



# RSV Infektionen

22. Februar 2023



**Horst von Bernuth**  
**Pädiatrische Pneumologie, Immunologie  
und Intensivmedizin**

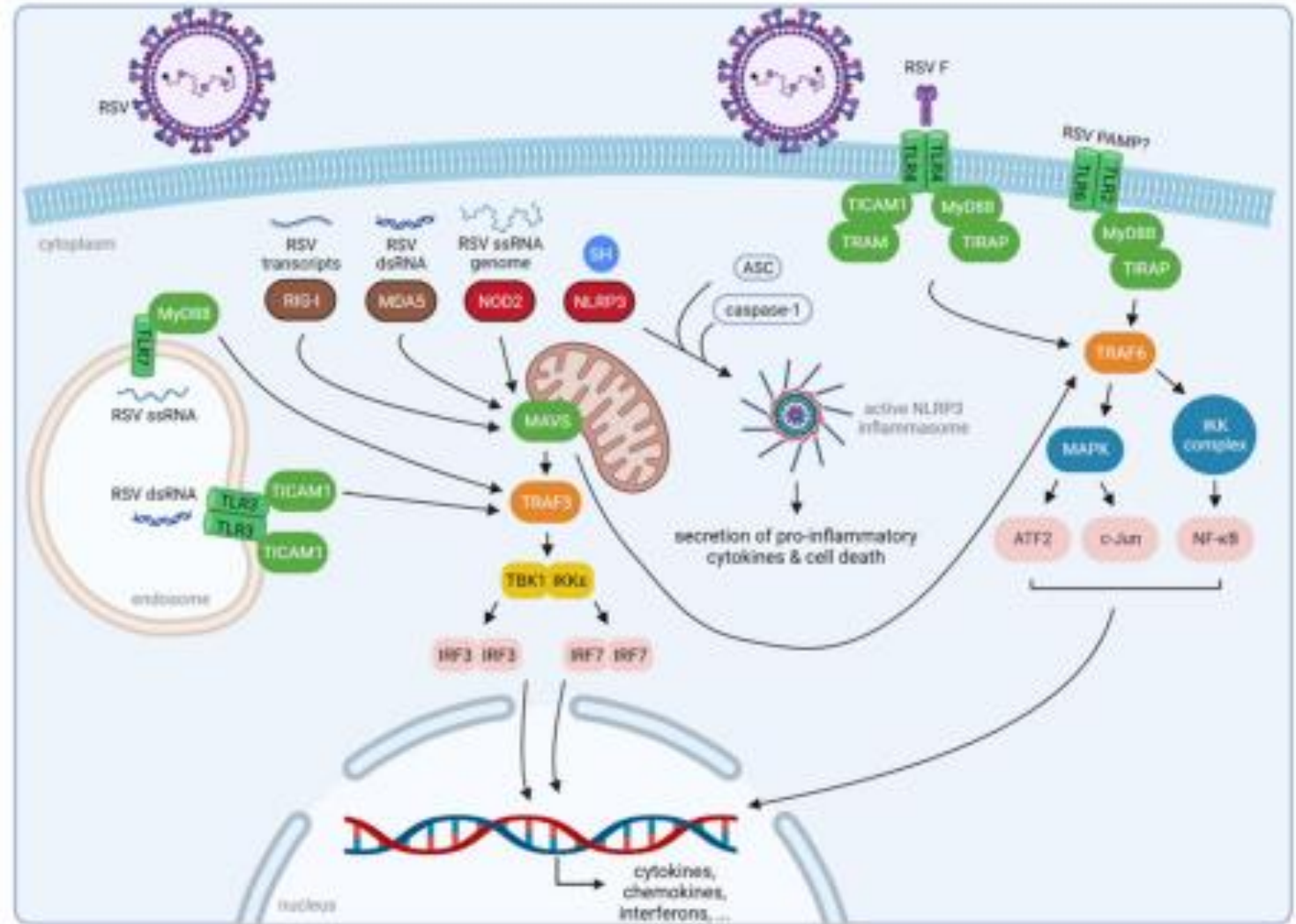
<b>TAGESSPIEGEL</b>	<b>Sorge wegen RS-Virus</b> Die nächste Krankheitswelle rollt durch Berlins Schulen	1.12.2022
<b>TAGESSPIEGEL</b>	<b>Erkältungskrise in Berlin</b> Kliniken fürchten weitere Verschärfung der Lage durch RSV-Infektionen	9.12.2022
<b>t-online.</b> Nachrichten für Deutschland	Kliniken am Limit <b>"Auf den Intensivstationen liegen fast ausschließlich Säuglinge"</b>	13.12.2022
<b>Berliner Morgenpost</b>	Berlin hat den höchsten Krankenstand aller Zeiten	20.12.2022
<b>Berliner Zeitung</b>	Gute zu RSV- und Grippewelle in Berlin: Lage an Kinderkliniken „dramatisch“	20.12.2022

