

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Sollen wir unser Neugeborenes gegen RSV impfen lassen?

Was ist RSV?

RSV heisst **R**espiratory **S**yncytial **V**irus, also Atemweg-Syncytiumzell-Virus. Diese Virengruppe gehört zur Pneumoviridae-Familie, die seit den 1960er Jahren erforscht und auf allfällige Immun- und Impfstoffe untersucht wird. Es sind umhüllte Viren mit einem negativ geladenen RNA-Zentrum.

1

Was machen RS-Viren?

Im ersten Lebensjahr immunisieren sich gegen 90% aller Säuglinge gegen RS-Viren, in den allermeisten Fällen mit einem leichten Schnupfen, etwas Husten und leichter Temperaturerhöhung.

Die RS-Viren können aber auch zu schwerer Bronchitis und Pneumonie (Lungenentzündung) führen, speziell in folgenden Situationen:

<u>Betroffene</u>	<u>Häufigkeit von schweren RSV-Infektionen</u>
Weniger als 14 Tage gestillte Säuglinge	7-8% (Italien), 13-14% (Korea)
Säuglinge mit tiefem Vitamin D3-Speicher (<10µg/l)	6-12% (Europa, Neuseeland, Korea)
Herzranke Säuglinge	11% (Palivizumab-Studie 2003)
Frühe Frühgeborene mit unausgereiften Atemwegen	17-18% (Palivizumab-Studie 1998)

Was schützt am meisten vor schweren RSV-Infektionen?

Genauso wie bei der Ernährung, sind unverarbeitete «Arzneien» die gesündesten. Die Verarbeitung von Lebensmitteln und Arzneien kann gemäss folgender Skala in 5 Stufen eingeteilt werden:

Stufe 0	Direkt vom Baum (Apfel), vom Strauch (Himbeere), von der Mutterbrust (Muttermilch)
Stufe 1	Gewachsen, geschnitten (roher Apfelschnitz)
Stufe 2	Getrocknet, gemahlen, gepresst (Leinöl, Vitamin D3, getrockneter Apfelschnitz)
Stufe 3	Erhitzt, gefroren, gemischt (Apfelmus, Bohnen, Erbsen)
Stufe 4	Ursprungsnahrungsmittel in ein komplexes Lebensmittel transformiert (Apfelroulade)
Stufe 5	Synthetische und halbsynthetische Nahrungsmittel, stark erhitzte Fette (Apfelaroma)

Je tiefer die Verarbeitungsstufe, umso heilsamer sind Nahrung und Medizin.

Am Beispiel der RSV-Infektionen:

Muttermilch, Verarbeitungsstufe 0, gratis, sauber, perfekt an uns adaptiert: schützt schon nach 14 Tagen stillen den Säugling bis ins Kleinkindesalter. Die Reduktion an schweren RSV-Infektionen, an Hospitalisationen und Intensivbehandlungen liegt bei 75 – 80%.^{1,2,3,4}

Vitamin D3, Verarbeitungsstufe 2, günstig und lebenswichtig, schützt bei mehr als 2'000 IE täglich für Schwangere und stillende Mütter vor schweren RSV-Infektionen um 80 - 85%.^{5,6,7,8}

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Warum sind medizinische Studien kritisch zu hinterfragen, speziell jene von einer gesponserten Autorenschaft und Studien, die von den Produkt-Herstellern selber stammen?

Leider gibt es kaum noch finanziell unabhängige, medizinische wissenschaftliche Institutionen weltweit.

Seit über zwanzig Jahren stehen die Bevölkerung und die Ärzteschaft einer eng verflochtenen Lobby aus pharmazeutischer Grossindustrie, politischen Funktionären und gesponserten Medien gegenüber, deren Geldquellen fast unerschöpflich sind. Neben der pharmazeutischen Industrie (Direkt-Sponsoring) spenden drei Geldgeber in grossem Stil: der Wellcome-Trust, die BMG-Foundation (Buffet-Morgan-Gates-Foundation) und das NIH (US-amerikanisches National Institut of Health). Alle drei Institutionen profitieren finanziell von neuen Impf-Produkten.

Dazu ein paar Stimmen:

2005 beurteilte der ehemalige Vize-Präsident der Marketing-Abteilung von Pfizer, Peter Rost, die Situation folgendermassen:

«Sogar, wenn Sie ein investigativer Journalist sind, der eine medizinische Institution sucht, die objektiv ist, keine Gelder der pharmazeutischen Industrie angenommen hat und als seriös gilt, ist es eine Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Sie werden sehr wahrscheinlich eine Institution finden, die entweder direkt oder indirekt von der pharmazeutischen Industrie bezahlt wird.»⁹

2005 publizierte Professor John Ioannidis nach jahrelanger Forschung einen Artikel zum Thema «Warum die meisten publizierten Forschungsergebnisse falsch sind».¹⁰

Seine Schlussfolgerungen lauten: «Ein Forschungsergebnis hat eine geringere Wahrscheinlichkeit, wahr zu sein, je grösser finanzielle und andere Interessen und Vorurteile vorhanden sind, wie auch wenn mehrere Teams involviert sind auf der Suche nach wissenschaftlicher Signifikanz. In vielen aktuellen Forschungsgebieten sind behauptete Forschungsergebnisse nichts weiter als exakte Messungen von vorhandenen Verzerrungen.»

