

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

Beschluss zur Empfehlung der STIKO für eine Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen ≥ 75 Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren

Ziel der RSV-Impfempfehlung ist die Reduktion schwerer RSV-assoziiierter Atemwegserkrankungen sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung und Tod bei allen Personen im Alter von ≥ 75 Jahren sowie bei Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit deutlich erhöhtem Risiko für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung aufgrund einer relevant beeinträchtigenden Grunderkrankung sowie bei Bewohnenden in Einrichtungen der Pflege in einem Alter von 60 bis 74 Jahren.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat entsprechend ihrer Standardvorgehensweise für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen (SOP) die Datenlage zu den RSV-Impfstoffen *Arexvy* und *Abrysvo* geprüft und entschieden, **für alle Personen ≥ 75 Jahre** eine 1-malige RSV-Impfung möglichst vor der RSV-Saison als **Standardimpfung** zu empfehlen.

Außerdem empfiehlt die STIKO für Personen **im Alter von 60 bis 74 Jahren** mit **einer schweren Grunderkrankung oder die in einer Einrichtung der Pflege leben** und somit ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf haben, ebenfalls eine 1-malige RSV-Impfung als **Indikationsimpfung**.

Die RSV-Impfung ist keine jährliche Impfung. Auf Basis der aktuellen Datenlage kann noch keine Aussage zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen getroffen werden. Für einen optimalen Schutz in der RSV-Saison sollte die Impfung im Spätsommer/Herbst erfolgen. Die RSV-Impfung kann gleichzeitig mit der saisonalen Influenza-Impfung verabreicht werden.

Zu den Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung assoziiert sind, gehören **schwere** Formen von u. a. chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, chronischen Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, chronischen neurologischen und neuromuskulären Erkrankungen, hämatologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus (mit Komplikationen) sowie einer **schweren** angeborenen oder erworbenen Immundefizienz. Leichte oder unkomplizierte bzw. medikamentös gut kontrollierte Formen dieser chronischen Erkrankungen gehen nach jetzigem Wissensstand nicht mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf einher.

Die individuelle Entscheidung zur Indikationsimpfung sollte demnach unter Berücksichtigung folgender Aspekte getroffen werden:

- ▶ Schwere der Grunderkrankung und ggfs. deren klinische Relevanz unter medikamentöser Einstellung;
- ▶ Vorliegen einer schweren Immundefizienz;
- ▶ fragliche Schutzdauer nach Impfung sowie unklare Boosterfähigkeit nach Auffrischimpfung; mögliche Nebenwirkungen der RSV-Impfung.

Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
S	Personen ≥ 75 Jahre.	1-malige Impfung möglichst vor Beginn der RSV-Saison mit einem proteinbasierten RSV-Impfstoff.
I	Personen im Alter von 60–74 Jahren mit schweren Ausprägungen von chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, chronischen Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, hämato-onkologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus (mit Komplikationen), einer chronischen neurologischen oder neuromuskulären Erkrankung oder einer schweren angeborenen oder erworbenen Immundefizienz. Bewohnende von Einrichtungen der Pflege im Alter von 60–74 Jahren.	Auf Basis der aktuellen Datenlage kann noch keine Aussage zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen getroffen werden. Leichte oder unkomplizierte bzw. medikamentös gut kontrollierte Formen der genannten chronischen Erkrankungen gehen nach jetzigem Wissensstand nicht mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf einher.

Tabelle | Impfung gegen RSV – Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- (Berufs- und Reiseimpfungen) und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen

Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO für eine Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen ≥ 75 Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	5	8. Modellierung der RSV-Impfung bei älteren Erwachsenen	16
2. Erreger und Krankheitsbild der RSV-Infektion.....	6	8.1 Methodik der Modellierung	16
3. Epidemiologie der RSV-Erkrankung bei älteren Erwachsenen weltweit und in Deutschland.....	6	8.2 Ergebnisse der mathematischen Modellierung	19
3.1 Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung.....	8	8.3 Limitationen der Modellierungsergebnisse	20
3.2 Fazit zur Epidemiologie von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre	9	8.4 Schlussfolgerungen zu den Modellierungsergebnissen.....	22
4. Präventionsziel und öffentliches Interesse der Impfung.....	9	9. Akzeptanz der RSV-Impfung bei älteren Erwachsenen.....	22
5. Proteinbasierte RSV-Impfstoffe.....	10	10. Ethische Erwägungen	22
6. Methodik des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von proteinbasierten RSV-Impfstoffen	10	11. Implementierung der RSV-Impfung	23
6.1. Systematische Literatursuche	10	11.1. Dosierung und Art der Anwendung.....	23
6.2. Datenextraktion und -bewertung	11	11.2. Koadministration mit anderen Impfstoffen	23
6.3. Datensynthese	11	12. Evaluation der RSV-Impfempfehlung	24
6.4. Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz	11	12.1. Monitoring der Epidemiologie.....	24
7. Wirksamkeit, Schutzdauer und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe.....	11	12.2. Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen	24
7.1. Daten zur Wirksamkeit der RSV-Impfstoffe basierend auf den Ergebnissen aus klinischen randomisierten Studien.....	11	12.3. Monitoring der Empfehlungsumsetzung...	24
7.2. Daten zur Schutzdauer der proteinbasierten RSV-Impfstoffe basierend auf den Ergebnissen einer klinischen randomisierten Studie.....	13	13. Fazit und Empfehlung	25
7.3. Daten zur Sicherheit von proteinbasierten RSV-Impfstoffen basierend auf den Ergebnissen aus klinischen randomisierten Studien.....	14	Literatur	26
7.4. Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe.....	15		

1. Hintergrund

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist ein häufiger Erreger akuter Atemwegserkrankungen. Infektionen treten vorwiegend saisonal (i. d. R. zwischen Oktober und März) und in jedem Lebensalter auf. Erkrankungen durch RSV gehen in den meisten Fällen mit milder Erkältungssymptomatik und schneller Genesung einher. Insbesondere bei Säuglingen, aber auch bei älteren Erwachsenen, immunsupprimierten Personen und solchen mit dezierten Grunderkrankungen können RSV-Infektionen mit schweren Erkrankungen der unteren Atemwege einhergehen. Lange Zeit wurde die Bedeutung

von RSV-bedingten Atemwegserkrankungen im Erwachsenenalter unterschätzt, die erhöhte Aufmerksamkeit aufgrund verfügbarer Präventionsmaßnahmen und der zunehmende Einsatz geeigneter Diagnostik zeigen jedoch eine relevante Krankheitslast insbesondere bei älteren Menschen. Personen im Alter ≥ 75 Jahre sind neben Personen mit schweren kardialen oder pulmonalen Grunderkrankungen oder Immundefizienz und älteren Menschen in Langzeitpflegeeinrichtungen¹ besonders gefährdet, schwer an RSV zu erkranken, aufgrund der RSV-Erkrankung hospitalisiert und intensivmedizinisch behandelt zu werden und zu versterben.²

Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Europäische Union (EU) im Juni bzw. August 2023 die proteinbasierten RSV-Impfstoffe *Arexvy* (RSVPreF3; GSK) und *Abrysvo* (RSVPreF; Pfizer) zur Prävention von RSV-verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege für Personen ≥ 60 Jahre zugelassen. Die STIKO hat entsprechend ihrer Standardvorgehensweise (SOP) die Datenlage zu RSV-Erkrankungen und den beiden in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Impfstoffen aufgearbeitet und geprüft, ob die RSV-Impfung zur Prävention von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahren empfohlen werden soll.³ Der in der Zulassung befindliche mRNA-Impfstoff (*mResvia*, Moderna) ist nicht Gegenstand dieser Empfehlung. Die Evidenzaufarbeitung dieses Impfstoffs ist schnellstmöglich nach EU-Zulassung geplant.

