

Empfehlung zur RSV-Schutzimpfung bei immundefizienten Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und/oder onkologischen Erkrankungen

Zusammenfassung und Empfehlungen

Infektionen mit RSV (*Respiratory Syncytial Virus*) sind eine häufige Ursache für Atemwegsinfektionen. Insbesondere bei Älteren und bei immundefizienten Patientinnen und Patienten (Pat.) können sie zu Infektionen der unteren Atemwege mit Steigerung von Morbidität und Mortalität führen. Im Juni 2023 wurde mit Arexvy® der erste Impfstoff zum Schutz vor einer Erkrankung durch RSV (*Respiratory Syncytial Virus*) von der European Medicines Agency (EMA) für die EU zugelassen [1]. Die Anwendung ist auf Personen ≥ 60 Jahre, entsprechend den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie, beschränkt [2]. Daten einer zweiten randomisierten Studie mit einem anderen Impfstoff bestätigen das Konzept [3], der Impfstoff Abrysvo® wurde von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) im Mai 2023 zugelassen.

Wir empfehlen eine Erweiterung der Schutzimpfung auf immundefiziente Pat. ab einem Alter von 18 Jahren. Hierzu gehören insbesondere Pat. mit Immundefizienz im Rahmen einer immunsuppressiven Behandlung (z. B. Glukokortikoide, myelosuppressive Therapie bei malignen Erkrankungen, hämatopoetische Stammzelltransplantation, Transplantaten solider Organe), einer malignen hämatologischen Grundkrankheit (z. B. Leukämie, Multiples Myelom) oder hereditären Immundefekten.

Ob bei immundefizienten Pat. mehrere Impfungen für eine langanhaltende Immunantwort in Analogie zu anderen Protein-basierten Impfstoffen erforderlich sind, ist noch unklar.

Für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse ist ein Antrag auf Off-Label-Use erforderlich.

Hintergrund

RSV gehören zu den häufigen Erregern saisonal bedingter Infekte der oberen Luftwege. Sie sind führende Ursache von Bronchiolitis bei Kindern. Im Jahr 2015 gab es schätzungsweise 1,5 Millionen Fälle von RSV-positiven Atemwegsinfektionen bei Erwachsenen über 65 Jahren in den Industrienationen [4]. Die Erkrankung tritt saisonal gehäuft vor allem in den Wintermonaten auf. Eine aktuelle Kohortenstudie zeigte einen weiteren Anstieg von RSV-Infektionen nach den ersten Wellen der COVID-19 Pandemie 2021 [5].

Lebensbedrohliche Verläufe sind bei Infektionen der oberen Atemwege selten. Komplikationen treten bei Ausbreitung auf die unteren Atemwege auf. Sie sind bei Älteren mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [4, 6-9]. Aber auch bei Immunsupprimierten ist die Mortalität erhöht, insbesondere durch Ko-Infektionen mit Bakterien, Pilzen oder anderen Viren. In retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudien wurden bei diesen Pat. mehrere Risikofaktoren identifiziert [10-13]:

- maligne hämatologische Grunderkrankung, z. B. Leukämie, Multiples Myelom,
- Immunsuppression: z. B. Glukokortikoide, Z. n. hämatopoetischer Stammzelltransplantation,
- Zytopenie: Neutropenie $\leq 500/\mu\text{L}$, Lymphozytopenie $\leq 200/\mu\text{L}$,
- niedrige Immunglobulin-Werte.

15. August 2023

Bisherige Behandlungsstrategien zielen vor allem auf die Verhinderung der Infektionsprogression auf die unteren Luftwege und auf das Auftreten von Ko-Infektionen ab [14]. Die passive Immunisierung mit dem monoklonalen Antikörper Nirsevimab ist wirksam, aber nur evaluiert und zugelassen für den Einsatz bei Säuglingen/Kleinkindern [15].