2009 widmeten sich die Mitbegründer der Cochrane Database, Ian Chalmers und Peter Glasziou, dem Thema «Vermeidbarer Abfall in der Herstellung und Mitteilung von Forschungsevidenz».¹¹

Ihr erschütterndes Ergebnis lag bei 85% unbrauchbarer Forschungsergebnisse. Konkret geht es hier nicht mehr um wissenschaftlich Forschung, sondern um Marketing-Instrumente, die sich in Pseudoforschung und Pseudowissenschaftlichkeit gehüllt sind.

2014 folgten weitere Artikel zum selben Thema: ^{12,13}

«Verschiedene Verzerrungen können die Berechnung der Wirksamkeit aufblasen, aber das Auftreten von negativen Nebenwirkungen unterschätzen, speziell wenn finanzielle Interessenkonflikte existieren.»

Wurden einzelne pharmazeutische Konzerne auch verurteilt? Ja, beispielsweise:¹⁴

- 2009: Sanofi-Aventis zahlt 93 Millionen Bussgeld wegen Betrug
- 2009: Pfizer zahlt 2.3 Milliarden Dollar wegen Betrug, illegaler Vermarktung und Bestechung
- 2010: AstraZeneca zahlt 520 Millionen Dollar wegen illegaler Vermarktung
- 2012: Johnson&Johnson zahlt 1.1 Milliarden Dollar Bussgeld **wegen Unterschlagung lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, Vorspiegelung einer nicht belegbaren Sicherheit, illegaler Vermarktung und Korruption**
- 2012: Abbott zahlt 1.5 Milliarden wegen illegaler Vermarktung, Vorspiegelung von Wirksamkeit und Sicherheit des Medikamentes und Bestechung

Es ist also grosse Vorsicht geboten.

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Um medizinische Studien besser einordnen zu können, habe ich den Vertrauens-Score geschaffen. Am Beispiel der letzten Nirsevimab-Studie (2025)¹⁵ sieht das Ergebnis folgendermassen aus:

Beurteilungskriterien	Score 0 - 2
Sponsoring	0
Selektion	1
Zahlen	1
Sprache	1
Behandlung	1
Summe	4

Beurteilung der Score-Summe

4 bis 6 Wahrscheinlich pseudo-wissenschaftlich; eventuell gesamte Daten anfordern

Anleitung zur Vergabe der Score-Punkte

Sponsoring der Autorenschaft, der Studie oder Studien	
0	Studie oder AutorInnen sind von finanziell interessierten Kreisen gesponsert Von Herstellern (AstraZeneca) und Pharma (Sanofi) gesponserte Studie
Selektion der Studienteilnehmenden	
1	Hinweise für Selektion der Studienteilnehmenden: hohe Drop-Out-Rate, hohe Ausschlussrate Unklare Zunahme an "Drop-outs" innert 30 Tagen von 16 auf 243 (Verum) und 16 auf 320 (Placebo) Nicht-Auswertung von 33% der Studienpopulation nach 180 Tagen entgegen dem Studiendesign
Umgang mit Zahlen, Daten	
1	Hinweise für «Zahlenzauber»: wichtige Datensätze fehlen, Abkürzungen werden nicht erklärt Nach 150 Tagen werden je ein "serious event" bei 4037 (Verum) und 4021 (Placebo) Säuglingen erwähnt Nach 180 Tagen fehlen Todesfälle und schwere Nebenwirkungen bei über 4700 Säuglingen
Umgang mit der Sprache	
1	Werbetexte, Marketing, Nebenwirkungen werden klein geredet oder «vergessen»: Die Wirkung auf RSV-assoziierte Erkrankungen wird prominent dargestellt, diejenige auf Gesamterkrankungen, Gesamthospitalisationen muss im Text gesucht werden. Schwere Nebenwirkungen werden nicht erwähnt.
Auswahl und Art der Behandlung	
1	Hinweise für Studienausschluss bei Nebenwirkungen; Erschweren von NW-Meldungen Es ist sehr unwahrscheinlich, dass bei über 8'000 Säuglingen, davon 14.5% ehemals Frühgeborene, in den ersten 6 Monaten nicht ein einziger Todesfall auftritt. Es ist sehr eigenartig, dass unter den 563 Drop-Outs nach 180 Tagen, nicht aber nach 150 Tagen, 508 Eltern "nicht kontaktiert werden konnten"

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Die Studien im Vergleich:

	Verum	Placebo	Mässig-schwerer Atemwegsinfekt	Schwerer Infekt ohne RSV	Schwerer Infekt mit RSV	Hospitalisation gesamt	Hospitalisation mit RSV	Intensivpflege	Tod gesamt	Tod mit RSV
Muttermilch										
>14Tage gestillte Säuglinge					3.9 - 4.3%			1.10%		
<14 Tage gestillte Säuglinge					7.5 - 13.5%			4.50%		
					-74%	-79%		-75%		
Vitamin D3										
>30µg/l (75nmol/l) Säugling				1.90%						
<10µg/l (20nmol/l) Säugling				5%						
			-80%	-50%	-85%					
Immunglobulin-Nachahmer						H >14d				
Palivizumab 1998	991		18.60%			0.70%	0.70%		4	2
Frühgeborene, Lungenkranke		495	17.50%			0.60%	0.20%		5	0
			kein Effekt			kein Effekt	neg. Effekt		-20%	neg. Effekt?
Palivizumab 2003	611					53.50%			21	2
Herzranke		619				59.00%			27	4
						-5.50%			-22%	-50%
Nirsevimab 2020	969				2.60%	0.80%			5	0
Gesunde Frühgeborene 361d		484			9.50%	4.10%			2	0
					-72%				neg. Effekt?	kein Effekt
Nirsevimab 2022					0.70%				4	
Frühgeboren., Herz- Lungenkrank					1%				0	
Nirs. versus Palivizumab 151d					-30%				neg. Effekt?	
Nirsevimab 2022	994				1.20%	0.60%			3	0
Gesunde reife Säuglinge 150 d		496			5%	1.60%			0	0
					-76%				neg. Effekt?	kein Effekt

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Nirsevimab 2023	4037		21.50%	1.1 - 2.4%	0.10%	1.10%	0.30%	0.5%	(0)?	(0)?
Frühgeb.14%, gesunde Säuglinge		4021	19.90%	1.1 - 3.6%	0.50%	2.40%	1.50%	1.2%	(0)?	(0)?
151d Auswertung			Neg. Effekt	bis -26%	-80%	-64%	-80%	-58%	"Keine Meldung"	
Nirsevimab 2025	2407		66.20%	4.7 - 9.6%	0.10%	2.00%	0.30%		(0)?	(0)?
Frühgeb.14%, gesunde Säuglinge		2349	66.60%	5.0 - 11.4%	0.60%	3.40%	1.70%		(0)?	(0)?
180d Auswertung			Kein Effekt	Bis -16%	-73%	-41%	-82%		Angaben fehlen	

5

Gesamtbeurteilung:

Die Wirksamkeit zur Reduktion von schweren RSV-Infektionen bewegt sich bei gesunden Frühgeborenen und reifen, gesunden Säuglingen zwischen 73% und 80%, dies entspricht der Wirksamkeit von mehr als 14 Tage Stillen (Reduktion 74%) und Vitamin-Gabe an Schwangere (Reduktion 85%).

Die Wirksamkeit von Nirsevimab auf die Reduktion der Gesamt-Hospitalisation liegt zwischen 41% und 64%, diejenige von Muttermilch bei 79%.

Auf die Reduktion von mässig-schweren Atemwegsinfektionen gab es keine Wirkung von Palivizumab (Zunahme um 1.1%) noch Nirsevimab (Abnahme um 1.4% bis 0.4%), jedoch von Vitamin D3 (80%).

Da Nirsevimab in drei von fünf Studien eine Zunahme an allgemeinen Todesfällen verzeichnen musste und die restlichen zwei Studien, trotz viel grösserer Studienpopulation, keine Todesfälle erwähnen, was auffällig ist, ist die Wirksamkeit gleich oder schlechter als Muttermilch und Vitamin D3, die Nebenwirkungen aber möglicherweise von grosser Bedeutung.

Zum jetzigen Zeitpunkt, Juli 2025, kann die kluge und vorsichtige Ärztin die Verabreichung von synthetischen Antikörpern gegen das RS-Virus an gesunde Frühgeborene und Säuglinge nicht empfehlen.

Empfehlenswert aber ist das Messen des Vitamin D3-Spiegel bei allen Schwangeren innerhalb der ersten 12 Wochen und entsprechende Substitution mit 2'500 bis 4'000 IE täglich mit einer Nachkontrolle um 23 Wochen. Um beim Neugeborenen eine ausreichende Schutzwirkung zu erzielen, sind Vitamin D3-Speicherwerte zwischen 55 und 75mcg/l (120 – 140nmol/l) notwendig.

Empfehlenswert ist ein mindestens 14-tägiges Stillen, besser länger. Sehr gut sind 3 Monate, noch besser sind 6 Monate und mehr. Dazu stehen folgende Hilfen zur Verfügung:

- Sich mental unterstützen lassen durch La-Leche-League (<https://lalecheleague.ch/>), stillende Freundinnen, die eigene Mutter oder Grossmutter
- Milchbildungsförderung ab 32+0 SSW: 1 x 10 Tropfen täglich Urtinktur Taraxacum officinale (Löwenzahnwurzel)
- Brustpflege ab 32+0 SSW: Verzicht auf BH-Tragen ab 32+0 SSW, ab und zu kurzes Sonnenbaden der offenen, nackten Brust, einmal wöchentliches einreiben mit Johannisöl.
- Möglichst wenig Besuche in den ersten vierzehn Tagen nach Geburt.
- Arbeitsreduktion in den ersten 6 Monaten nach Geburt oder das Recht auf ein Stillzimmer am Arbeitsplatz in Anspruch nehmen.