2. Erreger und Krankheitsbild der RSV-Infektion

Das RS-Virus ist ein behülltes RNA-Virus aus der Familie der Pneumoviridae (Genus *Orthopneumovirus*), in dessen Lipidhülle das Fusions-Glykoprotein (F) eingelagert ist. Dieses Protein bildet den Angriffspunkt für die impfstoffinduzierten Antikörper (s. u.). Es existieren zwei RSV-Stämme A und B, die in der Regel gleichzeitig zirkulieren. Das einzig relevante Erregerreservoir für RSV ist der Mensch. Das Virus wird direkt über Tröpfchen und indirekt über kontaminierte Gegenstände übertragen. Wie die Influenza treten RSV-Erkrankungen saisonal gehäuft in den Herbst- und Wintermonaten auf, meist mit einem saisonalen Maximum im Januar und

Februar.² Die RSV-Erstinfektion ist meist symptomatisch und erfolgt in der Regel innerhalb der ersten 2 Lebensjahre mit relevanter Krankheitslast. Reinfektionen sind über die gesamte Lebenszeit und auch in kurzen zeitlichen Abständen möglich, verlaufen jedoch zumeist inapparent oder mit milder Erkältungssymptomatik.⁴ Bei Erwachsenen äußert sich die Erkrankung neben Schnupfen häufig mit Husten, allgemeinem Krankheitsgefühl, Kurzatmigkeit, Auswurf und Fieber.⁵ Komplikationen treten insbesondere bei Risikogruppen auf und können beispielsweise die Exazerbation der bestehenden Grunderkrankung, eine RSV-Pneumonie oder bakterielle Superinfektionen umfassen. Eine wirksame kausale Therapie der RSV-Infektion existiert nicht, sondern erfolgt symptomatisch durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr und ggf. Sauerstoff-Supplementierung. In einigen Fällen sind eine intensivmedizinische Behandlung, Atemunterstützung oder Beatmung erforderlich.

3. Epidemiologie der RSV-Erkrankung bei älteren Erwachsenen weltweit und in Deutschland

In einer systematischen Übersichtsarbeit (Systematic review, SR) aus dem Jahr 2023 wird die Krankheitslast für das Jahr 2019 durch RSV-bedingte *Acute Respiratory Infection* (ARI) in Europa bei ≥ 60 -Jährigen auf 3,05 Millionen (Mio.) Fälle, 270.000 Hospitalisierungen und 19.500 Todesfälle geschätzt.¹¹ In diesem SR wird eine Attack-Rate für RSV-bedingte ARI von 1,62 %, für Hospitalisierungen von 0,15 % und eine Sterberate im Krankenhaus von 7,13 % angenommen.⁶ In einem weiteren SR aus dem Jahr 2022 werden Inzidenzen für RSV-bedingte ARI-Fälle und Hospitalisierungen bei Personen ≥ 65 Jahre berichtet.⁷ Die Inzidenz für RSV-bedingte ARI-Fälle wird dort mit 6,7 pro 1.000 Personen pro Jahr angegeben. Die Inzidenz für Hospitalisierungen liegt bei 1,0 pro 1.000 Personen.⁷ Eine Studie aus dem Jahr 2022, die Registerdaten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [ICD-10-Codes]) und populationsbasierte Daten (positive, laborbestätigte RSV-Testergebnisse) miteinander verbindet, berichtet Inzidenzen für RSV-bedingte Hospitalisierungen aus 6 verschiedenen europäischen Ländern/Regionen.⁸ Für Personen im Alter von 65 bis 74 Jah-

ren liegt die geschätzte Inzidenz bei 0,6–0,9 Hospitalisierungen pro 1.000 Personen pro Jahr, für die Altersgruppe der 75 bis 79-Jährigen bei 1,3–3,0/1.000 und bei den ≥ 80 -Jährigen bei 0,1–6,0/1.000. Für ein Land wird lediglich die Hospitalisierungsrate der ≥ 65 -Jährigen angegeben, die bei 1,6/1.000 pro Jahr liegt. Die Limitationen der Studie sind vielfältig, u. a. die nicht-standardisiert durchgeführte RSV-Diagnostik und die Variabilität der ICD-10-Codierung.⁸ Basierend auf den Daten der beschriebenen Studie⁸ wurde eine Modellierung durchgeführt, die die Inzidenzen für RSV-bedingte Hospitalisierungen in 28 europäischen Ländern in verschiedenen Altersgruppen schätzt. Für Deutschland liegen die berichteten Inzidenzen für RSV-bedingte Hospitalisierungen in den Altersgruppen 18 bis 64 Jahre, 65 bis 74 Jahre, 75 bis 84 Jahre und ≥ 85 Jahre jeweils bei 0,03 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,01–0,04), 0,64 (95 % KI: 0,46–0,82), 2,13 (95 % KI: 1,83–2,42) und 2,1 (95 % KI: 1,26–2,94) pro 1.000 Erwachsene pro Jahr.⁹