Daten randomisierter Studien

In diesem Jahr (Stand 07/2023) wurde erstmalig ein RSV-Impfstoff erfolgreich in einer Phase-III-Studie getestet [2] und nachfolgend in Europa zugelassen [1]. Es handelt sich beim neu zugelassenen Impfstoff um einen Protein-basierten Impfstoff. Andere Impfstoffe, die auf dieser Impfstoffplattform entwickelt wurden, haben sich als sicher erwiesen [16, 17]. Daten aus großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von RSV-Impfstoffen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Wirksamkeit von RSV-Impfstoffen

Studiename	Population	Kontrolle	Neue Therapie	N ²	Impfeffektivität gegen RSV-Pneumonie
AReSVi-006 [2]	60 Jahre oder älter	Placebo	AS01E-adjuvanted RSV prefusion F protein-based candidate vaccine (RSVPreF3 OA)	24,966 (1:1)	82,6% (96,95% Konfidenzintervall [KI] 57,9 – 94,1) 7 (1,0 pro 1000 Personenjahre) 40 (5,8 pro 1000 Personenjahre)
RENOIR [3]	60 Jahre oder älter	Placebo	Bivalent RSV prefusion F protein-based (RSVpreF) vaccine ²	34,284 (1:1)	66,7% (96,66% KI, 28,8 – 85,8) 11 (1,19 pro 1000 Personenjahre) 33 (3,58 pro 1000 Personenjahre)

¹ N - Anzahl Pat., Randomisierungsverhältnis in Klammern; ² Noch nicht verfügbar.

Häufigste unerwünschte Ereignisse bei Arexvy® waren Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskel-, Kopf und Gelenkschmerzen. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren vorübergehend und im CTCAE Grad 1/2. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen gleich. Auch die Rate immunvermittelter Krankheiten war in beiden Gruppen ähnlich. Arexvy® war, wie die meisten Impfstoffe, immunologisch reaktogener als Placebo.

Wirksamkeit bei Immunsuppression

Zwar wurden keine Pat. mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen in die Phase-III-Studie eingeschlossen [1, 2], jedoch sehen wir insbesondere für diese Population wegen des hohen Risikos für schwere Krankheitsverläufe einen großen Bedarf einer Impfung [11, 13].

Inwiefern der Impfstoff die hämatologischen und onkologischen Pat. schützt, ist bislang unklar und Bedarf näherer Untersuchungen. Insgesamt sind Protein-basierte Impfstoffe oft weniger immunogen als Impfstoffe, die auf anderen Plattformen beruhen, da sie eine schwache angeborene Immunantwort, eine unzureichende Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) und eine begrenzte Stimulation von B- und T-Zellen hervorrufen [17]. In der Regel sind mehrere sequentielle Impfungen für eine langanhaltende Immunantwort notwendig [18]. Für den Protein-basierten COVID-19-Impfstoff Novavax® wurde beispielsweise gezeigt, dass nach einer zweiten Impfdosis die neutralisierenden Antikörper deutlich anstiegen [19]. Inwiefern dies für die RSV-Impfung eine Rolle spielen wird, muss künftig untersucht werden.

Diskussion

RSV-Infektionen sind insbesondere in den Wintermonaten eine Komplikation bei Pat. mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Sie führen zu zusätzlicher Morbidität und können die Durchführung der antineoplastischen Therapie verzögern oder sogar gefährden.

Trotz der aktuellen Zulassung für Pat. ≥ 60 Jahre halten wir bei Pat. mit immunologisch definierten Risikofaktoren einen Evidenztransfer vom Alter für gerechtfertigt. Dementsprechend empfehlen wir die Impfung aller immunsupprimierten Pat., insbesondere bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen ab einem Alter von 18 Jahren, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlung zur Impfung gegen RSV

Klinische Situation	Intention	Empfehlung	Stärke der Empfehlung ²	Evidenz ³	Referenz
Maligne hämatologische Grundkrankheit mit Immunsuppression	Schutz vor RSV-Infektion und schweren Krankheitsverläufen	Impfung	Stark (A)	II _t	Papi et al. [1]
Immunsuppressive Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide (Steroide) • Myelosuppressive Therapie bei maligner Erkrankung • Z. n. HSZT² 			Stark (A)	II _t	
Hereditäre Immundefekte			Stark (A)	II _t	