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Für alle an Studien im Detail Interessierte:

Stillen schützt sehr gut vor schweren Luftweginfektionen, speziell vor schweren RSV-Infektionen, vor Hospitalisationen und Behandlungen auf der Intensivstation:

Eine Meta-Analyse konnte 2023 belegen, dass nie gestillte Säuglinge in Italien bei über 3900 untersuchten Säuglingen ein Risiko von 7% bis 8% für eine schwere RSV-Erkrankung aufwiesen. Die Einweisung auf eine Intensivstation mit Sauerstofftherapie lag bei nie gestillten Säuglingen bei 4.5% im Unterschied zu teilweise gestillten (3.5%) und voll gestillten Säuglingen (1.1%).^{1,16}

In Korea wiesen nie gestillte Säuglinge bei 411 untersuchten Säuglingen ein Risiko von 13.5% für schwere RSV-Erkrankungen auf, ein fast vierfach erhöhtes Risiko (OR 3.807).² Bei gestillten Säuglingen, schon ab 14 Tagen, sank das Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung auf 3.9% in Italien und auf 4.3% in Korea.^{1,2} Eine dänische prospektive Studie an 200 Säuglingen zeigte schon nach 14 Tagen Stillen eine fast fünffache Reduktion von Hospitalisationen (OR 0.21), ebenso eine japanische Studie an 203 Säuglingen einen etwa vierfachen Schutz vor Sauerstofftherapien durch Stillen auf (OR 0.256).^{3,4}

Gut gefüllte mütterliche Vitamin D3-Speicher sind ein sehr guter Schutz für die Neugeborenen, Säuglinge und Kleinkinder:

Vitamin D3-Mangel bei Schwangeren und Kleinkindern ist häufig. Der mütterliche Vitamin D3-Spiegel liegt deutlich höher als derjenige beim Ungeborenen, gemessen bei Geburt im Nabelschnurblut. Neugeborene von Müttern mit einem Vitamin D3-Spiegel von über 50nmol/l (20µg/l) können einen Vitamin D3-Mangel von unter 25nmol/l, (10µg/l) aufweisen, sodass ein **Spiegel von mindestens 75nmol/l (30µg/l) im mütterlichen Blut** empfohlen wird. Die tägliche Gabe von 2'000 IE Vitamin D3 im Unterschied zu 1000 IE Vitamin D3 ab der 27. Schwangerschaftswoche führte zu einer deutlichen Abnahme (-19%) von Infektionen der oberen Luftwege bei Neugeborenen und Kleinkindern bis ins Alter von 6 Monaten. Dies entspricht den Resultaten einer Meta-Analyse von drei qualitativ starken Studien zu diesem Thema:⁶

- 1) Bei über 920 Neugeborenen wurden im Nabelschnurblut die Vitamin D3-Spiegel gemessen und mit ihrer Entwicklung über 3 und 5 Jahre verglichen. Neugeborene mit einem sehr tiefen Vitamin D3-Spiegel von unter 25nmol/l (10mcg/l) verglichen mit Neugeborenen mit über 75nmol/l (30µg/l) litten mehr als doppelt so häufig an asthmatischen Beschwerden (OR 2.15 Neuseeland).⁷
- 2) Bei 250 Neugeborenen wurden die viral verursachten Erkrankungen der oberen Luftwege in den ersten zwei Lebensjahren mit dem Nabelschnurblut-Spiegel an Vitamin D3 verglichen. Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder mit einem Nabelschnurblut-Vitamin D3 Spiegel von unter 11nmol/l (4µg/l) erkrankten mehr als fünfmal häufiger als Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder mit höheren Vitamin D3-Spiegeln (OR 5.45 Polen).⁸
- 3) Eine prospektive, koreanische Studie verglich den Nabelschnur-Vitamin D3-Spiegel von über 500 Neugeborenen mit der Häufigkeit an Infektionen der oberen Luftwege in den ersten 6 Monaten. Mehr als ein Drittel der Neugeborenen wiesen einen deutlichen Vitamin D3-Mangel auf (< 25nmol/l; 10µg/l), während etwa mehr als 10% einen guten Vitamin D3-Spiegel aufwiesen (>75nmol/l; 30µg/l). Das Risiko, an einer akuten oberen Luftwegsinfektion (Naso-Pharyngitis) zu erkranken, war über 5-mal häufiger für Neugeborene mit tiefem Vitamin D3 bei Geburt, <25nmol/l, im Vergleich zur Gruppe mit hohem Vitamin D3 bei Geburt, >75nmol/l (OR 5.21). Eine Tendenz zu häufigerer Bronchiolitis war ebenfalls vorhanden mit 5% bei den Neugeborenen mit tiefem Vitamin D3 im Vergleich zu 1.9% bei Neugeborenen mit hohem Vitamin D3, jedoch nicht statistisch signifikant (zu seltenes Ereignis).⁵

In Bezug auf RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern wurde eine prospektive Studie an über 150 Neugeborenen in den Niederlanden durchgeführt.¹⁷ Neugeborene mit

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

tiefen Vitamin D3-Spiegeln (< 50nmol/l; < 20µg/l) hatten ein über 6fach höheres Risiko, an einer Infektion der oberen Luftwege mit positivem RSV-Nachweis im ersten Lebensjahr zu erkranken (OR 6.2).