# Agenda

1. Pathophysiologie – und klinisches Bild. Wer ist gefährdet?
2. Epidemiologie. Welche Bedeutung hat das Thema?
3. Palivizumab – „Die RSV-Impfung“ – Wer profitiert?
4. Nirsevimab – „Die Neue RSV-Impfung“? – Was wird anders?
5. Schutz durch aktive Immunisierung Schwangerer?
6. Zusammenfassung

# 1. Pathophysiologie

1. Abwehr gegen RSV – Epithelium des Respirationstraktes - „Intrinsische Immunität“
  2. Über Rezeptoren werden Virusbestandteile erkannt
    1. Toll-Like-Rezeptoren (TLR)
    2. RIG-LIKE-Rezeptoren (RLR)
    3. NOD-Like-Rezeptoren (NLR)
  3. Endstrecke der intrinsischen Immunantwort ist die Bildung von Cytokinen, Chemokinen und Typ I/ III Interferonen (insbesondere IFN-λ)
- 
1. Non-structural Proteine (NS1 und NS2) dämpfen die Bildung von Typ I/III Interferonen



van Royen et al, Viruses 2022

# 1. Pathophysiologie

1. RSV – Wintervirus
2. Keine systemische Infektion – Virus nur in der Lunge
3. Keine vor vollständiger Reinfektion schützende T oder B zelluläre Gedächtnisantwort, aber Reinfektion dtl schwächer

*Besondere Gefährdung durch:*

1. Vorschädigung des Epithels: Frühgeburtlichkeit, Herzfehler, Tabakrauch, ...
2. Vorschädigung des Epithels: Chemotherapie
3. Verstärkte Interferonantwort (?): Trisomie 21
4. Letale Verläufe bei Patienten mit schweren T Zell Defekten nur einzelne Berichte

*von Bernuth, Strenger, Stock, ERS Handbook, Pediatric Respiratory Medicine, 2. Ausgabe 2021*

*Mori et al, J Infect & Chemotherapy 2014; Tejada et al, Adv Ther 2022; Soomann et al, J Clin Immunol 2023*

# 1. Klinisches Bild

1. Besonders gefährdet: Junge Säuglinge < 6 Monate, < 12 Monate, < 24 Monate (Vor COVID-19)
2. Bronchiolitis und Bronchitis
3. Viel Mukus
4. Apnoen – je jünger desto häufiger
5. Verlauf über 5 – 7 Tage
6. Therapie:
  - GGF höherprozentiges Kochsalz?
  - Kein Stellenwert für Kortison
  - High-Flow CPAP
  - Ribavirin nur für ausgesuchte Hämatologische Patienten

# 2. Epidemiologie - weltweit

1. 99% aller Kinder bis zum Ende des 2. LJ einmal mindestens einmal erkrankt
2. 50 – 200.000 Tote / Jahr – zu 99% in „low resource countries“
3. 2015: 3 Millionen Hospitalisierungen, 118 000 Tote (ca 45% in beiden Gruppen < 6 Monate alt)

