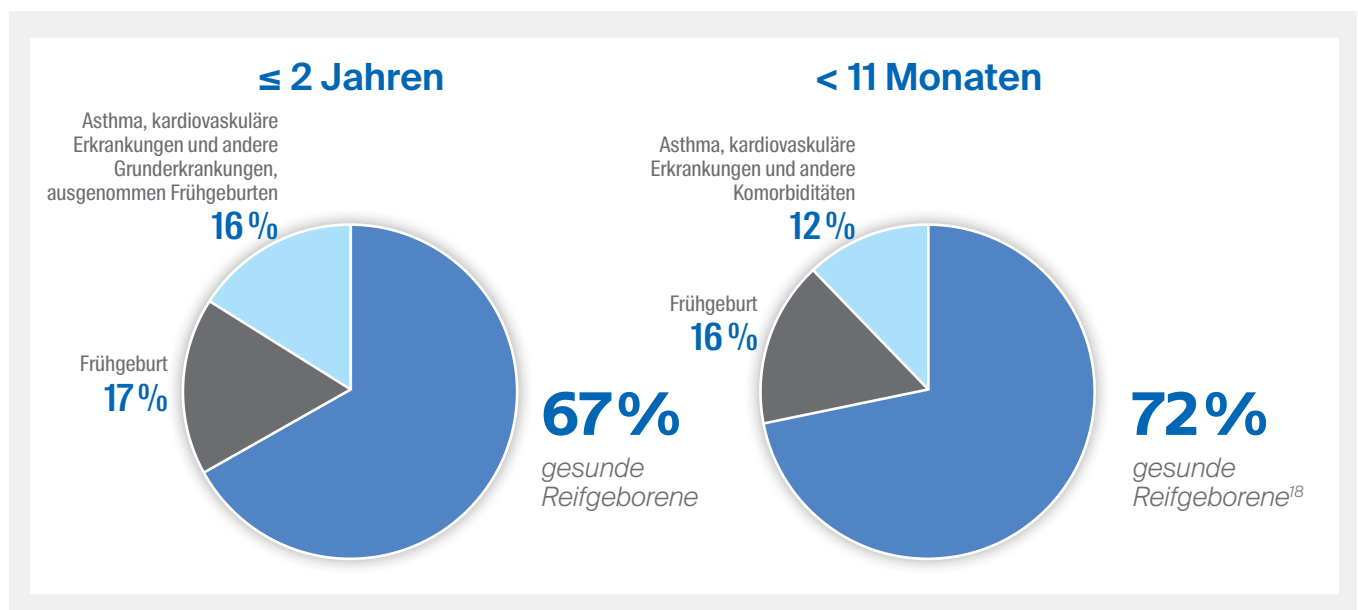


Abb. 4: Übersicht über den Gesundheitszustand der Kinder, die RSV-bedingt hospitalisiert werden mussten; links: Kinder ≤ 2 Jahre, rechts: Kinder < 11 Monaten; modifiziert nach Arriola et al. 2020



3 Krankheitslast und Therapie

3.1 Krankheitslast

Krankheiten bedeuten neben der individuellen gesundheitlichen Belastung auch immer eine ökonomische Krankheitslast. Im Falle von RSV-Infektionen kommt es insbesondere während der RSV-Saison zu einer verstärkten Auslastung der niedergelassenen Kinderärzte und Krankenhäuser. Dabei ist nicht vorherzusehen, welche Säuglinge infolge einer schweren RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, da jeder Säugling unter 12 Monaten, unabhängig von Gesundheitszustand und Geburtszeitpunkt, einen schweren Verlauf entwickeln kann, der einer Krankenhauseinweisung bedarf.³² Bereits vor der Covid-19-Pandemie war RSV bei Säuglingen durchgehend die Hauptursache für Hospitalisierungen aufgrund schwerer akuter Infektionen der unteren Atemwege.³²