Zur Darstellung der Krankheitslast von schweren RSV-Erkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland wurden Daten vom Institut für Entgeltssystem im Krankenhaus (InEK) genutzt.¹⁰ Die Krankenhäu-

ser in Deutschland sind gemäß § 21 Krankenhausentgeltgesetz dazu verpflichtet, Daten über das Leistungsgeschehen an das InEK zu liefern. Das InEK wiederum bietet die Möglichkeit, mit der Bereitstellung des InEK DatenBrowsers, anonymisierte Daten für weitergehende Analysen abzurufen. Für die Bewertung der RSV-bedingten Krankheitslast in Deutschland wurden die Daten der RSV-spezifischen ICD-10-Diagnosecodes J12.1 (RSV-bedingte Pneumonie), J20.5 (RSV-bedingte akute Bronchitis) und J21.0 (RSV-bedingte akute Bronchiolitis) vom InEK-DatenBrowser für die Jahre 2019–2023 abgerufen. Die Daten ermöglichen, die RSV-bedingte Inzidenz für Hospitalisierungen, intensivmedizinische Behandlungen sowie Todesfälle altersstratifiziert zu berechnen. Die RSV-spezifischen Inzidenzen in den Kategorien Hospitalisierung und Tod wurden für die Altersgruppen 40 bis 49 Jahre, 50 bis 54 Jahre, 55 bis 59 Jahre, 60 bis 64 Jahre, 65 bis 74 Jahre, 75 bis 79 Jahre und ≥ 80 Jahre berechnet (s. Abb. 1 und Abb. 2). Im Durchschnitt der Jahre 2019–2023 haben Personen ≥ 80 Jahre die höchste Inzidenz für RSV-bedingte Hospitalisierungen mit 25,3 (Spanne: 9,3–56,3), gefolgt von der Gruppe der 75 bis 79-Jährigen mit 13,5 (Spanne: 5,2–26,4) Hospitalisierungen pro 100.000 Personen. Im

