

Nirsevimab zur Immunisierung gegen das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV)

Respiratorische Synzytial-Viren verursachen hauptsächlich im Winterhalbjahr Erkältungen, grippeartige Erkrankungen und Bronchiolitiden. Sie führen vor allem bei Säuglingen oft zu Hospitalisationen. Ab Herbst 2024 soll der monoklonale Antikörper Nirsevimab (Beyfortus®) für Säuglinge zur passiven Immunisierung zur Verfügung stehen. Dazu gibt es schweizweite, von mehreren Fachgesellschaften, der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) und dem BAG erarbeitete Empfehlungen (Consensus statement 2024, siehe blauer Kasten). Alle Neugeborenen zwischen Oktober und März sollen in ihrer ersten Lebenswoche oder so bald wie möglich danach eine Dosis erhalten. Von April bis September geborenen Säuglingen wird ebenfalls eine Dosis vor der RSV-Saison im Oktober empfohlen, für Risikokinder auch im zweiten Lebensjahr. Neu wird Nirsevimab von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet. Die Kostenübernahme einer Immunisierung im Spital oder auf der Geburtsabteilung ist derzeit noch in Abklärung.

RSV: DIE KRANKHEIT

RSV steht als Abkürzung für das menschliche Respiratorische Synzytial-Virus. Die **Übertragung** erfolgt durch Tröpfchen beim Husten und Niesen, wobei Bindehaut und Nasenschleimhaut häufig die Eintrittspforten bilden. Ein beträchtlicher Teil der Übertragung geschieht wahrscheinlich auch via Aerosole sowie indirekt von kontaminierten Gegenständen und Oberflächen über die Hände auf die Schleimhäute. Die **Ansteckungsfähigkeit** besteht bereits rund einen Tag vor Auftreten von Symptomen, über eine Dauer von 3 bis 8 Tagen. Am ansteckendsten ist man während der ersten Erkrankungstage. RS-Viren sind so stark übertragbar, dass bereits im 1. Lebensjahr rund zwei Drittel, nach 18 Monaten 87 %, und bis zum 3. Geburtstag praktisch alle Kinder infiziert sind oder an RSV erkrankt waren (*Jha, 2016; Wilkins, 2023*). Die **Inkubationszeit** zwischen der Ansteckung und dem Krankheitsbeginn dauert 2 bis 8 Tage.

Die typischen **Symptome** sind Schnupfen, ein trockener Husten, Fieber, Müdigkeit und gelegentlich eine Bindehautentzündung. Nach diesen erkältungsähnlichen Symptomen kann sich eine Infektion der unteren Atemwege und eine schwere RSV-Erkrankung entwickeln, die sich bei Säuglingen typischerweise als Bronchiolitis (Entzündung der kleinsten Atemwege in der Lunge) mit Tachypnoe, verminderter Trinkmenge, Stöhnen, Fieber und anderen grippeähnlichen Symptomen äussert, selten können auch Croup-Symptome (Verengungen der Luftröhre im Kehlkopfbereich) oder eine

Pneumonie (Lungenentzündung) auftreten. Je jünger das Kind ist, desto schwerer ist in der Regel der Krankheitsverlauf und desto schwerwiegender sind die Komplikationen. Die anatomischen Strukturen der Luftwege, also die Luftröhre, die Bronchien und die noch kleineren Bronchiolen, haben bei Säuglingen einen sehr kleinen Durchmesser. Kommt es zu einer starken Schleimhautschwellung, wie dies bei RSV der Fall ist, kann es sehr rasch zu einer Luftnot kommen. RSV-Komplikationen können daher vor allem bei Säuglingen lebensbedrohlich sein. Aus diesem Grund sind auch Frühgeborene noch mehr gefährdet als termingeborene Säuglinge. Bekannte **Faktoren**, die das Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung noch weiter erhöhen, sind Frühgeburtlichkeit <32 Schwangerschaftswochen (wGA; weeks of gestational age) und bestimmte angeborene oder erworbene Erkrankungen. Kinder mit bestimmten Risikofaktoren im Alter von ≤ 24 Monaten haben auch in ihrer zweiten winterlichen RSV-Saison ein erhöhtes Risiko für eine schwere Erkrankung. Diese sind im *Consensus Statement* (2024) detailliert beschrieben. In einer Arbeit von Stucki et al. wurden in der Schweiz die folgenden Risikofaktoren für eine Hospitalisation identifiziert: Geburtsmonat zwischen Oktober und März, niedriges Geburtsgewicht, Mehrlingsgeburt, angeborene Fehlbildung des Herzens, der grossen Gefässe, der Lunge, der Atemwege oder der Gallenwege, Lebererkrankungen, Hämophilie, Down-Syndrom, Immunschwäche, Erkrankung des Zentralnervensystems, des Herzens, der Lungen, zystische Fibrose, Nierenversagen sowie schwerer Vitamin-D-Mangel (*Stucki, 2023*).

Dennoch sind über 80 % der aufgrund von RSV hospitalisierten Säuglinge gesunde, nicht-frühgeborene Kinder. Im zweiten Lebensjahr sinkt der Anteil gesunder Kinder bei den Hospitalisierungen auf 60–75 %.

Eine RSV-Infektion hinterlässt **keine bleibende Immunität**, im Gegenteil: Sie ist mit einem halben bis maximal zwei Jahren sehr kurz. Danach ist jederzeit wieder eine erneute Infektion beziehungsweise Erkrankung möglich.