Die vergangene RSV-Saison verlief von Mitte Oktober 2022 (Kalenderwoche 41) bis Mitte Januar 2023 (Kalenderwoche 3).³³ Anfang Januar machten RSV-Infektionen 72,31 % der Hospitalisierungen aufgrund von Atemwegserkrankungen in Kinderkliniken aus, wobei es sich um den Höchstwert dieser RSV-Saison handelte. In dem Zeitraum vom 22.11.2022 bis zum 03.01.2023 lag der RSV-Anteil konstant über 55 %. Bei den Kinderärzten wurden die meisten RSV-Patienten ebenfalls zu dieser Zeit vorstellig und machten mindestens einen Anteil von 20 % aus.³⁴ RSV ist der führende Grund für atemwegsassoziierte Krankenhauseinweisungen bei Säuglingen und Kleinkindern, wobei der Anteil an Säuglingen unter 1 Jahr am größten ist.^{32,35} Zwischen Oktober 2021 und Januar 2022 wurden im Schnitt 3,6 ($\pm 2,2$) Patienten pro Krankenhaus und Tag wegen RSV auf eine allgemeine Station aufgenommen. 66 % der Kinder waren dabei unter 1 Jahr alt und 11,5 % benötigten eine respiratorische Unterstützung.³⁶

Hinweis: Die Krankheitslast beschreibt die Auswirkung einer gesundheitlichen Belastung auf die Gesellschaft. Beeinflusst wird diese durch die Erkrankungshäufigkeit, die Sterberate sowie das Ausmaß an zusätzlich entstehenden Behinderungen.

Mit RSV ist eine erhebliche Belastung des ambulanten Gesundheitsbereichs verbunden, denn bis zu einem Alter von 2 Jahren haben nahezu alle Kinder mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht.¹⁹ So verursachte 2017 die ambulante und stationäre Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern unter 5 Jahren weltweit Kosten in Höhe von schätzungsweise 4,82 Milliarden Euro, wobei ca. die Hälfte der Kosten auf den ambulanten Sektor entfiel.³⁷ Darüber hinaus nehmen Kinder, die aufgrund einer RSV-Infektion als Säuglinge stationär aufgenommen wurden, das Gesundheitssystem in den Folgejahren mehr in Anspruch als andere Kinder.³⁸

3.2 Therapie

Die Therapie einer RSV-Infektion besteht derzeit lediglich aus der gezielten Symptomlinderung, da eine kausale Behandlung nicht möglich ist. Vor allem sollte auf eine ausreichende Mobilisation des Sekrets geachtet werden. Das kann besonders durch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr,

Das Respiratorische Synzytial-Virus



Nasenspüllösungen und -tropfen sowie Sekretolytika erreicht werden. Der Oberkörper sollte etwas höher gelagert werden als der Rest des Körpers, um das Abhusten und die Atmung zu erleichtern. Falls notwendig können auch fiebersenkende Arzneimittel eingesetzt werden. Um die Heilung zu unterstützen, sollten darüber hinaus Stress und Anstrengung vermieden und das Kind warm und ruhig gehalten werden.

Da es sich um einen viralen Erreger handelt, ist eine Antibiotikabehandlung unwirksam. Sie sollte nur zur Behandlung einer nachgewiesenen bakteriellen Koinfektion eingesetzt werden.²

Schwere Verläufe, die einer stationären Behandlung bedürfen, können im Krankenhaus symptomatisch behandelt werden. Falls nötig kann die Atmung durch die zusätzliche Sauerstoffgabe mit einer Continuous-positive-Airway-Pressure(CPAP)-Maske oder Intubation unterstützt oder Atemnot mithilfe von Bronchodilatoren (z. B. Adrenalin) gelindert werden.²

4 Prävention

Es gibt verschiedene Präventionsstrategien, um Säuglinge und Kleinkinder vor einer RSV-Infektion zu schützen. So kann neben der aktiven Immunisierung des Säuglings eine passive Immunisierung über die Mutter oder über monoklonale Antikörper erfolgen.