¹ HSZT – hämatopoetische Stammzelltransplantation; ² SoR =Strength of recommendation; ³ QoE = quality of evidence;

³ I – Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten, randomisierten klinischen Studie; II - Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten klinischen Studie, ohne Randomisierung, oder aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus >1 Zentrum); oder dramatische Ergebnisse aus nicht-kontrollierten Studien; III - basierend auf Meinungen angesehener Experten, auf klinischer Erfahrung, auf deskriptiven Fallstudien oder auf Berichten von Expertengruppen; r - Metaanalyse oder systematische Übersichts kontrollierter, randomisierter Studien; t - Evidenztransfer, d. h. Ergebnisse unterschiedlicher Patientenkohorten oder von Patienten mit ähnlichem Immunstatus.

Referenzen / Literatur

1. [Arexvy | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
2. Papi A, Ison MG, Langley JM et al.: Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 388: 595-608, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2209604](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604)
3. Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM et al.: Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 388: 1465-1477, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836)
4. Shi T, Denouel A, Tietjen AK et al.: Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Infect Dis 222(Suppl 7):S577-s583, 2020. DOI: [10.1093/infdis/jiz059](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz059)
5. Juhn YJ, Wi CI, Takahashi PY et al.: Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. JAMA Network Open 6:e2250634-e2250634, 2023. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.50634](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50634)

15. August 2023

6. Herring WL, Zhang Y, Shinde V et al.: Clinical and economic outcomes associated with respiratory syncytial virus vaccination in older adults in the United States. *Vaccine* 40: 483-493, 2022. DOI: [10.1016/j.vaccine.2021.12.002](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.002)
7. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA et al.: Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 352:1749-1759, 2005. DOI:
8. Walsh EE, Falsey AR and Hennessey PA: Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 791-795, 1999. DOI: [10.1164/ajrccm.160.3.9901004](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9901004)
9. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E: Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 315: 1060-1064, 1997. DOI: [10.1136/bmj.315.7115.1060](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1060)
10. Vakil E, Sheshadri A, Faiz SA et al.: Risk factors for mortality after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in adults with hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis* 20: e12994, 2018. DOI: [10.1111/tid.12994](https://doi.org/10.1111/tid.12994)
11. Shah JN, Chemaly RF: Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 117: 2755-2763, 2011. DOI: [10.1182/blood-2010-08-263400](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-263400)
12. Versluys AB, Boelens JJ: Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Virus Infections in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: Too Little Defense or Harmful Immunity? *Front Microbiol* 9:2795, 2018. DOI: [10.3389/fmicb.2018.02795](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02795)
13. Khawaja F, Chemaly RF: Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 104:1322-1331, 2019. DOI: [10.3324/haematol.2018.215152](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.215152)
14. [Respiratorische Virus – Infektionen bei Krebspatienten — Onkopedia](#)
15. [Beyfortus | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
16. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN et al.: Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 385:1172-1183, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2107659](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659)
17. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al.: Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 372:2087-2096, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1501184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501184)
18. Cid R and Bolívar R: Platforms for Production of Protein-Based Vaccines: From Classical to Next-Generation Strategies. *Biomolecules*, 11:1072, 2021. DOI: [10.3390/biom11081072](https://doi.org/10.3390/biom11081072)
19. Rieger CT, Liss B, Mellinghoff S et al.: Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Onc* 29:1354-1365, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy117](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy117)
20. Keech C, Albert G, Cho I et al.: Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 383:2320-2332, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2026920](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, DGHO), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), PD Dr. Nicola Giesen (Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart), Dr. Sybille C. Mellinghoff (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin), Prof. Dr. Christina Rieger (Medizinische Gemeinschaftspraxis, Germering) und den Mitgliedern des DGHO-Vorstands erarbeitet.