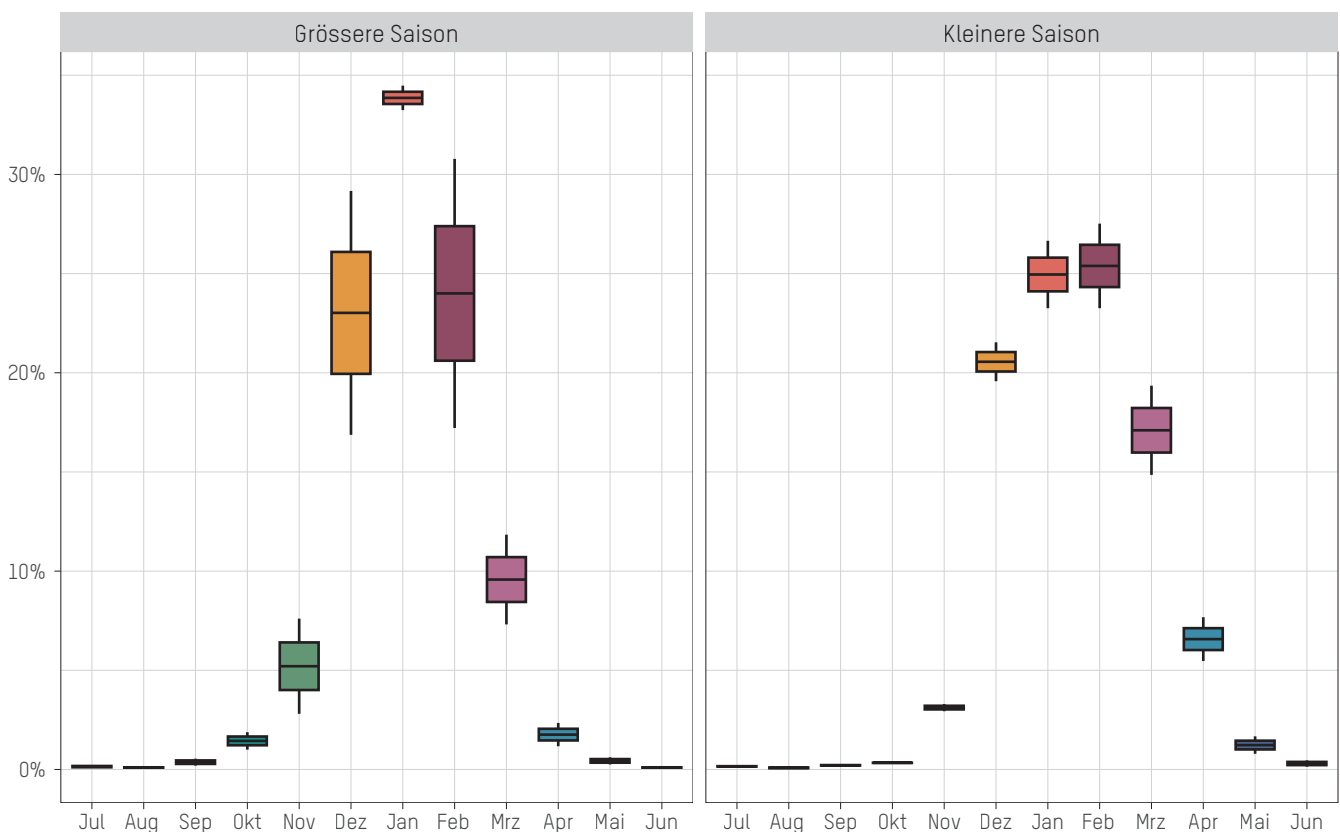
Bei älteren Kindern, Jugendlichen und gesunden jüngeren Erwachsenen sind die Symptome in der Regel weit weniger schwer, meist sind diese nur von einer Erkältung mit relativ milden Krankheitssymptomen betroffen. Manchmal kann RSV in diesen Altersgruppen einen länger anhaltenden, trockenen Husten verursachen, oder gelegentlich zu bakteriellen Zusatzinfektionen, wie etwa einer Mittelohr- oder Nasennebenhöhlenentzündung, führen. Nebst Säuglingen können auch Menschen im höheren Alter sowie Patientinnen und Patienten mit chronischen Krankheiten oder einer Immunschwäche bei einer RSV-Infektion einen schweren Krankheitsverlauf und eine Lungenentzündung (Pneumonie) entwickeln, welche häufig zu einer Hospitalisierung führen.

In der Schweiz dauert die **RSV-Saison** gewöhnlicherweise von Mitte November bis Mitte März, oft mit einem Gipfel im Januar. Eine Ausnahme hiervon war der Sommer 2021 (nach Aufhebung der meisten Massnahmen gegen die Covid-19-Pandemie), als für die Jahreszeit sehr viele Säuglinge aufgrund von RSV hospitalisiert werden mussten. Typischerweise tritt bei RSV jedes zweite Jahr abwechselnd eine sogenannte «major» RSV-Saison mit vielen Erkrankungsfällen und dazwischen eine «minor»-Saison mit weniger Fällen auf. Die **Abbildung 1** zeigt die Verteilung der hospitalisierten RSV-Fälle in der Schweiz nach Kalendermonat.

Die Krankheitslast bei unter zweijährigen Kindern

Die Gesamtzahl der RSV-Erkrankungen bei Kindern jünger als zwei Jahre ist nicht genau bekannt, da es sich um eine äusserst häufige Krankheit handelt, die nicht in jedem Fall zu einer ärztlichen Konsultation führt. Die Anzahl der ambulanten ärztlichen Konsultationen aufgrund von RSV wird daher in der Schweiz nicht durch ein Meldesystem erfasst. Dennoch kann die Häufigkeit von ambulanten RSV-Infektionen durch Studien geschätzt werden. Eine prospektive Kohortenstudie in den USA mit einer Kohorte von 5067 Kindern ergab, dass 15 %

Abbildung 1
Verteilung der hospitalisierten RSV-Fälle nach Hospitalisationsmonat (alle Altersgruppen, Schweiz). 2016/2017 bis 2019/2020, basierend auf ICD-10-Codes. Die Abbildung links zeigt den Durchschnitt der «major» RSV-Saisons, diejenige rechts der «minor» RSV-Saisons. (Verteilung in %-Anteilen; die Monate sind dargestellt als Box-Plots.)



Quelle: Bundesamt für Statistik (BFS), Medizinische Statistik der Krankenhäuser (2023)

aller Kinderarztbesuche aufgrund von Atemwegsinfektionen zwischen November und April auf RSV zurückzuführen waren (Hall, 2009). Kinder unter fünf Jahren mit RSV-Erkrankungen wurden dreimal häufiger in Kinderarztpraxen als auf Notfallstationen von Spitälern behandelt.

RSV ist einer der häufigsten Gründe für Spitaleinweisungen bei Kindern insgesamt, und in der Schweiz, den Vereinigten Staaten und weiteren Ländern ist RSV im Winterhalbjahr die häufigste Ursache für Hospitalisierungen im Säuglingsalter (Hall, 2009). Das Bundesamt für Statistik (BFS) verfügt über Daten zu den **Hospitalisierungen** aufgrund einer labordiagnostisch nachgewiesenen RSV-Erkrankung. Die Daten des BFS zeigen auch, dass in jedem der vier Winterhalbjahre vor der Pandemie, 2015/2016 bis 2018/2019, im Durchschnitt 2,6 % aller Kleinkinder wegen RSV hospitalisiert werden mussten. Die durchschnittliche Hospitalisationsdauer bei den unter 1-Jährigen betrug 5,7 Tage. Die Hospitalisierungsraten stiegen über die letzten Jahre und Jahrzehnte deutlich an. Der Hauptgrund dafür dürfte sein, dass bis anhin nicht alle Hospitalisierten auf RSV getestet beziehungsweise als solche diagnostiziert und gemeldet wurden. Man geht davon aus, dass noch immer eine Dunkelziffer bezüglich der tatsächlichen Anzahl wegen RSV-Hospitalisierter besteht, auch wenn diese Dunkelziffer insbesondere bei Säuglingen immer kleiner wird. Das höchste Risiko, aufgrund von RSV hospitalisiert zu werden, haben Säuglinge in ihren ersten drei Lebensmonaten. Die **Tabelle 1** zeigt die Hospitalisierungsraten aufgrund von RSV (pro 1000 Kinder der jeweiligen Altersklasse) nach Altersmonat für die Jahre 2016 bis 2022. In der Schweiz werden die durchschnittlichen Kosten pro RSV-Hospitalisierung eines Kleinkindes im Alter von < 1 Jahr auf 8458 CHF geschätzt, für eine Geburtskohorte von 86 000 und 2214 Hospitalisierungen (Durchschnitt der Saisons 2015/2016–2018/2019) belaufen sich die gesamten direkten Hospitalisierungskosten auf 18,73 Mio. CHF pro Jahr (Stucki, 2022).

Tabelle 1
Hospitalisierungsraten bei Kindern unter 2 Jahren aufgrund von RSV in den Jahren 2016 bis 2022, nach Altersmonat (pro 1000 Kinder der jeweiligen Altersklasse)

Alter	2016–2019 Durchschnitt	2020	2021	2022*
unter 1 Monat	43	30	56	≥67
1–2 Monate	51	29	63	
3–5 Monate	21	11	26	≥28
6–11 Monate	11	6	15	≥16
12–23 Monate	4	3	7	≥9

*J) 2022: Mindestzahlen unter Verwendung einer leicht breiter gefassten Definition für RSV-bedingte Hospitalisationen (ICD-10-Codierung).