4.1 Aktive Immunisierung

Bei einer aktiven Immunisierung wird das Immunsystem durch das Verabreichen abgeschwächter Krankheitserreger (z. B. in Form eines Totimpfstoffs) zur Produktion von Antikörpern angeregt, wodurch ein langfristiger Immunschutz aufgebaut werden soll. Eine aktive Immunisierung bei Neugeborenen gestaltet sich jedoch schwierig.³⁹ Säuglinge sind in den ersten 6 Monaten nach der Geburt nur eingeschränkt in der Lage, auf Antigene zu reagieren und nach einer Impfung eine anhaltende adaptive Immunreaktion zu generieren. Aufgrund der sehr frühen Exposition gegenüber RSV und der großen Anfälligkeit frühgeborener bzw. junger Säuglinge würden diese durch eine aktive Immunisierung somit nicht ausreichend geschützt werden.⁴⁰ Aktive Impfstoffe zur Immunisierung von Säuglingen sind in der Entwicklung, jedoch in den nächsten Jahren nicht zu erwarten.

Hinweis: Eine aktive Immunisierung für Personen über 60 Jahre wurde kürzlich durch die Europäische Kommission zugelassen.⁴¹

Das Respiratorische Synzytial-Virus



4.2 Passive Immunisierung

4.2.1 Maternale Immunisierung

Ziel der maternalen Immunisierung ist es, Neugeborene passiv durch eine Impfung der Mutter zu schützen. Dabei wird sich zunutze gemacht, dass Feten bereits während der Schwangerschaft über die Plazenta mit maternalen Antikörpern versorgt werden, um das noch nicht ausgeprägte Immunsystem während der ersten Lebensmonate zu unterstützen (Nestschutz). Durch die Impfung der Mutter sollen so Neugeborene vor RSV-Infektionen direkt nach der Geburt geschützt werden. Das Prinzip der maternalen Immunisierung hat sich bei Krankheiten wie Influenza oder Pertussis bewährt, da sowohl die Mutter als auch der Säugling davon profitieren und die Immunisierung unabhängig von der Immunfunktion des Fötus ist. Aufgrund der meist nur sehr milden Symptome bei Erwachsenen profitieren bei der maternalen RSV-Immunisierung jedoch meist nur die Säuglinge. Zu bedenken ist jedoch, dass der Immunschutz von der Immunogenität des Impfstoffs bei der Mutter abhängt und durch den Zeitpunkt der Impfung bestimmt wird. Wie lange der Impfschutz besteht, kann somit variieren und frühgeborene Kinder erhalten möglicherweise keinen vollständigen Schutz und sind nicht über die Gesamtzeit einer RSV-Saison geschützt.⁴⁰ Insbesondere die durch die Covid-19-Pandemie ausgelöste Verschiebung der RSV-Saison erschwert darüber hinaus das richtige Abpassen des idealen Impfzeitpunkts, wodurch womöglich keine ausreichende Immunisierung erreicht wird.

4.2.2 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper werden in bestimmten Zelllinien gebildet und richten sich gegen einen spezifischen Bestandteil eines Antigens, das sog. Epitop. Um besonders gefährdete Säuglinge und Kleinkinder vor RSV zu schützen, stand in der Vergangenheit der monoklonale Antikörper Palivizumab zur Verfügung. Mit der Einführung von Nirsevimab ist nun der erste langwirksame Antikörper zur Prävention von RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen erhältlich.

Palivizumab

Säuglinge und Kleinkinder mit individuellem Risiko können durch eine passive Immunisierung mit Palivizumab vor einer RSV-Infektion geschützt werden.