Inzidenz/100.000

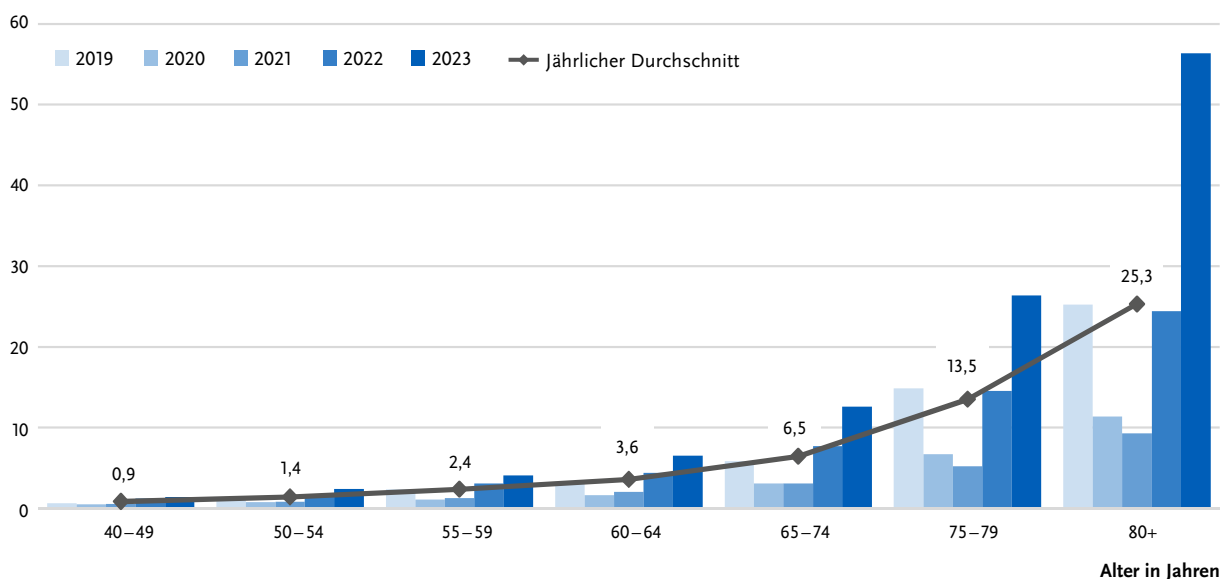


Abb. 1 | Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Erkrankungen (ICD-10-Diagnose Codes J12.1, J20.5, J21.0) pro 100.000 Einwohnende pro Jahr in den angegebenen Altersgruppen sowie je Altersgruppe die durchschnittliche Inzidenz über die Jahre 2019–2023.

Inzidenz/100.000

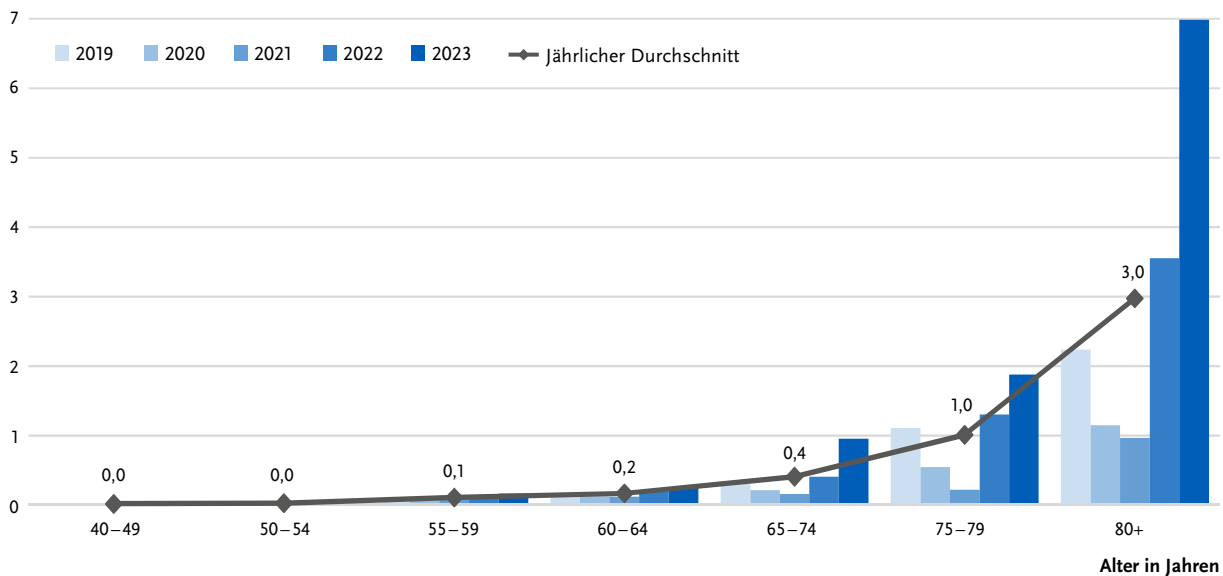


Abb. 2 | Inzidenz stationärer Todesfälle aufgrund von RSV-Erkrankungen (ICD-10-Diagnose Codes J12.1, J20.5, J21.0) pro 100.000 Einwohnende pro Jahr in den angegebenen Altersgruppen sowie je Altersgruppe die durchschnittliche Inzidenz über die Jahre 2019–2023.

Durchschnitt waren dies für die Jahre 2019–2023 1.523 Hospitalisierungen pro Jahr bei Personen ≥ 80 Jahre (Spanne: 569–3.443) und 452 Hospitalisierungen pro Jahr bei Personen im Alter von 75 bis 79 Jahren (Spanne: 165–829).