Quelle: Bundesamt für Statistik (BFS), Medizinische Statistik der Krankenhäuser (2023)

Eine grosse Studie aus Dänemark zeigte anhand von Bevölkerungs- und Spitalregisterdaten, dass ein wesentlicher Teil der **Kinder** mit schweren **RSV-Infektionen im zweiten Lebensjahr** bestimmte Vorerkrankungen hat (Kirstensen, 2012). Eine Studie aus den USA befand, dass sowohl unter den ambulant behandelten wie auch bei den hospitalisierten Kleinkindern im Alter von 12 bis 23 Monaten ein deutlich höherer Prozentanteil an Komorbiditäten litt als bei Säuglingen im Alter von 0 bis 11 Monaten (Choi, 2023). Schliesslich zeigte eine Geburtskohortenstudie in Schottland, dass Frühgeborene oder chronisch kranke Kinder noch bis zum dritten Lebensjahr ein höheres Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisation aufweisen (Hardelid, 2019). Insgesamt legen diese Erkenntnisse nahe, dass Kinder, die auch im Alter von 12 bis 23 Monaten noch ein hohes Risiko für schwere RSV-Verläufe haben, mit einer RSV-Prophylaxe geschützt werden sollten.

In den letzten Jahren gab es auch Hinweise auf mögliche mittel- bis langfristige Konsequenzen nach einer durchgemachten, schweren RSV-Erkrankung im frühen Säuglingsalter: Mehrere Studien zeigen ein deutlich höheres Risiko, im späteren Kindesalter Asthma und rezidivierendes Wheezing (Keuchatmung) zu entwickeln (Esposito, 2022; Feldman, 2015; Fauroux, 2017; Baraldi, 2020).

Gesellschaftliche Auswirkungen: In den USA führt die Betreuung von Kindern mit RSV-Infektionen jährlich zu insgesamt über 700 000 Fehltagen am Arbeitsplatz, was die Anzahl Fehltagetage infolge von Influenza übertrifft (Bourgeois, 2009). Im Vereinigten Königreich verursachen RSV-Infektionen bei Kindern < 5 Jahren direkte medizinische und indirekte gesellschaftliche Kosten in der Höhe von schätzungsweise 80,5 Millionen GB Pfund. Davon sind 14,0 Millionen auf Produktivitätsausfälle der Eltern sowie selbstgetragene medizinische Kosten zurückzuführen (Fusco, 2022).

BISHERIGE UND NEUE PRÄVENTIONSMÖGLICHKEITEN

Die wichtigsten **Ziele der Immunisierung** von Säuglingen gegen RSV sind:

1. Die Verhinderung von schweren RSV-Erkrankungen und RSV-bedingten Hospitalisationen bei allen Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison im Winterhalbjahr;
2. Die Verhinderung von schweren RSV-Erkrankungen und RSV-bedingten Hospitalisationen bei besonders gefährdeten Kindern während ihrer zweiten RSV-Saison;
3. Die Verringerung der Auswirkungen auf das Gesundheitssystem (Überlastung der Spitäler, Verlegung von Patienten und Patientinnen, Streichung von elektiven Eingriffen usw.) und
4. Die Verringerung der Kosten im Zusammenhang mit ambulanten RSV-Fällen bei Säuglingen und bei Kindern jünger als zwei Jahre, einschliesslich der indirekten nicht-medizinischen Kosten für die Gesellschaft.

1. Palivizumab

Seit 1999 ist in der Schweiz der monoklonale Antikörper Palivizumab (Synagis®) zugelassen und erhältlich. Dessen Wirkungsweise ist ähnlich wie beim neuen Wirkstoff Nirsevimab. Palivizumab wurde seit 2000 und bis anhin nur für Säuglinge mit einem sehr hohen Risiko für einen schweren RSV-Verlauf empfohlen und vergütet. Dazu gehören Säuglinge im Alter von ≤ 12 Monaten mit schwerer broncho-pulmonaler Dysplasie (BDP) sowie Kinder mit schweren Herzfehlbildungen oder -erkrankungen zu Beginn der RSV-Saison. Palivizumab hat sich dabei als zweckmässig, sicher und gut verträglich erwiesen. Dennoch gibt es eine Reihe von Nachteilen bei Palivizumab:

- Eine nicht optimale Wirksamkeit bei diesen speziell vulnerablen Kindern;
- Eine kurze Halbwertszeit und somit Wirkzeit;
- Hohe Kosten des Antikörpers und für die monatliche Verabreichung.

Studiendaten zeigten, dass Palivizumab bei ehemaligen Frühgeborenen die RSV-Hospitalisationsrate signifikant von 10,6 % auf 4,8 % senkt, was einer Wirksamkeit von 55 % entspricht (IMpact-RSV-Studie, 1998). Dennoch bedeutete dieser Antikörper für Säuglinge mit sehr hohem Risiko eine deutliche Verbesserung. Die RSV-bedingte Letalität (Sterblichkeit) von Säuglingen in Ländern mit guter Gesundheitsversorgung und intensivmedizinischen Massnahmen ist vergleichsweise gering. Dennoch konnte durch Studien nicht gezeigt werden, dass die Letalität durch Palivizumab noch signifikant weiter gesenkt werden kann. Die Halbwertszeit von Palivizumab ist mit rund 20 Tagen deutlich zu kurz, als dass mit nur einer Dosis die gesamte RSV-Saison von rund 6 Monaten Dauer abgedeckt werden könnte. Deshalb muss Palivizumab während der RSV-Saison in monatlichen Abständen verabreicht werden. Aufgrund der damit verbundenen hohen Kosten und einem hohen Preis pro Dosis zeigten gesundheitsökonomische Analysen lediglich für eine kleine Zielgruppe von Säuglingen mit sehr hohem Risiko eine vertretbare Kosten-Effektivität. Die Schweizer Konsensempfehlungen für die Gabe von Palivizumab bei Säuglingen mit hohem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung wurden erstmals 1999 veröffentlicht, und mehrmals, zuletzt im Jahr 2017, aktualisiert (Agyeman, 2017). Eine routinemässige Verabreichung von Palivizumab für alle Säuglinge wurde hingegen nicht als gerechtfertigt angesehen.

2013: Ein Durchbruch in der Grundlagenforschung

Die RSV-Infektion einer Körperzelle wird durch ein virales, sogenanntes Fusions-Glykoprotein (RSV-F-Protein) ermöglicht. Dabei macht dieses F-Glykoprotein eine Konformationsänderung von einer präF- zur F-Form durch. Diese präF-Form wurde erst 2013 entdeckt, woraufhin präfusionspezifische «PreF-Antikörper» identifiziert wurden. Deren metastabile Antigenstelle führte im Tierversuch zu hohen Titern an RSV-neutralisierenden Schutzantikörpern (McLellan, 2013). Dies ermöglichte die Entwicklung von besser und länger wirksamen monoklonalen Antikörpern und Impfstoffen gegen RSV.

2. Nirsevimab

Der neuartige monoklonale Antikörper Nirsevimab (Beyfortus®) wird für den kommenden Herbst 2024 in der Schweiz verfügbar sein. Mehr dazu weiter unten. Daneben sind auch weitere monoklonale Antikörper gegen RSV in Entwicklung, sie dürften in einigen Ländern bereits in den nächsten Jahren ebenfalls zugelassen werden und auf den Markt kommen.