Zu diesen zählen Kinder:

- die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind,
- unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden,
- unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das A-Epitop des Fusionsproteins des Virus richtet, wodurch dessen Eindringen in die Zelle verhindert wird.⁴² Er bietet einen schnellen Immunschutz, der unabhängig von der Funktion des Immunsystems des Säuglings ist. Aufgrund der geringen Halbwertszeit muss er jedoch monatlich über die gesamte RSV-Saison (gewichtsabhängig, meist 5 Dosen à 0,5 ml oder 1 ml) intramuskulär appliziert werden.^{42,43} Entsprechend hoch sind die Behandlungskosten.

Das Respiratorische Synzytial-Virus



Nirsevimab

Als neue Option zur RSV-Prophylaxe steht seit September 2023 Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen zur Verfügung. Er wurde Ende 2022 von der EMA für alle Säuglinge zugelassen: Säuglinge mit individuellem Risiko, Frühgeborene und gesund Reifgeborene. Nirsevimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper mit verlängerter Halbwertszeit über die Dauer einer typischen RSV-Saison. Die Behandlungszeit richtet sich dabei nach dem Geburtstermin. So sollten Säuglinge, die während der RSV-Saison geboren werden, nach der Geburt immunisiert werden. Bei Säuglingen, die außerhalb der Saison geboren werden, sollte die Immunisierung hingegen zu Saisonbeginn erfolgen.

Der Antikörper richtet sich gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins von RSV (RSV-F-Protein), indem er an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle bindet. Auf diese Weise wird der entscheidende Membranfusionsschritt während des Viruseintritts unterbunden und das Virus neutralisiert. Nirsevimab wurde darüber hinaus mit einer 3-fachen Aminosäuresubstitution (YTE) in der Fc-Region modifiziert, wodurch die Halbwertszeit verlängert wurde und ein Schutz für mindestens 5 Monate besteht.⁴⁴ Mit einer einmaligen Injektion (gewichtabhängig, Fertigspritzen mit 50 mg oder 100 mg) kann somit ein Immunschutz über eine komplette RSV-Saison gewährleistet werden.⁴⁵

Studienlage zu Nirsevimab

Die Wirkung und Sicherheit von Nirsevimab wurden in den Zulassungsstudien Phase-2b⁴⁴, MELODY⁴⁶ und MEDLEY⁴⁷ sowie der anschließenden HARMONIE-Studie⁴⁸ untersucht. In der zuletzt durchgeführten praxisnahen Phase-3b-Studie konnte eine Reduktion der Hospitalisierungen durch RSV-bedingte Erkrankungen der unteren Atemwege bei Säuglingen unter 12 Monaten um 83,21% im Vergleich zu Säuglingen ohne RSV-Prävention beobachtet werden. Untersucht wurden dafür über 8.000 Säuglinge aus Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich, die während der RSV-Saison 2022/2023 unter realen, praxisnahen Bedingungen eine einmalige Dosis Nirsevimab erhielten.

4.2.3 Zusammenfassung: Immunisierungen im Vergleich

Es gibt denkbar unterschiedliche Strategien zum Schutz von Säuglingen gegen RSV in ihrer ersten RSV-Saison. So vermittelt die aktive Immunisierung mithilfe eines Impfstoffs üblicherweise einen langfristigen Immunschutz, allerdings kann dieser aufgrund der verminderten Fähigkeit von Neugeborenen, Antikörper und somit eine Immunantwort zu produzieren, theoretisch erst ab 6 Monaten einen ausreichenden Schutz bieten. Aktuell ist jedoch noch keine aktive Immunisierung in Sicht.

Säuglinge können in ihrer ersten RSV-Saison über eine passive maternale Immunisierung oder eine passive Immunisierung mit langwirksamen monoklonalen Antikörpern geschützt werden. Da der Immunschutz des Säuglings bei der maternalen Immunisierung jedoch maßgeblich von dem Immunisierungszeitpunkt der Mutter sowie dem Geburtstermin abhängt, kann seine Dauer – ins-

Das Respiratorische Synzytial-Virus



besondere bei Frühgeborenen und Säuglingen, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden – mitunter stark schwanken. Die passive Immunisierung mit langlebigen Antikörpern wie Nirsevimab bietet einen Schutz über die typische Dauer einer RSV-Saison und kann je nach Geburts-termin vor oder während der RSV-Saison verabreicht werden.