Die Gabe von ausreichend Vitamin D3 während der gesamten Schwangerschaft ist eine sehr einfache und günstige Massnahme mit grosser Wirksamkeit: schon mit 2000 IE täglich lag der Schutz bei 19% weniger Erkrankungen in den ersten 6 Monaten.

Meine eigenen Erfahrungen über 20 Jahre entsprechen diesen Studien: wir messen den Vitamin D3-Spiegel bei Schwangeren vor 14 Wochen und mit 22 bis 23 Wochen. Je nach Höhe empfehlen wir die tägliche Einnahme von Vitamin D3. Die so geborenen Säuglinge und Kleinkinder sind selten krank.

7

Welche Wirkungen haben die neu zugelassenen Impfstoffe?

Die Vorläufer-Studien mit Immunglobulinen:

In den 1960er Jahren und dann wieder in den 1990er Jahren wurden mehrere Studien durchgeführt, die Immunglobulin-Antikörper gegen den RS-Virus einmal monatlich den besonders gefährdeten Kindern infundierten, also Frühgeborenen und Kindern mit Lungen- und Herzkrankheiten. Die damaligen Immunglobulin-Antikörper wurden aus dem Blut von an RSV-Genesenen gewonnen.

Die Studien zeigten durchwegs einen Vorteil gegenüber Erkrankungen und Spitalaufnahmen aufgrund von RSV, jedoch eine Zunahme an Todesfällen in der behandelten Gruppe, die nicht auf eine RSV-Infektion zurückzuführen waren.¹⁸ Sehr deutlich wurde dies an einer Studie an unter 4-jährigen Kindern mit einem Herzfehler, bei der in der behandelten Gruppe 22 von 78 Kindern (22%) eine Zyanose und ein schlechtes Operationsergebnis hatten im Vergleich zu 4 von 47 nicht behandelten Kindern (8.5%).¹⁹

Die Hersteller-Studien mit Palivizumab (Synagis® / Hersteller AstraZeneca)

Seit 2002 ist Palivizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen RSV-Infektionen, in mehreren Ländern zugelassen zur einmal monatlichen Injektion über 5 Monate von Säuglingen und Kleinkindern, die ein hohes Risiko für eine RSV-Infektion aufweisen, wie Frühgeborene und Kinder mit Herzfehlern.

Palivizumab gilt als sicher und wirkungsvoll in Bezug auf Erkrankungen und Spitalaufnahmen wegen RSV-Infektionen. Bei genauerer Betrachtung der Studiendetails kommen etliche Zweifel auf, ob effektiv eine positive Wirkung in Bezug auf die Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate vorhanden ist. Einiges spricht für eine selektive Darstellung von positiven Teilresultaten bei insgesamt eher niedriger Wirksamkeit.

Die erste Palivizumab-Studie 1998 wurde bei Frühgeborenen vor der 34. Woche und bei Säuglingen unter einem Jahr mit Bronchopulmonaler Dysplasie (Lungenerkrankung) durchgeführt; mit initial 500 Beteiligten in der Placebo Gruppe und 1002 in der Palivizumab-Gruppe. Bei 16 Teilnehmenden konnte die Studie nicht zu Ende geführt werden aufgrund von 7 Todesfällen, 4 Entzug der Einwilligung und 5 fehlender Nachkontrolle.²⁰

In der Zusammenfassung (Abstract) wird eine durchwegs positive Bilanz für Palivizumab mitgeteilt bei RSV-Erkrankten: weniger Hospitalisationen mit vermehrtem Sauerstoff-Gebrauch, weniger Spitaltage bei an einer mässigen bis schweren Atemwegsinfektion Erkrankten und eine tiefere Rate an Einweisungen auf die Intensivpflegeabteilung.

Da aber der Nachweis einer RSV-Infektion mittels eines Antikörper-Tests durchgeführt wurde, ist es möglich, dass Palivizumab zu einem falsch negativen Test-Ergebnis beitrug. Werden die Gesamtmorbidität, die Gesamtmortalität und die Details der Intensivpflege betrachtet, kommen gewisse Zweifel auf:

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Die Erkrankungsrate an schweren tiefen Atemwegsinfektionen, speziell Bronchiolitis und Pneumonie, lag bei beiden Gruppen ähnlich: 17.5% bei unbehandelten und 18.6% bei behandelten Kindern.

Eine mechanische Beatmung musste bei 7 Kindern von 991 in der Palivizumab-Gruppe (0.7%) gegenüber einem Kind von 495 in der unbehandelten Gruppe (0.2%). Die Dauer der mechanischen Beatmung dauerte 1.7 Tage beim Placebo-Säugling im Vergleich zu 8.4 Tagen bei den sieben Palivizumab-Säuglingen. Eine mehr als 14-tägige Dauer der Hospitalisationen bei RSV-positiven Erkrankten kam bei 3 Unbehandelten (0.6%) und 7 Palivizumab-Behandelten (0.7%) vor.

Es kam zu 2 mit RSV-assoziierte Todesfällen in der behandelten Gruppe gegenüber keinem Todesfall bei den unbehandelten Kindern.