3. Impfstoffe gegen RSV

Nebst neuartigen monoklonalen Antikörpern wurden in den letzten Jahren nun erstmals auch wirksame Impfstoffe gegen RSV entwickelt. In Nordamerika und einigen europäischen Ländern waren diese bereits für den Winter 2023/2024 erhältlich. Seit Mai 2024 ist in der Schweiz der proteinbasierte RSV-Impfstoff Arexvy® der Firma GSK (für Erwachsene ab 60 Jahren) durch Swissmedic zugelassen, zwei weitere RSV-Impfstoffe (Abrysvo® und mResvia®, beide ebenfalls für Erwachsene ab 60 Jahren) befinden sich im Zulassungsverfahren. Der proteinbasierte Impfstoff Abrysvo® von Pfizer kann auch als maternaler Impfstoff während der Schwangerschaft verwendet werden. Die dadurch entstehenden mütterlichen Schutzantikörper werden via die Plazenta auf das ungeborene Kind übertragen. Dies ermöglicht, ähnlich wie bei Nirsevimab, einen passiven Schutz des Neugeborenen für die ersten Lebensmonate, und dies unverzüglich gleich ab der Geburt. Der RSV-Impfstoff mResvia® ist ein mRNA-Impfstoff von Moderna. Die Kostenübernahme für die drei genannten RSV-Impfstoffe durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) ist derzeit in Abklärung, ein Entscheid wird jedoch nicht im Jahr 2024 erwartet.

Ein Impfstoff gegen RSV für Säuglinge existiert bislang nicht. Daher liegt derzeit der Fokus darauf, Neugeborene und Säuglinge nicht mit einer aktiven Impfung, sondern durch eine passive Immunisierung mit Antikörpern vor den oft schweren RSV-Erkrankungen zu schützen.

DER MONOKLONALE ANTIKÖRPER NIRSEVIMAB

Der **monoklonale Antikörper Nirsevimab** (Beyfortus®, der Firmen Sanofi und AstraZeneca) ist ein rekombinanter, neutralisierender, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins von RSV (RSV-F-Protein). Dessen Serumhalbwertszeit ist mit rund 70 Tagen deutlich länger als diejenige von Palivizumab. Nirsevimab wurde am 28. Dezember 2023 durch Swissmedic zur passiven Immunisierung gegen RSV bei Kindern <24 Monaten zugelassen. Er wird im Verlauf Oktober 2024 neu in der Schweiz verfügbar sein. Zu dessen Anwendung wurde erneut eine gemeinsame, multidisziplinäre Empfehlung von medizinischen Fachpersonen erarbeitet.

Die **Konsenserklärung (Consensus statement 2024)** zur Prävention von RSV-Infektionen mit Nirsevimab (Beyfortus®) wurde von der Nirsevimab-Expertenarbeitsgruppe veröffentlicht, an welcher sich Pädiatrie Schweiz, Kinderärzte Schweiz, Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland (PIGS), die Schweizerische Gesellschaft für Neonatologie, die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, die

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Schweizerische Gesellschaft für Neuropädiatrie, die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) beteiligten. Die Empfehlungen sind am Ende des Artikels **im blauen Kasten** aufgeführt.

Verabreichung

Nirsevimab wird mittels intramuskulärer Injektion als einmalige Dosis verabreicht:

- Im ersten Lebensjahr wird **eine Dosis von 50 mg für Säuglinge < 5 kg Körpergewicht, und 100 mg für Säuglinge ≥ 5 kg** i. m. verabreicht.
- Im zweiten Lebensjahr wird **eine Dosis von 200 mg** als zwei Injektionen (**2 × 100 mg**) i. m. verabreicht.

Immunogenität

Ein neutralisierender Antikörpertiter (nAB) von 1:64 bis 1:128 korreliert mit dem Schutz vor RSV-Erkrankungen bei Säuglingen. Eine signifikante Schutzwirkung wird bereits einen Tag nach der i. m.-Injektion von Nirsevimab angenommen. Mit einer langen Halbwertszeit der Antikörper von über 60 Tagen sagen die pharmakokinetischen Daten einen klinischen Schutz von mindestens 150 Tagen voraus. Das Auftreten von Antikörpern gegen Nirsevimab war in den klinischen Studien vernachlässigbar. Die Studie von Wilkins et al. zeigte zudem, dass Säuglinge auch nach dem Erhalt einer Nirsevimab-Prophylaxe auf eine RSV-Infektion weiterhin mit einer normalen, eigenständigen Immunreaktion gegen RS-Viren reagieren (*Esposito, 2022; Griffin, 2020; Wilkins D/Yuan Y, 2023; Hammitt, 2022*).

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab wurden in mehreren multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT's, englisch: Randomized Controlled Trials) in Europa, Nord- und Südamerika und in Südafrika untersucht. Eine **Phase-2b-Studie** zeigte nach einer Beobachtungszeit von 150 Tagen eine Wirksamkeit von Nirsevimab (im Vergleich zu Placebo) von 70,1 % gegen schwere RSV-Erkrankungen und 78,4 % gegen Hospitalisierungen bei Frühgeborenen (29–35 Gestationswoche) (*Griffin, 2020*).

Die **MELODY-Studie** zeigte innert 150 Tagen nach Verabreichung eine signifikante Wirksamkeit von Nirsevimab (im Vergleich zu Placebo) von 76,4 % gegenüber medizinisch behandelten RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege und 76,8 % gegenüber RSV-bedingten Hospitalisierungen von Terminkindern und späten Frühgeborenen (*Hammitt, 2022; Muller, 2023*).

Die **MEDLEY-Studie**, die in erster Linie durchgeführt wurde, um die Sicherheit von Nirsevimab bei Hochrisikokindern zu bewerten, ergab, dass eine schwere RSV-Erkrankung bei 0,6 % der Kinder in der Nirsevimab-Gruppe und bei 1,0 % derjenigen, die Palivizumab erhielten, auftrat (kein signifikanter Unterschied).

Schliesslich wurde in der **HARMONIE-Studie**, in der Nirsevimab mit der Standardtherapie (keine Prophylaxe) verglichen wurde, eine Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Verhinderung von Hospitalisationen mit 83,2 % ermittelt (*Drysdale, 2023*).

Um die Ergebnisse der Phase-2b und der MELODY-Studien statistisch zu kombinieren, führten Simões et al. eine **gepoolte Datenanalyse** mit den Ergebnissen von insgesamt 2350 Säuglingen (Nirsevimab: 1564; Placebo: 786) durch. Nirsevimab zeigte gegenüber Placebo eine gepoolte Wirksamkeit von **79,5 %** (65,9–87,7) zur Verhinderung von medizinisch betreuten schweren RSV-Erkrankungen, von **77,3 %** (50,3–89,7) zur Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisationen und von **86,0 %** (62,5–94,8) bezüglich RSV-bedingter Einweisungen auf eine Intensivstation. Die **Abbildung 2** zeigt den zeitlichen Verlauf. Ausserdem war die Häufigkeit von Antibiotika-Verschreibungen in der Nirsevimab-Gruppe um **23,6 %** (3,8–39,3) niedriger als in der Placebogruppe ohne Nirsevimab. Aufgrund der verhältnismässig geringen Anzahl an RSV-Erkrankten (19 in der Nirsevimab-Gruppe und 51 in der Placebogruppe) und einer guten medizinischen Betreuung in diesen Studien traten glücklicherweise keine RSV-Todesfälle auf, und somit konnte auch die Wirksamkeit von Nirsevimab bezüglich verhinderter RSV-bedingter Todesfälle nicht ermittelt werden (*Simões, 2023*).

Unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelsicherheit:

In der Phase-2b-Studie, den MELODY-, MEDLEY- und HARMONIE-Studien wie auch in der gepoolten Analyse von Simões et al. war die Art und Häufigkeit der lokalen und systemischen **unerwünschten Ereignisse** in den Nirsevimab- und den Vergleichsgruppen (Placebo, Palivizumab oder Standardtherapie) praktisch gleich. Insgesamt erhielten dabei 3751 Nirsevimab. Am häufigsten waren Schmerzen an der Einstichstelle sowie ein vorübergehender, leichter Hautausschlag. In der Gesamtanalyse von Mankad et al. (2024) wurden einige wenige schwerere unerwünschte Wirkungen (Grad 3) etwas häufiger in der Placebogruppe als bei den Kindern, die Nirsevimab erhalten hatten, beobachtet, und insgesamt waren solche im Vergleich zu Palivizumab etwa gleich selten. Man kann daher sagen, dass bei Nirsevimab von einem sicheren Medikament ausgegangen werden kann. Auch wurden in den Studien keine Anaphylaxien (schwere allergische Überempfindlichkeitsreaktionen) beobachtet (*Griffin, 2020; Hammitt, 2022; Muller, 2023; Domachowske, 2022; Simões, 2023; Drysdale, 2023*). Die Ergebnisse aus den Nebenwirkungs- und Sicherheitsanalysen dieser Studien wurden in einer Übersichtsarbeit von Mankad et al. zusammengefasst (*Mankad, 2024*).

Die **MEDLEY-Studie**, eine randomisierte, kontrollierte Phase-2–3-Studie, wurde in 126 Zentren in 25 Ländern Europas, Nordamerikas, Asiens sowie in Südafrika durchgeführt. Die **Sicherheit** und Pharmakokinetik von Nirsevimab wurde **spezifisch** bei Säuglingen und Kleinkindern < 2 Jahren **mit stark erhöhtem Risiko für schwere RSV-Infektionen** (Säuglinge mit angeborenem Herzfehler oder chronischer Lungenerkrankung sowie extrem Frühgeborene [mit Gestationsalter von < 29 Wochen]) untersucht: 614 von ihnen erhiel-

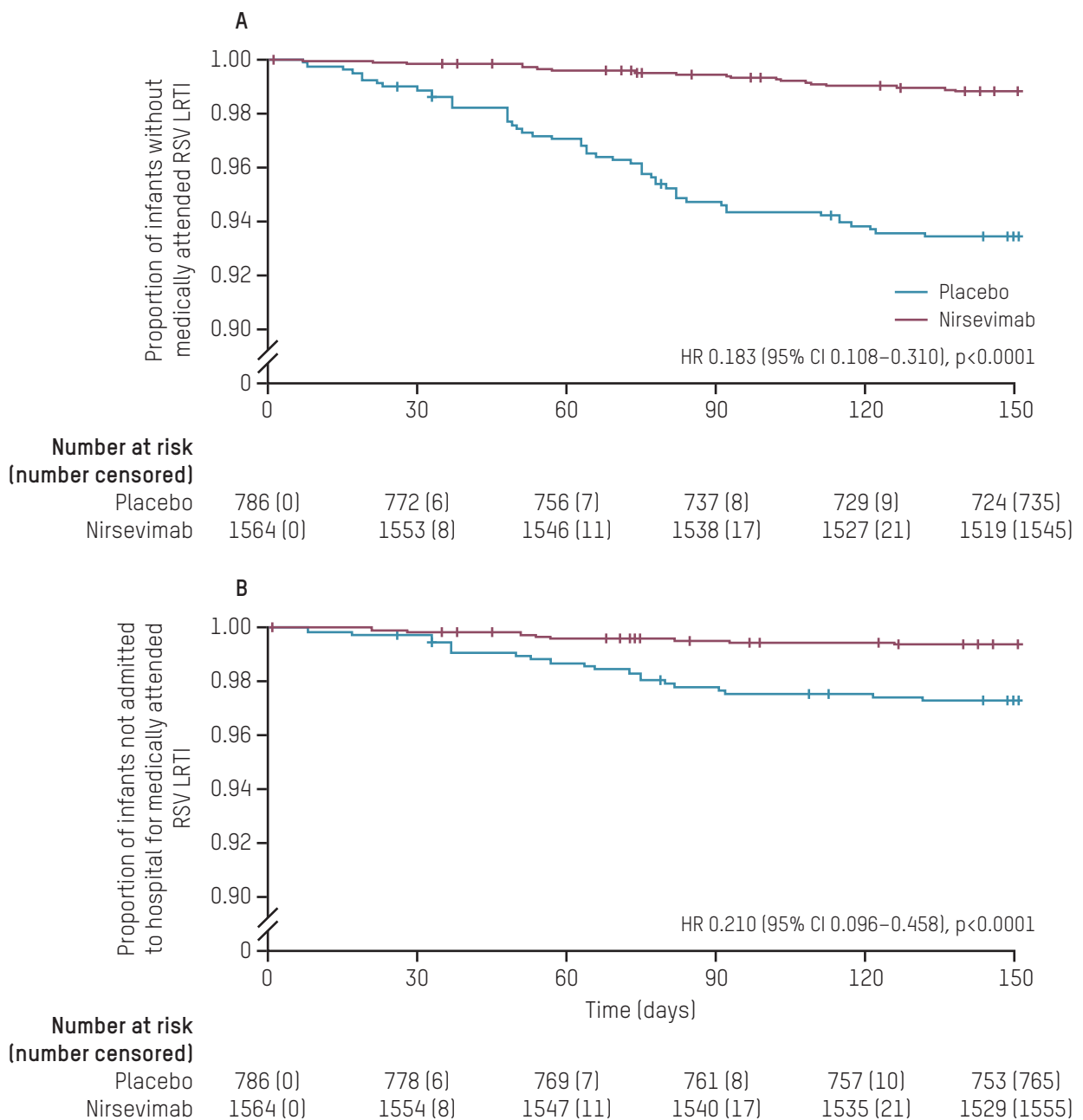
ten vor der RSV-Saison Nirsevimab und 304 erhielten den monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®). Für die drei untersuchten Gruppen von Hochrisikokindern war das Sicherheitsprofil von Nirsevimab vergleichbar niedrig wie dasjenige von Palivizumab, und es stimmte mit dem Sicherheitsprofil bei Termingeborenen und späten Frühgeborenen aus der

MELODY-Studie überein (Domachowska, 2022). Gemäss einer weiteren Publikation zu Kindern mit chronischen Lungen- oder Herzkrankheiten, die am Beginn ihrer 2. RSV-Saison standen, zeigte Nirsevimab ebenfalls ein sehr günstiges und mit Palivizumab vergleichbares Sicherheitsprofil (Domachowska, 2023).

Abbildung 2

Kaplan-Meier-Kurven über 150 Tage nach Erhalt einer Dosis Nirsevimab bzw. Placebo

Dargestellt sind die Kinder, welche über die Zeit frei von einer schweren RSV-Erkrankung blieben bzw. nicht wegen RSV ins Spital mussten: Oben (A) die Zeit bis zur ersten medizinisch behandelten schweren RSV-Erkrankung der unteren Atemwege sowie unten (B) bis zu einer Hospitalisierung aufgrund von RSV in den gepoolten Studiengruppen (In A und B zeigt jeweils die obere Kurve die Nirsevimab-Gruppe).



Quelle: Simões, 2023.

POSITIVE ERFAHRUNGEN IM AUSLAND

Bis Juli 2024 haben mehr als ein Dutzend Länder mit hohem Einkommen Empfehlungen zur Immunisierung von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern < 2 Jahren mit Nirsevimab und/oder eine RSV-Impfung für Mütter zum Schutz ihrer im Winter geborenen Säuglinge erstellt und publiziert. Einige wenige Länder empfehlen nur das eine oder das andere Produkt. Der empfohlene Zeitpunkt variiert von Land zu Land in Bezug auf den Monat des Jahres und die Schwangerschaftswoche.