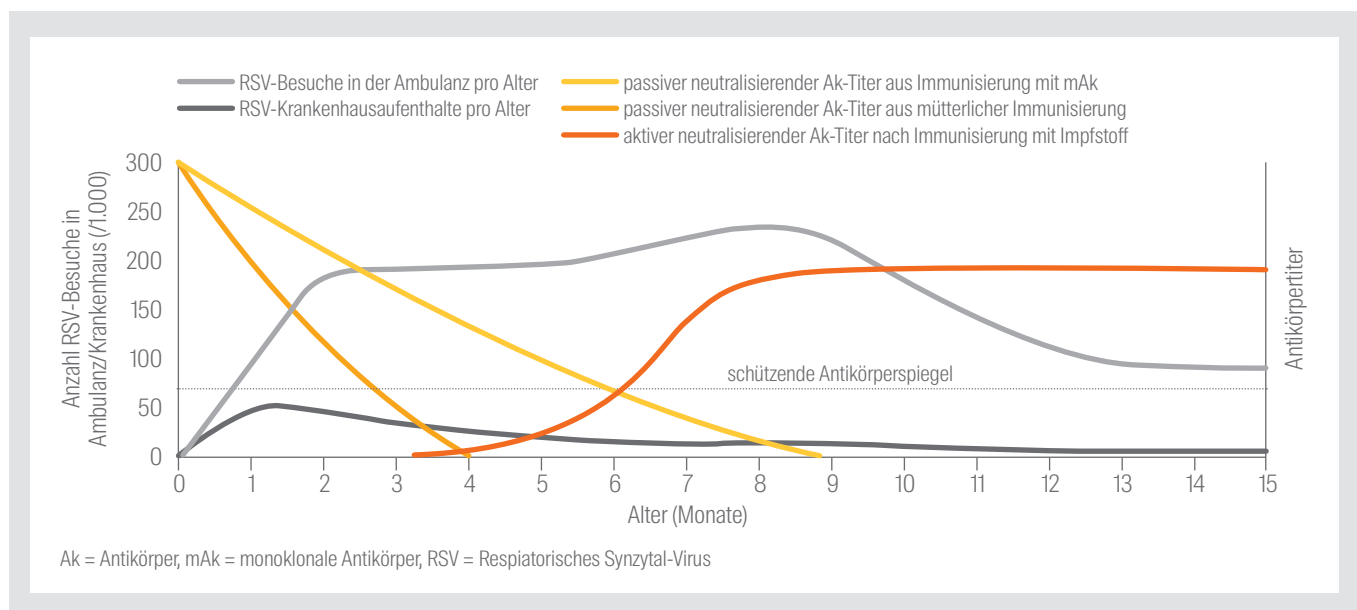


Abb. 5: RSV-Immunisierungsstrategien im Vergleich; modifiziert nach Esposito S et al. *Front Immunol* 2022; 13: 880368

5 Fazit

Auch wenn eine RSV-Infektion in den meisten Fällen selbstlimitierend verläuft, stellen schwerere Verläufe eine große Belastung für Betroffene und das Gesundheitssystem dar. So ist die RSV-bedingte Bronchiolitis eine der Hauptursachen für Hospitalisierungen bei Kindern unter 12 Monaten und weltweit die zweithäufigste Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern. Obwohl einige Risikofaktoren, wie ein niedriges Geburtsgewicht oder genetische Prädispositionen, das Auftreten eines schweren Verlaufs begünstigen, kann auch bei gesunden reifgeborenen Kindern ohne Vorerkrankungen eine Hospitalisierung aufgrund einer schweren Symptomatik nötig sein. Eine passive Immunisierung mit langwirksamen monoklonalen Antikörpern könnte zukünftig helfen, Neugeborene und Säuglinge in ihrer ersten RSV-Saison vor schweren RSV-Verläufen zu schützen und die Krankheitslast zu senken. Wichtig ist dafür eine umfassende Aufklärung über die möglichen Immunisierungsstrategien, um Eltern zu sensibilisieren und die Akzeptanz zu steigern.