Auffällig ist die ungleiche Verteilung von nicht-RSV-assoziierten Todesfällen mit 5 von 495 unbehandelten Kindern (1%) aber lediglich 2 von 991 behandelten Kindern (0.2%). Da Palivizumab kaum vor nicht RSV-bedingten Todesfällen schützt, kann dies ein Hinweis auf eine ungleiche Verteilung innerhalb der Studienarme sein.

Die zweite Palivizumab-Studie 2003 betraf 1287 Kinder mit schwerer kongenitaler Herzerkrankung, 648 in der Placebo-Gruppe und 639 in der Palivizumab-Gruppe.²¹ In der Placebo-Gruppe beendeten 619 Erkrankte die Studie, in der Palivizumab-Gruppe 611. Der RSV-Nachweis wurde mit einem PCR-Test durchgeführt, also nicht Antikörper-abhängig.

Die Kinder in der Placebo-Gruppe benötigten deutlich häufiger nicht-RSV-bezogene Hospitalisationen (59%) im Vergleich zu denjenigen der Verum-Gruppe (53.5%), was auf eine ungleiche Verteilung der Erkrankungsschwere zwischen den Studienarmen hinweist. Die vier wichtigsten Parameter: schwere Zyanose-Episoden (+1.6%), erhöhter pulmonaler Blutfluss (+1.9%), pulmonale Hypertonie (+1.5%) und Herzinsuffizienz (+3.2%), waren auch häufiger bei Kindern der Placebo- als der Verum-Gruppe.

Werden die Nebenwirkungen betrachtet, fällt ebenfalls eine Ungleichverteilung auf:

- Nicht genauer bezeichnete Infektionen traten bei 34 Kindern (5.6%) in der Palivizumab-Gruppe auf im Vergleich zu 18 Kindern (2.9%) in der Placebo-Gruppe.
- Herz-Arrhythmien traten bei 19 Kindern (3.1%) in der Palivizumab-Gruppe im Vergleich zu 10 Kindern (1.7%) in der Placebo-Gruppe auf.
- Zyanose als Nebenwirkung wird bei 56 Kindern (9.1%) in der Palivizumab-Gruppe gemeldet im Vergleich zu 43 Kindern (6.9%) in der Placebo-Gruppe. Als schwerwiegende Zyanose wurde dies bei 23 Kindern in der Palivizumab-Gruppe (3.6%) und bei 14 Kindern (2.2%) in der Placebo-Gruppe taxiert.

Die Gesamtsterblichkeit lag bei 3.5% (21 Kinder) in der Palivizumab- und bei 4.2% (27 Kinder) in der Placebo-Gruppe. 6 Kinder starben perioperativ in der Palivizumab-Gruppe, 5 in der Placebo-Gruppe. An oder mit RSV starben 2 Kinder in der Palivizumab- und 4 Kinder in der Placebo-Gruppe. Woran die übrigen 13 Kinder in der Palivizumab- und 20 Kinder in der Placebo-Gruppe starben, wird nicht mitgeteilt.

Die Hersteller-Studien mit Nirsevimab (Beyfortus® / Hersteller AstraZeneca)

Nirsevimab ist ein monoklonaler Antikörper (Immunglobulin G1k) gegen eine bestimmte Stelle im Hüllprotein von RS-Viren (Fusionsprotein, F-Protein), das für den Zelleintritt mitverantwortlich ist. Der Antikörper wurde abgeändert, um den Abbau für mehrere Monate hinauszuzögern. Die Halbwertszeit liegt bei 71 Tagen (2 ¼ Monate)

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Seit Frühjahr 2024 ist Nirsevimab (Beyfortus) als Einmaldosis-Injektion für späte Frühgeborene, Neugeborene mit Lungen- und Herzkrankheiten und für gesunde, reife Neugeborene gegen schwere RSV-Verläufe in vielen Ländern zugelassen.

Die erste Nirsevimab-Studie 2020 wurde mit 1453 gesunden Frühgeborenen durchgeführt, geboren zwischen 29+0 und 34+6 Schwangerschaftswochen, die knapp ein Jahr, 361 Tage, beobachtet wurden. 969 erhielten Nirsevimab und 484 erhielten eine Placebo-Spritze.²²

Tiefe Atemwegsinfektionen mit positivem RSV-Test entwickelten 25 Kinder (2.6%) in der Nirsevimab-Gruppe und 46 Kinder (9.5%) in der Placebo-Gruppe. Dementsprechend lag auch die Hospitalisationsrate in der Nirsevimab-Gruppe tiefer (8 Kinder, 0.8%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (20 Kinder, 4.1%).

Es starben keine Kinder an RSV-positiven Erkrankungen. Fünf Kinder in der Nirsevimab-Gruppe (0.5%) und zwei in der Placebo-Gruppe (0.4%) starben während der Studienzeit. Ein drittes Kind starb in der Placebo-Gruppe kurz nach Studienende.