Postmarketing-Daten haben die hohe Wirksamkeit von Nirsevimab bereits bestätigt. In Teilen Spaniens, in Frankreichs, in Luxemburg und teilweise in den USA wurde Nirsevimab im Herbst und Winter 2023/2024 bereits breit eingesetzt und die ersten Erfahrungen in der realen Welt («real-world evidence», das heisst ausserhalb von Studien) analysiert und publiziert.

In der spanischen Region **Galicien** wurde im September 2023 eine Kampagne gestartet, bei der Nirsevimab allen Neugeborenen angeboten wurde. Bis Ende März 2024 wurden 6890 von 7457 Säuglingen immunisiert, es kam insgesamt zu nur 37 Hospitalisierungen, sehr viel weniger als die mehr als 200 Hospitalisierungen in früheren Saisons. Im Winter 2023/24 nach Einführung von Nirsevimab lag die Hospitalisierungsrate pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner bei 18,0, in den vier RSV-Saisons 2017/18 bis 2019/20 lag die Hospitalisierungsrate noch bei 86,6 (*Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España, 2024*).

In der spanischen Region **Navarra** wurde eine geschätzte Wirksamkeit von Nirsevimab von 88,7 % erreicht, wobei keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden (*Ezpeleta, 2024*). Eine weitere spanische Multicenter-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Nirsevimab bei 166 Säuglingen, die wegen einer Infektion der unteren Atemwege eingeliefert wurden. Die geschätzte Wirksamkeit gegen RSV-assoziierte Hospitalisierungen lag zwischen 70,2 % und 84,4 % (*López-Lacort, 2024*).

In **Frankreich** wurde die Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber Hospitalisierungen aufgrund RSV-assoziiierter Bronchiolitis in einer Studie und gegenüber ambulanten RSV-bedingten Konsultationen in einer weiteren Studie untersucht. Die berechnete Wirksamkeit von Nirsevimab betrug 83,0 % gegen Hospitalisierungen wegen RSV-assoziiierter Bronchiolitis, 69,6 % gegenüber RSV-bedingten Aufnahmen auf die Intensivstation und 79,7 % gegenüber den ambulanten RSV-bedingten Konsultationen (*Assad Z, 2024; Lassoued, 2024*).

Eine **luxemburgische** Studie verglich die RSV-Saison 2023–2024 mit der vorangegangenen und zeigte einen deutlichen Rückgang der Hospitalisierungen und der durchschnittlichen Dauer des Spitalaufenthalts (*Ernst, 2024*).

In den **USA** wurde Nirsevimab für alle Säuglinge unter 8 Monaten und für Säuglinge zwischen 8 und 19 Monaten mit einem stark erhöhten RSV-Risiko empfohlen. Aufgrund von Lieferengpässen war die Immunisierungsrate mit Nirsevimab in der Saison 2023–2024 jedoch vergleichsweise gering. Eine Wirksamkeitsstudie in elf Spitälern in vier US-amerikanischen Städten zeigte eine etwa 90 %ige Wirksamkeit gegen RSV-bedingte Hospitalisationen (*Moline, 2024*).

Die meisten Länder berichten über keine nennenswerten unerwünschten Sicherheitssignale im Zusammenhang mit Nirsevimab, wobei laufende Studien nach der Markteinführung durchgeführt werden, um allfällige äusserst seltene Nebenwirkungen zu erkennen. Derzeit wird Nirsevimab nur für die prophylaktische Anwendung empfohlen. Es gibt keine Studien über die Wirksamkeit zur Therapie einer etablierten RSV-Infektion.

EINFÜHRUNG VON NIRSEVIMAB IN DER SCHWEIZ UND OFFENE PUNKTE

Ab circa Mitte Oktober wird Nirsevimab (Beyfortus®) in der Schweiz verfügbar sein, und ab Oktober 2024 soll es, wenn immer möglich, gemäss den Empfehlungen des **Konsensus Statements 2024** (siehe blauer Kasten) verabreicht werden. Die Kosten des Präparates werden durch die Obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) gemäss diesen Empfehlungen vergütet. Gemäss Angaben der Firma kann Beyfortus® im Verlauf des Oktobers durch Grossisten bzw. direkt durch die Ärzteschaft bestellt werden. Die Verfügbarkeit von Nirsevimab für die Saison 2024–2025 dürfte mehrheitlich gedeckt sein, und es wird mit einer ausreichend grossen Anzahl Dosen für die Schweiz gerechnet. Zunächst werden die 50-mg-Dosen als Einzeldosen, und die 100-mg-Dosen als 5er-Packung erhältlich sein. Die Haltbarkeit (im Kühlschrank) beträgt ca. 15–18 Monate.

Ärztinnen und Ärzten kommt eine wichtige Rolle bei der Information der Eltern wie auch bei der zeitgerechten Verabreichung von Nirsevimab vor und während der RSV-Saison im Winterhalbjahr zu:

- **Gynäkologinnen und Gynäkologen** können bei der Information zur bevorstehenden Geburt bereits über die Möglichkeit der Immunisierung des Neugeborenen mit Nirsevimab so rasch wie möglich nach der Geburt informieren. Viele Schwangere werden sich auch nach der Impfung gegen RSV informieren wollen. Wie bereits erwähnt, wird der maternale Impfstoff Abrysvo® in der Schweiz im 2024 noch nicht zur Verfügung stehen.
- Für Neugeborene, die zwischen Oktober und März geboren werden, erfolgt die Immunisierung mit Nirsevimab idealerweise so bald wie möglich nach der Geburt. Zurzeit (Stand August 2024) ist für das laufende Jahr 2024 **noch offen**, wann die **stationäre Verabreichung** im Spital oder in der Geburtsklinik **vergütet** werden kann.
- Falls dies im 2024 nicht möglich sein sollte, soll Nirsevimab für Neugeborene so bald wie möglich **ambulant** verabreicht werden. Niedergelassene Kinderärztinnen und -ärzte

werden daher bei der Verabreichung von Nirsevimab an Neugeborene eine wichtige Rolle spielen, bevor die Kosten-erstattung für die in der Entbindungsstation verabreichten Dosen gewährleistet werden kann. Die Organisation einer zusätzlichen Konsultation wird notwendig sein, um die Verabreichung von Nirsevimab innerhalb der ersten Woche sicherzustellen, da die erste Konsultation normalerweise erst im Alter von einem Monat stattfindet.

- Säuglinge, welche zwischen April und September geboren wurden, sollen Nirsevimab im Oktober oder sobald wie möglich danach **ambulant erhalten**. Auch hier haben niedergelassene Kinderärztinnen und -ärzte die wichtige Rolle sicherzustellen, dass auch diese Säuglinge Nirsevimab wie empfohlen erhalten.

Nirsevimab (Beyfortus®) und dessen Verabreichung im ambulanten Setting wird wie bereits angedeutet, durch die Obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet. Es wurde im September 2024 in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen.