Das Respiratorische Synzytial-Virus



„Es sind nicht nur die klassischen Risikokinder, die besonders gefährdet sind für eine schwere RSV-Infektion. Es sind auch die gesunden, reifgeborenen Kinder, bei denen eine RSV-Infektion einen schweren Verlauf nehmen kann – insbesondere im 1. Lebensjahr. Und das sind auch die, die zum Großteil in den Kliniken ankommen.“

Hier berichtet Priv.-Doz. Dr. Martin Wetzke aus seiner Klinik.

Wetzke M. „RSV bei Säuglingen: Wo liegt die wahre Krankheitslast?“. Vortrag beim Berliner Impfforum, präsentiert von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2022.

- 1 Hall CB et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013; 132(2): e341–e8
- 2 Robert Koch-Institut: Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV), abrufbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html, Stand: 06.02.2022, zuletzt abgerufen am 09.08.2023
- 3 Bianchini S et al. Role of respiratory syncytial virus in pediatric pneumonia. *Microorganisms* 2020; 8(12): 2048
- 4 Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *New England Journal of Medicine* 2016; 374(1): 62–72
- 5 Falsey AR et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(17): 1749–1759
- 6 Lange M et al. Non-appearance of the RSV season 2020/21 during the COVID-19 pandemic—prospective, multicenter data on the incidence of respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 561–562, doi: 10.3238/arztebl.m2021.0300
- 7 Bardsley M et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: 56–66
- 8 Hamid S et al. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus – United States, 2017–2023, Morbidity and Mortality Weekly Report, Weekly, Vol. 72, No. 14
- 9 DAK Kinder- und Jugendreport 2023: Sonderanalyse – RSV-Infektionen und andere Atemwegserkrankungen in der Krankenhausversorgung, abrufbar unter: [https://www.dak.de/dak/bundesthemen/rsv-infektionen-fuenfmal-so-viele-klinikbehandlungen-bei-neugeborenen-und-saeuglingen-im-winter-2022-2610314.html#/,](https://www.dak.de/dak/bundesthemen/rsv-infektionen-fuenfmal-so-viele-klinikbehandlungen-bei-neugeborenen-und-saeuglingen-im-winter-2022-2610314.html#/) zuletzt abgerufen am 09.06.2023
- 10 Centers für Disease Control and Prevention: RSV Transmission. Abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html>, Stand: 01.11.2022, zuletzt abgerufen am 09.08.2023
- 11 Bukreyev A et al. The Secreted Form of Respiratory Syncytial Virus G Glycoprotein Helps the Virus Evade Antibody-Mediated Restriction of Replication by Acting as an Antigen Decoy and through Effects on Fc Receptor-Bearing Leukocytes. *J Virol* 2008; 82: 12191–12204, doi: 10.1128/JVI.01604-08
- 12 Harrison C and Tripp RA. Immunopathology of RSV: An Updated Review. *Viruses* 2021, 13, 2478, <https://doi.org/10.3390/v13122478>
- 13 Griffiths C et al. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 277–319, doi: 10.1128/CMR.00010-16
- 14 Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology* 2019; 17(4): 233–245
- 15 Domachowski JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12(2): 298–309
- 16 Pickles RJ, DeVincenzo JP. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis. *The Journal of Pathology* 2015; 235(2): 266–276
- 17 Centers of Disease Control and Prevention: RSV in Infants and Young Children, abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>, zuletzt abgerufen am 25.10.2022
- 18 Arriola CS et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged < 2 years in the United States, 2014–15. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020; 9(5): 587–595
- 19 Glezen WP et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *American Journal of Diseases of Children* 1986; 140(6): 543–546
- 20 Pacheco GA et al. Bacterial and Viral Coinfections with the Human Respiratory Syncytial Virus. *Microorganisms* 2021; 9(6): 1293
- 21 Abreo A et al. Infant respiratory syncytial virus bronchiolitis and subsequent risk of pneumonia, otitis media, and antibiotic utilization. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71(1): 211–214
- 22 Kitsantas P, Nirmalraj L. Effects of respiratory syncytial virus infection in infancy on asthma and respiratory allergy in 6-year-old children. *Southern Medical Journal* 2018; 111(11): 698–702
- 23 Schauer U et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *European Respiratory Journal* 2002; 20(5): 1277–1283
- 24 Coutts J et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 2020; 55(5): 1104–1110
- 25 Driscoll AJ et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine* 2020; 38(11): 2435–2448
- 26 Demont C et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21(730)
- 27 Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013; 7: 79
- 28 Jang MJ et al. Positive association of breastfeeding on respiratory syncytial virus infection in hospitalized infants: a multicenter retrospective study. *Clin Exp Pediatr* 2020; 63(4): 135–140
- 29 Gómez-Acebo I et al. Feeding in the first six months of life is associated with the probability of having bronchiolitis: a cohort study in Spain. *International Breastfeeding Journal* 2021; 16(82)
- 30 Kombe IK et al. Integrating epidemiological and genetic data with different sampling intensities into a dynamic model of respiratory syncytial virus transmission. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 1–12