Die zweite Nirsevimab-Studie 2022 wurde mit 1490 gesunden reifen Neugeborenen durchgeführt, geboren nach 35+0 Schwangerschaftswochen, von den 1465 für 150 Tage und 1367 für 360 Tage nachkontrolliert werden konnten. Bei 1490 Kindern konnte die Studie ausgewertet werden, davon 994 in der Nirsevimab-Gruppe und 496 in der Placebo-Gruppe.²³

In der Placebo-Gruppe erkrankten 25 Kinder (5.0%) an einer tiefen Atemwegsinfektion mit positivem RSV, in der Nirsevimab-Gruppe 12 Kinder (1.2%). In den ersten 150 Tagen lag die Hospitalisationsrate tiefer in der Nirsevimab-Gruppe mit 6 Kindern (0.6%) im Vergleich zu 8 Kindern (1.6%) in der Placebo-Gruppe.

Es starben drei Kinder in der Nirsevimab-Gruppe (0.3%) im Vergleich zu keinem Kind in der Placebo-Gruppe. Eines der Kinder entwickelte sich nicht gut (Gedeihstörung), zwei starben an einer akuten Magen-Darm-Infektion.

Eine dritte Nirsevimab-Studie 2022 verglich Nirsevimab mit Palivizumab bei 925 Frühgeborenen, Säuglingen mit chronischen Lungenkrankheiten und angeborenen Herzerkrankungen.²⁴

Behandlungsbedürftige RSV-Infektionen traten bei 3 Kindern in der Palivizumab- und 4 Kindern in der Nirsevimab-Gruppe auf, entsprechend 1% und 0.7%.

In den ersten 151 Tagen starben 4 Kinder in der Nirsevimab-Gruppe (0.7%): 2 von 406 (0.5%) in der Frühgeborenen-Gruppe und 2 von 208 (1.0%) in der Herzfehler-Gruppe. In der Palivizumab-Gruppe starb kein Kind vor 151 Tagen. Zwischen 152 und 361 Tagen starben je ein Kind in beiden Herzfehler-Gruppen. Insgesamt lag die Mortalität in der Nirsevimab-Gruppe deutlich höher (0.8%) versus in der Palivizumab-Gruppe (0.3%).

Eine vierte Nirsevimab-Studie 2023 wurde mit 8058 gesunden Frühgeborenen (ab 28 Schwangerschaftswochen) und reifen Neugeborenen und Säuglingen bis ein-jährig durchgeführt, davon 4037 in der Verum- und 4021 in der Placebo-Gruppe. Die Kohorte enthielt 14.5% Frühgeborene.²⁵

Es wurden 11 Kinder der Verum-Gruppe (0.3%) und 60 Kinder der Placebo-Gruppe (1.5%) mit schwerer RSV-Infektion hospitalisiert.

Auf die Intensivabteilung kamen 2 Kinder der Verum-Gruppe (0.5‰) und 5 der Placebo-Gruppe (1.2‰).

45 Kinder der Verum-Gruppe mussten mit Atemwegsinfekten hospitalisiert werden (1.1%) gegenüber 98 (2.4%) in der Placebo-Gruppe.

89 Kinder der Verum-Gruppe erlitten eine schwere Nebenwirkung (2.2%) im Vergleich zu 67 Kinder in der Placebo-Gruppe (1.7%).

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Behandlungsbedürftige Infektionen kamen bei 863 Kinder der Verum-Gruppe vor (21.5%) und bei 799 Kindern der Placebo-Gruppe (19.9%), speziell

- Nasopharyngitis 192 (4.8%) versus 173 Kinder (4.3%)
- virale Infektionen 96 (2.4%) versus 75 (1.9%)
- Rhinitis 53 versus 39 (1.3 versus 1.0%)
- Nasenverschluss bei 43 (1.1%) versus 32 (0.8%)
- **Bronchitis 43 (1.1%) versus 46 (1.1%)**
- **Bronchiolitis 98 (2.4%) versus 143 (3.6%)**
Zusammen 141 (3.5%) versus 189 (4.7%)
- Durchfall und Reflux lagen mit 1.2 zu 1.0 und 1.1 zu 1.0% leicht höher in der Verum-Gruppe

10

«Es wurden keine Todesfälle gemeldet.»

In der Verum-Gruppe erhielten 23 Kinder kein Nirsevimab (0.6%), in der Placebo-Gruppe erhielt ein Kind aus Versehen Nirsevimab.

In der Verum-Gruppe verliessen 16 Kinder (0.4%) die Studie, 15 davon freiwillig.

In der Placebo-Gruppe verliessen 16 Kinder (0.4%) die Studie, 11 davon freiwillig.

Die fünfte Nirsevimab-Studie 2025 wurde nach 180 Tagen bei 2407 Kinder in der Verum-Gruppe im Vergleich mit 2349 Kindern in der Placebo-Gruppe ausgewertet.¹⁵

1387 in der Verum-Gruppe und 1352 in der Placebo-Gruppe werden oder wurden weiter bis 365 Tage kontrolliert.

“Infants were enrolled in the HARMONIE trial between Aug 8, 2022, and Feb 28, 2023. From day 1 (the day of randomisation and administration of the nirsevimab injection), all infants were remotely monitored for safety events, including admissions to hospital due to lower respiratory tract infections, up to 365 days after randomisation (ie, 12 months follow-up).