*Shi et al, Lancet 2017*

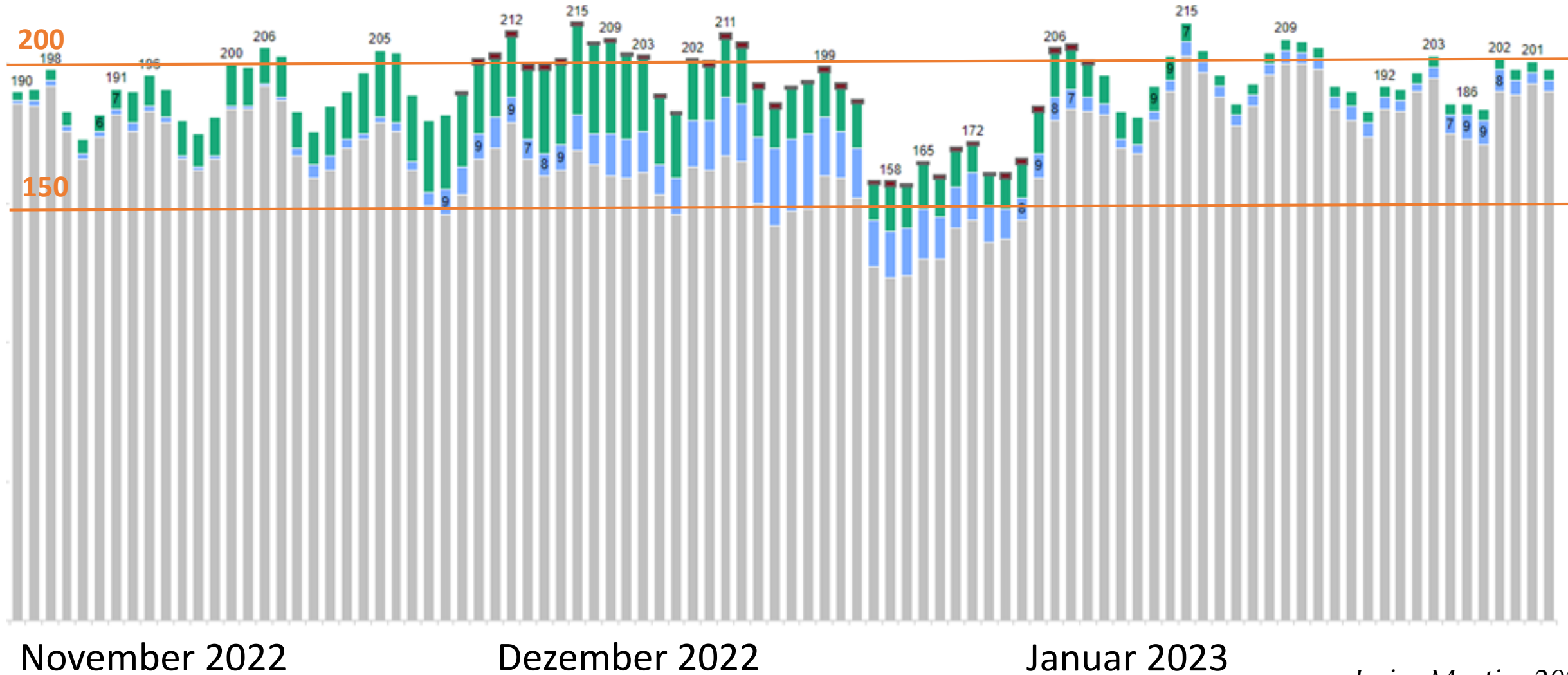
*von Bernuth, Strenger, Stock, ERS Handbook, Pediatric Respiratory Medicine, 2. Ausgabe 2021*

# 2. Epidemiologie in Berlin in 2023

■ RSV-Infektionen

■ Influenza-Infektionen

Behandelte Kinder Charité / Tag



Luise Martin, 2023



## 2. Epidemiologie – weltweit nach COVID-19

RSV disease did not seem to be more severe for the individual child during the RSV resurgence in 2021 following relaxation of COVID-19 restrictions.

However, hospital admissions were higher among older children, possibly due to a postponed first RSV infection or no recent reinfection.

Older children without risk factors for severe RSV disease had atypical complications that led to intubation.

If new RSV-preventive interventions for healthy infants delay first RSV infection, a higher number of older children might be admitted to hospital due to atypical clinical phenotypes, rather than classical bronchiolitis.

*Nygaard et al, Lancet Child Adolescent Health, 2023*

# 3. Palivizumab

1. Bisher keine aktive Impfung – mRNA Impfstoff in Klinischer Testung
2. Passive Immunisierung durch Palivizumab („Synagis“) – Antikörper gegen das F-Protein von RSV
3. Erste Zulassung- nach Ergebnissen des IMpact Trial 1999
  1. 50% der Kinder Frühgeborene (< 35. Schwangerschaftswoche)
  2. Deutlich geringere Hospitalisierungsrate Frühgeborener
  3. Keine geringere Mortalität
  4. Kritik: „high resource country“ und „Anteil Frühgeborener nicht wie in Gesamtbevölkerung“
4. Vergleich der Schweizer und Österreichischen Empfehlungen
  1. Schweiz: < 12 Monate UND schwere Lungenerkrankungen der Frühgeborenen ODER hämodynamisch relevante Herzfehler
  2. Österreich: alle Frühgeborenen, Herzfehler, Immundefekte,... < 24 Monate

*IMpact RSV study group, Pediatrics 1998*

# 3. Palivizumab

“The available evidence suggests that prophylaxis with palivizumab reduces hospitalisation due to respiratory syncytial virus (RSV) infection and results in little to no difference in mortality or adverse events.