Insgesamt ist mit zunehmendem Alter eine höhere Inzidenz bei den dargestellten Endpunkten zu beobachten. Die Inzidenz für eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-Erkrankung bei Personen ≥ 60 Jahren liegt bei 11,4/100.000 und für Personen ≥ 75 Jahren bei 21,2/100.000 (s. Abb. 1). Die Wahrscheinlichkeit, im Krankenhaus aufgrund der RSV-Erkrankung zu versterben, liegt bei den ≥ 80 -Jährigen bei 11,8%, bei den 75 bis 79-Jährigen bei 7,5% und bei den 65 bis 74-Jährigen bei 6,3% (s. Abb. 2). Limitationen bei der Erhebung der RSV-Krankheitslast anhand der InEK-Daten sind der begrenzte Zeitraum, für den Daten verfügbar sind sowie die Tatsache, dass er zudem die Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie miteinschließt. Des Weiteren beruht die Datengrundlage auf RSV-spezifischen ICD-10-Diagnosecodes. Aufgrund der Tatsache, dass im Klinikalltag bei einer Pneumonie oder anderen Erkrankungen der oberen oder unteren Atemwege nicht konsequent eine Erreger-

bestimmung mittels molekularbiologischer Labormethoden durchgeführt wird, ist von einer erheblichen Untererfassung auszugehen. SR auf Grundlage von populationsbasierten Studien^{6–9} und Modellierung (s. Kapitel 8) berichten Hospitalisierungsinzidenzen, die für das Jahr 2019 etwa um den Faktor 8–14 höher sind als die Werte auf Basis der Krankenhaus-Entlassungsdiagnosen (InEK). Daten aus der virologischen und syndromischen Sentinel-surveillance des RKI aus dem ambulanten Bereich wurden aufgrund geringer Probengrößen bei Personen ≥ 18 Jahren sowie unspezifischen Diagnosecodes (ICD-10-Codes) nicht für die Beschreibung der Epidemiologie verwendet.

3.1 Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung

Neben Menschen ≥ 75 Jahre haben unter anderem ältere Menschen mit Immundefizienz (z. B. nach Stammzelltransplantation), chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], Asthma bronchiale), chronischer Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung, chronischen Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus oder chronische neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen ein er-

höhtes Risiko, schwer an RSV-Infektionen zu erkranken.¹¹ In einem SR von 2022¹² wird eine saisonale Inzidenz für RSV-assoziierte ARI bei Personen ≥ 18 Jahren mit Risikofaktoren wie z. B. COPD oder chronischer Herzinsuffizienz mit 30,3/1.000 (95 % KI: 15,3–59,9) pro Jahr angegeben. Das Odds Ratio für Personen ≥ 18 Jahren mit Risikofaktoren, an einer RSV-assoziierten ARI zu erkranken, wird im Vergleich zu Personen ohne Risikofaktoren auf 4,1 (95 % KI: 1,6–10,4) geschätzt.¹² Für Personen nach Knochenmarktransplantation wird in einem SR eine gepoolte jährliche Inzidenz für RSV-Erkrankungen von 14,8/1.000 Personenjahre angegeben.¹³

Für Personen ≥ 65 Jahre mit COPD oder chronischer Herzinsuffizienz wird zudem eine Hospitalisierungsinzidenz von 13,2/1.000 (95 % KI: 6,8–23,0) pro Jahr berichtet.¹² In einem SR wird für ältere Erwachsene mit kardialen Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit oder chronische Herzinsuffizienz) im Vergleich zu Personen ohne diese Erkrankungen eine um 2,52-fach (95 % KI: 1,74–3,67) bis 7,63-fach (95 % KI: 2,43–23,93) erhöhte Hospitalisierungsinzidenz berichtet.¹⁴ Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (COPD, Asthma bronchiale oder Bronchiektasen) bei älteren Personen sind nach dem SR mit einer um 2,27-fach (95 % KI: 1,67–3,09) bis 13,41-fach (95 % KI: 4,29–41,98) erhöhten Hospitalisierungsinzidenz assoziiert. Ältere Personen mit Diabetes mellitus haben eine um den Faktor 1,69 (95 % KI: 1,13–2,54) bis 6,44 (95 % KI: 2,06–20,17) erhöhte Hospitalisierungsinzidenz. Auch für Personen mit chronischer Niereninsuffizienz, neurologischen Grunderkrankungen oder hämato-onkologischen Erkrankungen zeigen Studien die Assoziation mit einem schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung.^{15,16} Problematisch ist hierbei die fehlende Berücksichtigung der Schweregrade der chronischen Erkrankungen. Nicht zuletzt dadurch sind die Ergebnisse nicht immer eindeutig oder es fehlen Effektschätzer für höhere Altersgruppen.