This monitoring was based on **reports submitted by parents or legally acceptable representatives through electronic diaries**. During the first 6 months after randomisation, parents or legally acceptable representatives received monthly automated reminders to submit reports in the electronic diaries. **Investigators at trial sites reviewed the reports and contacted parents or representatives for further details if necessary.**

On day 366, all parents or legally acceptable representatives were contacted by telephone to gather information on any safety events that occurred since day 181, the last time they entered information in the electronic diary. “

Fragen und Unklarheiten:

Zu Beginn starteten 4037 in der Verum- und 4021 in der Placebo-Gruppe. Nun fehlen Daten von 1630 Kinder in der Verum-Gruppe und 1672 Kinder in der Placebo-Gruppe.

Sie sind wahrscheinlich in der Gruppe enthalten, die nach 365 Tagen ausgewertet wird: Warum wird nicht die gesamte Kohorte nach 180 Tagen und nach 365 Tagen ausgewertet? Ein ungewöhnliches Vorgehen, vom Studienprotokoll ohne Begründung abweichend.

Prinzipiell wird die gesamte Kohorte über 365 Tage ausgewertet, nicht nur 34% in der Verum-Gruppe (1387 anstelle von 4037) und 33.6% in der Placebo-Gruppe (1352 anstelle von 4021): wer hat hier wozu 66% beider Gruppen selektioniert? Sind die Ergebnisse noch verlässlich?

Speziell auffällig sind fehlende Angaben zu Todesfällen:

Wenn über 8'000 ehemalige frühgeborene und termingeborene Säuglinge für 6 bis 12 Monate beobachtet werden, sind 0 Todesfälle extrem unwahrscheinlich.

Fehlende Daten von 243 Kindern in der Verum-Gruppe und 320 Kindern in der Placebo-Gruppe:

Drop-outs 243 von 4037 (6%), 16 in den ersten 150 Tagen, nach 180 Tagen zusätzliche 217:

“219 lost to follow-up! 1 adverse event, 23 withdrawal.”

Drop-outs 320 von 4021 (7.9%), 16 in den ersten 150 Tagen, nach 180 Tagen zusätzliche 304:

«289 lost to follow-up! 1 adverse event, 22 withdrawal.”

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

Referenzen:

1. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev.* 2013;89:S51-S57. doi:10.1016/S0378-3782(13)70016-1
2. Jang MJ, Kim YJ, Hong S, 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. doi:10.3345/kjp.2019.00402
3. Nishimura T, Suzue J, Kaji H. Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: A multi-center prospective study. *Pediatr Int.* 2009;51(6):812-816. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02877.x
4. Von Linstow ML, Høgh M, Nordbø SA, Eugen-Olsen J, Koch A, Høgh B. A community study of clinical traits and risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection during the first year of life. *Eur J Pediatr.* 2008;167(10):1125-1133. doi:10.1007/s00431-007-0643-4
5. Shin YH, Yu J, Kim KW, et al. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr.* 2013;56(10):439. doi:10.3345/kjp.2013.56.10.439
6. Christensen N, Søndergaard J, Fisker N, Christesen HT. Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(4):384-391. doi:10.1097/INF.0000000000001452
7. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):788-795. doi:10.1093/ajcn/85.3.788
8. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing. *Respir Med.* 2015;109(1):38-43. doi:10.1016/j.rmed.2014.10.016
9. Brody H. *Hooked - Ethics, the Medical Profession and the Pharmaceutical Industry.* Rowman & Littlefield Publishers Inc.; 2007.
10. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124
11. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable Waste in the Production and Reporting of Research Evidence. 2009;114(6):5.
12. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *The Lancet.* 2014;383(9912):156-165. doi:10.1016/S0140-6736(13)62229-1
13. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *The Lancet.* 2014;383(9912):166-175. doi:10.1016/S0140-6736(13)62227-8
14. Götzsche PC. *Tödliche Medizin und organisierte Kriminalität - wie die Pharmaindustrie das Gesundheitswesen korrumpiert.* Riva Verlag; 2013.

RSV- Erkrankungen

Virale Erkrankungen der Atemwege, speziell Respiratory Syncytial Virus

12

15. Munro APS, Drysdale SB, Cathie K, et al. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2025;9(6):404-412. doi:10.1016/s2352-4642(25)00102-6
16. Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, Philip RK. Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention. *BMJ Glob Health*. 2023;8(2):e009693. doi:10.1136/bmjgh-2022-009693
17. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1513-e1520. doi:10.1542/peds.2010-3054
18. Groothuis JR, Simoes E, Levin MJ, et al. Prophylactic Administration of Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin to High-Risk Infants and Young Children. *N Engl J Med*. 1993;329(21):1524-1530. doi:10.1056/NEJM199311183292102
19. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr*. 1998;133(4):492-499. doi:10.1016/s0022-3476(98)70056-3
20. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531-537. doi:10.1542/peds.102.3.531
21. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-540. doi:10.1067/s0022-3476(03)00454-2
22. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-425. doi:10.1056/nejmoa1913556
23. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-846. doi:10.1056/nejmoa2110275
24. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-894. doi:10.1056/nejmc2112186
25. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2425-2435. doi:10.1056/nejmoa2309189