Moreover, palivizumab results in a slight reduction in hospitalisation due to respiratory-related illness and may result in a large reduction in severe RSV infections.

Palivizumab also reduces the number of wheezing days.

Despite our aim to determine the effect of palivizumab for preventing severe RSV infection in all children, no studies were found on healthy children without a higher risk for RSV life-threatening disease or with immunodeficiency disorders, as all of the included studies were carried out in high-risk populations.”

*Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA,  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2021*

# 3. Palivizumab

## Palivizumab – Praktisches Vorgehen bei Passiver Immunisierung

1. Beginn VOR RSV-Saison
2. 5 Gaben von 15 mg/ kg Körpergewicht intramuskulär
3. Gabe alle 4 Wochen – nicht einmal im Monat
4. Keine Prophylaxe nach einer Infektion

## Wer nun? „Kernaussage 7 - Aktuelle S2k-AWMF Leitlinie“

Palivizumab reduziert die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate

- bei Frühgeborenen  $\leq 35 +6$  SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten (??)
- bei Frühgeborenen  $\leq 35 +6$  SSW mit medikamentös behandelter chronischer Lungenerkrankung (BPD) bis zu einem Alter von 24 Monaten
- bei Kindern mit hämodynamisch relevanten Herzfehler bis zu einem Alter von 24 Monaten

# 4. Nirsevimab

## Melody Trial

1. Nirsevimab - Antikörper gegen RSV, der nur einmalig appliziert werden muss
2. Kinder > 35. SSW und gesund
3. Primärer Endpunkt: Medizinische Vorstellung wegen RSV der unteren Atemwege 150 Tage nach Injektion
4. Sekundärer Endpunkt: Krankenhausaufenthalt wegen RSV der unteren Atemwege 150 Tage nach Injektion
5. 994 Nirsevimab gegen 496 Plazebo
  1. Medizinische Vorstellung: 12/994 (1,2%) gegen 25/496 (5%)
  2. Krankenhausaufenthalt: 6/994 (0,5%) gegen 8/496 (1,6%) (efficacy, 62.1%; 95% CI, -8.6 to 86.8; P = 0.07).

*Hammitt et al, NEJM 2022*

# 5. Schutz durch aktive Immunisierung Schwangerer?

Gesunde Schwangere: 28. – 36. Schwangerschaftswoche - Entbindungstermin nahe dem Beginn der RSV-Saison

Zuordnung 2:1 Verum gegen Plazebo zu intramuskulärer Nanopartikel Impfung

Nachverfolgung der geborenen Kinder für 180 Tage

The primary end point was RSV-associated, medically significant lower respiratory tract infection up to 90 days of life

RESULTS A total of 4636 women underwent randomization, and there were 4579 live births.

During the first 90 days of life, the percentage of infants with *RSV-associated, medically significant lower respiratory tract infection* was 1.5% in the vaccine group and 2.4% in the placebo group (vaccine efficacy, 39.4%; 97.52% CI, -1.0 to 63.7; 95% CI, 5.3 to 61.2).

The corresponding percentages for RSV-associated *lower respiratory tract infection with severe hypoxemia* were 0.5% and 1.0% (vaccine efficacy, 48.3%; 95% CI, -8.2 to 75.3),

and the *percentages for hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection* were 2.1% and 3.7% (vaccine efficacy, 44.4%; 95% CI, 19.6 to 61.5).

# 6. Zusammenfassung

1. Hospitalisierung wegen RSV
  1. Vor COVID-19 vor allem bei Kindern  $< 12$  /  $< 24$  Monate „in der ersten RSV-Infektion“
  2. Nach COVID-19 auch bei Kindern  $> 12$  /  $> 24$  Monaten „in deren erster RSV-Infektion“
2. Keine vollständige Immunität – doch zweite Infektion meist viel milder.
3. Risikofaktoren für schwere RSV Infektion
  1. Frühgeburtlichkeit, insbesondere mit Lungenschaden
  2. Hämodynamisch relevanter Herzfehler
  3. Trisomie 21, schwere Muskelschwäche, TABAK!,...
4. Aktive Immunisierung Schwangerer im letzten Trimenon – bisher kein Schutz der Neugeborenen
5. Fragen zur passiven Immunisierung mit Nirsevimab und Ausweitung für alle Kinder: Kosten? Risiken?