Das Respiratorische Synzytial-Virus



- 31 Thwaites R et al. Clinical burden of severe respiratory syncytial virus infection during the first 2 years of life in children born between 2000 and 2011 in Scotland. *European Journal of Pediatrics* 2020; 179(5): 791–799
- 32 Wick M et al. Inpatient Burden of Respiratory Syncytial Virus in Children ≤ 2 Years of Age in Germany: A Retrospective Analysis of Nationwide Hospitalization Data, 2019–2021, Poster presented at ISPOR Europe 2022, Vienna, 6–9 November 2022
- 33 Robert Koch-Institut: ARE-Wochenbericht, Kalenderwoche 18 (1.5. bis 7.5.2023)
- 34 PAPI-Studie – Studiendaten Saison 2022/2023, abzurufen unter: <https://papi-studie.de/studiendatenbericht-saison-22-23/>, zuletzt abgerufen am 09.08.2023
- 35 Leader S et al. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 629–632
- 36 Tenenbaum T et al. High burden of RSV hospitalizations in Germany 2021–2022, *Infection* 2022; 50: 1587–1590, <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01889-6>
- 37 Zhang S et al. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2020; 222(Supplement_7): S680–S7
- 38 Simoes EAF et al. *J Infect Dis* 2020; 221(8): 1256–1270
- 39 Eichinger KM et al. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy* 2021, Vol. 9: 1–21, doi: 10.1177/2515135520981516
- 40 Baraldi E et al. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future? *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2022, Vol. 18, No. 4, <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2079322>
- 41 European Medicines Agency: Arexvy, abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>, zuletzt abgerufen am 13.07.2023
- 42 Fachinformation Synagis, Stand: März 2022
- 43 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern 2018
- 44 NCT02878330 (Phase-2b), Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 415–425
- 45 Fachinformation Beyfortus, Stand: April 2023
- 46 NCT03979313 (MELODY), Muller WJ et al. *N Engl J Med* 2023; 388(16): 1533–1534
- 47 NCT03959488 (MEDLEY), Domachowske J et al. *N Engl J Med* 2022; 386(9): 892–894
- 48 Drysdale S et al. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

sanofi

DAP