Hohe Akzeptanz der Empfehlung in der Ärzteschaft

In einer Umfrage Ende 2023/Anfang 2024 unter 1030 Ärztinnen und Ärzten der Pädiatrie, der Gynäkologie/Geburtshilfe, der Allgemeinmedizin sowie Fachärztinnen und Fachärzten für öffentliche Gesundheit sprach sich die Mehrheit deutlich für den Einsatz von Nirsevimab (oder später auch für einen allfälligen Einsatz der maternalen RSV-Impfung) aus. In der Deutschschweiz befürworteten 69 % der Befragten den Einsatz von Nirsevimab für Neugeborene und Säuglinge klar oder eher, 23 % waren dagegen oder eher skeptisch (und 8 % konnten sich noch keine Meinung bilden). In der Romandie und dem Tessin waren 78 % klar oder eher für den breiten Einsatz von Nirsevimab, 14 % befürworteten dies nicht oder eher nicht (während ebenfalls 8 % noch keine klare Meinung hatten).

Weitere Schritte

Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das BAG werden zu gegebener Zeit eine umfassende Empfehlung zur Prävention von RSV-Infektionen bei Säuglingen herausgeben, welche die Impfung von Schwangeren (Abryso®) und die Immunisierung von Säuglingen mit Nirsevimab (Beyfortus®) umfasst. Zu gegebenem Zeitpunkt werden auch Impfeempfehlungen gegen RSV für ältere Personen sowie für Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren RSV-Verlauf publiziert.

Konsensus Statement: Empfehlungen zur Verabreichung von Nirsevimab an Säuglinge und Kleinkinder in der Schweiz (Stand 2024)

Die Expertenarbeitsgruppe Nirsevimab empfiehlt zusammen mit der EKIF und dem BAG, dass alle Säuglinge im ersten Lebensjahr eine **einmalige Dosis des monoklonalen Antikörpers (mAB) Nirsevimab** (Beyfortus®) als Grundimmunisierung **zur Prophylaxe von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen** erhalten. Nirsevimab soll wie folgt verabreicht werden:

a. **Säuglinge geboren von April bis und mit September**

⇒ **Verabreichung von einer Dosis Nirsevimab im Oktober oder so bald wie möglich danach.**

Nirsevimab kann gleichzeitig mit gängigen Impfstoffen (DTPa-IPV-Hib-HBV, PCV, Meningokokken-Impfstoffen, MMR, MMRV) an einem anderen Injektionsort (im Abstand von mindestens 2,5 cm) verabreicht werden.

b. **Neugeborene geboren zwischen Anfang Oktober und bis und mit März**

⇒ **Verabreichung von einer Dosis Nirsevimab in der ersten Woche nach der Geburt**, idealerweise auf der Entbindungsstation (sofern die Verabreichung hier vergütet wird) oder im Fall einer Hospitalisation nach der Geburt, wenn immer möglich (und falls vergütet) im Spital, je nach Ermessen der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes, vor der Entlassung.

Falls im Herbst 2024 die stationäre Verabreichung von Nirsevimab (auf der Entbindungsstation oder im Spital) nicht vergütet wird, dann soll Nirsevimab spätestens bei der ersten ambulanten Kontrolle in der Praxis gegeben werden. Idealerweise sollen die künftigen Eltern bereits vor der Geburt von den Gynäkologinnen und Gynäkologen, Hebammen, Geburtshelferinnen und Geburtshelfern und/oder Allgemeinärztinnen und -ärzten über Nirsevimab informiert werden.

Darüber hinaus wird im Oktober **eine Dosis Nirsevimab für Kinder im Alter von 24 Monaten oder jünger empfohlen, die am Beginn ihrer 2. RSV-Saison stehen und bei denen – nach Feststellung der behandelnden Fachärztin / des behandelnden Facharztes – chronische angeborene oder erworbene Erkrankungen vorliegen, die mit einem anhaltend hohen Risiko für schwere RSV-Verläufe einhergehen.**

Diese Erkrankungen umfassen unter anderem:

- Hämodynamisch signifikante angeborene oder erworbene Herzfehler (z. B. zyanotische Herzfehler)
- Pulmonale arterielle Hypertonie
- Chronische Lungenerkrankungen (wie moderate bis schwere BPD, Lungenfehlbildungen und zystische Fibrose)

- Angeborene Stoffwechselstörungen mit Auswirkung auf die Herz- oder Lungenfunktion
- Angeborene oder erworbene neurologische Erkrankungen (wie Epilepsie und Zerebralparese) und neuromuskuläre Erkrankungen
- Immunschwäche (angeboren, erworben oder therapeutisch induziert)
- Down-Syndrom und andere Chromosomenanomalien
- Frühgeburtlichkeit: Gestationsalter von <33 Wochen
- Andere chronische Erkrankungen, die wahrscheinlich zu einer schweren RSV-Erkrankung führen (z.B. chronische Lebererkrankungen oder Organfehlbildungen).

Bei Kindern, die sich einer **Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass** oder **extrakorporaler Membranoxygenierung** unterziehen müssen, wird die Gabe einer zusätzlichen Dosis Nirsevimab empfohlen, sobald das Kind postoperativ stabil ist, um einen ausreichenden Serumspiegel von Nirsevimab sicherzustellen (siehe hierzu auch: Fachinformationen zu Beyfortus® auf www.swissmedicinfo.ch sowie www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s000lbl.pdf.)

Eine **Kontraindikation** besteht für Kinder mit bekannten schweren allergischen Reaktionen auf Nirsevimab oder einen der Inhaltsstoffe von Beyfortus®.

Nach einer bereits durchgemachten RSV-Infektion:

Für die Immunisierung infrage kommender Kinder sollte Nirsevimab **nicht** in derselben Saison verabreicht werden, in der sie bereits eine RSV-Infektion durchgemacht haben, es sei denn, es besteht die Gefahr eines Verlustes der

humoralen Immunität (kardiopulmonaler Bypass oder extrakorporale Membranoxygenierung).

In Situationen mit **begrenztem Nirsevimab-Angebot** sollte der Antikörper **vorrangig** an die oben genannten Hochrisikopatientinnen und -patienten in ihrer 1. und 2. RSV-Saison sowie an gesunde zwischen Oktober und März geborene Kinder, die ein erhöhtes Risiko für RSV-bedingte Hospitalisationen aufweisen, verabreicht werden.

Die **Impfung von Schwangeren** mit dem (in der Schweiz aktuell noch nicht zugelassenen) RSV-Impfstoff Abrysvo® bietet einen hohen Schutz für das Neugeborene gegen schwere LRTI in den ersten Lebensmonaten (*Kampman, 2023*). Für das Jahr 2024 ist dieser maternale Impfstoff noch nicht in der Schweiz erhältlich.

Säuglinge, die während der RSV-Saison geboren werden und **deren Mütter während der Schwangerschaft** (zum Beispiel im Ausland) **bereits Abrysvo® erhalten** hatten, gelten im Allgemeinen als ausreichend geschützt. Die Verabreichung von Nirsevimab sollte in diesen Fällen daher nur in ganz bestimmten Situationen in Erwägung gezogen werden, in denen das Risiko einer ineffizienten transplazentaren Übertragung von Antikörpern besteht (Verabreichung von Abrysvo® weniger als 14 Tage vor der Geburt, Geburt mit einem Gestationsalter von <37 Wochen, mütterliche Immunsuppression, einschliesslich HIV-Infektionen mit nicht unterdrückter Viruslast), Risiko eines Verlustes der humoralen Immunität (nach kardiopulmonalem Bypass oder extrakorporaler Membranoxygenierung) oder eine Komorbidität, die das Risiko einer lebensbedrohlichen RSV-Erkrankung birgt, festgestellt von der behandelnden Fachärztin oder dem behandelnden Facharzt.