Bei einem Großteil der Personen ≥ 60 Jahre, die aufgrund einer RSV-Erkrankung stationär behandelt werden, bestehen Grunderkrankungen.¹ Dabei handelt es sich zumeist um Herz-Kreislauf-Erkrankungen (82,9 %), Diabetes mellitus (29,9 %), chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (24,0 %), neurologische Erkrankungen (21,8 %) und mit

einer Immundefizienz einhergehende Krankheitsbilder (14,3 %).¹⁷

Um welchen Faktor genau eine bestehende Grunderkrankung das Risiko für einen schweren, hospitalisierungsbedürftigen oder tödlichen Verlauf erhöht, lässt sich zurzeit nicht eindeutig sagen. Deutlich ist, dass oben genannte Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung einhergehen, so dass in der Bevölkerungsgruppe der 60- bis 74-Jährigen mit diesen Erkrankungen von einem ähnlich erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Erkrankung auszugehen ist, wie generell in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre.¹⁴ Es fehlen insbesondere Untersuchungen, die differenzierte Schätzwerte für unterschiedliche Schweregrade der Grunderkrankung liefern.

Ein weiteres Augenmerk sollte auf die Bewohnenden einer Einrichtung der Pflege gelegt werden.¹⁸ Sie zählen aufgrund ihres Alters und den meist zusätzlich vorliegenden Grunderkrankungen zur Risikogruppe für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung. Daneben wird das Infektionsrisiko durch ihre Lebensumstände begünstigt. Die gemeinsame räumliche Unterbringung in geschlossenen Räumen fördert die rasche Weiterverbreitung von Infektionserregern, sodass es in den Herbst- und Wintermonaten zu lokalen RSV-Ausbrüchen in diesen Einrichtungen kommen kann.^{5,19,20} Gebrechlichkeit bzw. die Ausprägung der Gebrechlichkeit sind mit einem schlechteren Outcome und Zunahme der Gebrechlichkeit nach akuten Atemwegserkrankungen durch Influenza-, aber auch anderen respiratorischen Viren assoziiert.^{21,22}

3.2 Fazit zur Epidemiologie von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre

RSV-Infektionen sind weltweit und auch in Deutschland eine ernst zu nehmende Infektionskrankheit der unteren Atemwege bei Personen ≥ 60 Jahre. Jährlich werden in Europa etwa 270.000 Personen ≥ 60 Jahren aufgrund einer RSV-Erkrankung hospitalisiert und ca. 19.500 Personen versterben. Die Krankheitslast nimmt mit steigendem Alter deutlich zu. Unabhängig von vorliegenden Grunderkrankungen haben Personen ≥ 75 Jahren das größte Risiko aufgrund einer RSV-Infektion schwer

zu erkranken, hospitalisiert zu werden oder zu versterben. Weiterhin haben Personen mit Vorerkrankungen (z. B. chronischen Herz-Kreislaufkrankungen, chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, Diabetes mellitus, Immundefizienz u. a.) sowie Bewohnende von Einrichtungen der Pflege ebenfalls ein erhöhtes Risiko, schwer an RSV zu erkranken. Die Verhinderung von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 75 Jahre und bei Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren hat aufgrund der dargestellten Krankheitslast eine hohe Public-Health-Relevanz und ist von öffentlichem Interesse.

4. Präventionsziel und öffentliches Interesse der Impfung

Ziel der Impfpflichtung ist die Reduktion schwerer RSV-assoziiertes Atemwegserkrankungen sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, intensivmedizinische Behandlung und Tod bei Personen ≥ 75 Jahre sowie bei **Personen ≥ 60 Jahre mit Grunderkrankungen** in Deutschland. In Einrichtungen der Pflege mit einem hohen Anteil an vulnerablen Personen, in denen ein hohes Risiko der Erregerausbreitung besteht, sollen durch die Impfung RSV-bedingte Ausbruchsgeschehen verhindert werden.