WEITERE INFORMATIONEN

- **Bundesamt für Gesundheit (BAG):** Website des BAG zu RSV (zuerst auf dieser Seite findet sich unter «Dokumente» das Consensus statement zu Nirsevimab (Beyfortus®) (PDF, 1 MB, 15.02.2024): www.bag.admin.ch/rsv
- **PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Auf dieser Seite finden sich die Consensus Statements zu Palivizumab (Synagis®, 2017), und zu Nirsevimab (Beyfortus®, 2024): <https://pigs.ch/publications/>
- **PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Auf der Seite RSEpiCH; Weekly updates of RSV activity in Switzerland wird die aktuelle RSV-Situation in den Kinderspitälern der Schweiz gezeigt. <https://pigs.ch/>
- **Swissmedic:** Die Fach- und Patienteninformationen der von Swissmedic freigegebenen Zulassungstexte von humanen Arzneimitteln und Impfstoffen sind auf der AIPS-Plattform auffindbar. www.swissmedicinfo.ch

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Prävention und Gesundheitsversorgung
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Questo articolo è disponibile
in forma elettronica in italiano su
www.bag.admin.ch/rsv-it



Referenzen

- Agyeman P, Barazzone-Argiroffo C, Hammer J, et al. **Prävention von RSV-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab.** Konsensus-Statement der PIGS, SGPP, SGK und SGN – Update 2016. <https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2017.03033/>
- Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. **Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis.** *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):144–154. doi: [10.1056/NEJMoa2314885](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314885).
- Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. **Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases.** *Am J Perinatol.* 2020 Sep;37(5 02): S26–S30. doi: [10.1055/s-0040-1714345](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714345).
- Bourgeois F, Valim C, McAdam A, et al. **Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children.** *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):e1072-80. doi: [10.1542/peds.2008-3074](https://doi.org/10.1542/peds.2008-3074).
- Choi Y, Finelli L. **Cost of Medically Attended RSV Among Medicaid Beneficiaries 2 Years of Age by Underlying Risk Condition.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Nov 30;12(11):590–593. doi: [10.1093/jpids/piad086](https://doi.org/10.1093/jpids/piad086).
- Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España, 6.3.2024; **Results of implementation of Nirsevimab in Galicia.** www.nirsegal.es/informe-en/latest-report (Zuletzt aufgerufen am 10.7.2024)
- Domachowske J, Madhi S, Simões E, et al. **Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity.** *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):892–894. doi: [10.1056/NEJMc2112186](https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186).
- Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et al. **Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Aug 31;12(8):477–480. doi: [10.1093/jpids/piad052](https://doi.org/10.1093/jpids/piad052).
- Drysdale S, Cathie K, Flamein F, et al. **Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations due to RSV in Infants.** *N Engl J Med.* 2023 Dec 28;389(26):2425–2435. doi: [10.1056/NEJMoa2309189](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189).
- Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. **Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg.** *Euro Surveill.* 2024 Jan;29(4):2400033. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033).
- Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. **RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy?** *Front Immunol.* 2022 Apr 28;13:880368. doi: [10.3389/fimmu.2022.880368](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880368).
- Ezpeleta, G., Navascués A, Viguria N, et al. **Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study.** *Vaccines (Basel).* 2024 Apr 4;12(4):383. doi: [10.3390/vaccines12040383](https://doi.org/10.3390/vaccines12040383).
- Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. **The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood.** *Infect Dis Ther.* 2017 Jun;6(2):173–197. doi: [10.1007/s40121-017-0151-4](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4).
- Feldman A, He Y, Moore M, et al. **Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 1;191(1):34–44. doi: [10.1164/rccm.201405-0901PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0901PP).
- Fusco F, Hocking L, Stockwell S, et al. **The Burden of Respiratory Syncytial Virus: Understanding Impacts on the NHS, Society and Economy.** *Rand Health Q.* 2022 Nov 14;10(1):2. eCollection 2022 Nov. PMID: [36484078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36484078/).
- Griffin, M.P., et al. **Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):415–425. doi: [10.1056/NEJMoa1913556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556).
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. **The burden of respiratory syncytial virus infection in young children.** *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):588-98. doi: [10.1056/NEJMoa0804877](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877).
- Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al.; MELODY Study Group. **Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants.** *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):837–846. doi: [10.1056/NEJMoa2110275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275).
- Hardelid P, Verfuenden M, McMenamin J, et al. **The contribution of child, family and health service factors to respiratory syncytial virus (RSV) hospital admissions in the first 3 years of life: birth cohort study in Scotland, 2009 to 2015.** *Euro Surveill.* 2019 Jan;24(1):1800046. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046).
- Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ (June 2016). **«Chapter 5: Respiratory Syncytial Virus».** In Hui DS, Rossi GA, Johnston SL (eds.). SARS, MERS and other Viral Lung Infections. Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters. Sheffield (UK): European Respiratory Society. ISBN 978-1-84984-070-5. PMID 28742304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442240/>
- Kirstensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. **Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study.** *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):810-7. doi: [10.1093/cid/cir928](https://doi.org/10.1093/cid/cir928).
- Lassoued Y, Levy C, Werner A, et al. **Effectiveness of Nirsevimab Against RSV-Bronchiolitis in Paediatric Ambulatory Care: A Test-Negative Case-Control Study.** *The Lancet,* 18 Apr 2024. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4797655> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4797655>
- López-Lacort, M., Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. **Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024.** *Euro Surveill.* 2024 Feb;29(6):2400046. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046).
- Mankad V, Leach A, Chang Y, et al. **Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials.** *Pathogens.* 2024 Jun 13; 13(6):503. doi: [10.3390/pathogens13060503](https://doi.org/10.3390/pathogens13060503).
- McLellan J, Ray W, Peebles M. **Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins.** *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:83–104. doi: [10.1007/978-3-642-38919-1_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_4).
- Moline H, Tannis A, Toepfer A, et al. **Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season – New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Mar 7;73(9):209–214. doi: [10.15585/mmwr.mm7309a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7309a4).
- Muller W.J., Madhi S, Seoane Nuñez B, et al. **Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants.** *N Engl J Med,* 2023 Apr 20;388(16):1533–1534. doi: [10.1056/NEJMc2214773](https://doi.org/10.1056/NEJMc2214773).
- PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland./Agyeman P.: PIGS Recommendations and Guidelines. **Consensus Statement on the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections with the Humanized Monoclonal Antibody Palivizumab (Synagis®) 2017;** <https://pigs.ch/publications/>
- PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Other Recommendations and Guidelines. **Nirsevimab – Consensus Statement 2024 (English Version);** <https://pigs.ch/publications/>
- Simões E, Madhi S, Muller WJ, et al. MELODY Study Group. **Efficacy of Nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 Mar;7(3): 180–189. doi: [10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2).

- Stucki M, Lenzin G, Agyeman P. et al. **RSV epidemiology and health care resource use associated with RSV patients in inpatient care in Switzerland 2016–2021.** (Poster, 2023). ZHAW Zurich University of Applied Sciences, Winterthur Institute of Health Economics. <https://digitalcollection.zhaw.ch/handle/11475/29189>.
- Wilkins D, Wählby Hamrén U, Chang Y et al. **1934. Nirsevimab is Associated with Higher and More Sustained RSV Neutralizing Antibody Responses Compared with Standard of Care Palivizumab: Observations from a 2:1 Randomized, Phase 2/3 Trial in Medically Vulnerable Children (MEDLEY).** Open Forum Infect Dis. 2023 Dec; 10(Suppl 2): ofad500.2465. doi: [10.1093/ofid/ofad500.2465](https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2465).
- Wilkins D, Yuan Y, Chang Y et al. **Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants.** Nat Med. 2023 May;29(5):1172-1179. doi: [10.1038/s41591-023-02316-5](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02316-5).