5. Proteinbasierte RSV-Impfstoffe

Die beiden zugelassenen RSV-Impfstoffe *Abrysvo*/RSVPreF und *Arexvy*/RSVPreF₃ sind rekombinante proteinbasierte Impfstoffe zur aktiven Immunisierung von Personen ≥ 60 Jahre zur Prävention von durch RSV verursachte Erkrankungen der unteren Atemwege.^{23,24} Beide Impfstoffe enthalten in der Präfusionskonfirmation stabilisiertes Fusionsprotein des RS-Virus (RSV-Pre-F-Protein) und werden mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt. Der bivalente Impfstoff *Abrysvo* enthält sowohl RSV-Pre-F-Antigen der RSV-Untergruppe A als auch der RSV-Untergruppe B und kann entsprechend der EMA-Zulassung auch zum passiven Schutz von Säuglingen durch Immunisierung der Mütter während der Schwangerschaft angewandt werden. Die direkt durch die Impfstoffe hervorgerufene Immunantwort besteht aus der Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das RSV-Pre-F-Antigen, die

das RS-Virus an der Fusion mit der Zellmembran und somit an dem Zelleintritt hindern und damit vor RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege schützen.^{23,24} Der direkte Wirkmechanismus von *Arexvy* gleicht dem von *Abrysvo*. Da *Arexvy* jedoch im Gegensatz zu *Abrysvo* mit AS01E adjuvantiert ist, wird durch das Adjuvans die Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen erleichtert, die die Bildung von spezifischen CD4-positiven T-Zellen bedingen.²³

6. Methodik des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von proteinbasierten RSV-Impfstoffen

6.1 Systematische Literatursuche

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der beiden proteinbasierten RSV-Impfstoffe wurde ein SR gemäß den Vorgaben der SOP der STIKO durchgeführt. Hierfür wurde eine systematische Literatursuche aktualisiert, die von der amerikanischen Impfkommision (Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) für beide Impfstoffe letztmalig am 31.1.2023 durchgeführt wurde.²⁵ Der US-amerikanische Review wurde unter Verwendung der GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)-Methodik und der Erstellung von *Evidence-to-Decision*-(EtD-) Tabellen erarbeitet und bildete die Grundlage für die Entscheidung der US-amerikanischen Impfkommision. Die verwendete PICO (*Population-Intervention-Control-Outcome*)-Fragestellung wurde von der zuständigen STIKO-RSV-Arbeitsgruppe geprüft und die Wirksamkeits- sowie Sicherheitsendpunkte übernommen (s. [Anhang](#)). Für die Aktualisierung der Evidenz und zur Identifikation neuer Studien bzw. weiterer Studienergebnisse wurde von der STIKO-Arbeitsgruppe am 24.1.2024 eine Literatursuche unter Verwendung der publizierten Suchstrategien der ACIP (s. [Anhang](#)) in den Datenbanken von Embase und MEDLINE über OVID durchgeführt. Eingeschlossen wurden randomisierte klinische Studien mit einer Kontrollgruppe, die die beschriebene PICO-Fragestellung erfüllten. Das Literaturscreening wurde durch 2 unabhängige Wissenschaftlerinnen durchgeführt und erfolgte in 2 Schritten (Titel-Abstract-Screening, gefolgt vom Volltext-Screening) (s. PRISMA-Flowchart im [An-](#)

hang). Eine Übersicht zu den ein- und ausgeschlossenen Studien befindet sich im [Anhang](#). Die Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien sind tabellarisch ebenfalls im [Anhang](#) dargelegt.

6.2 Datenextraktion und -bewertung

Studiencharakteristika und Endpunktdaten der eingeschlossenen Studien wurden durch die beiden Wissenschaftlerinnen im 4-Augen-Prinzip extrahiert. Je Endpunkt wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Dazu wurde für randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) das *revised Risk of Bias* (RoB 2) Tool von Cochrane²⁶ und für die Bewertung eines einzelnen Interventionsarms das *Quality In Prognosis Studies* (QUIPS) Tool²⁷ herangezogen. Für die Auswertung der endpunktbezogenen Daten wurde aus den Studien die Anzahl der Teilnehmenden je Gruppe und die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen der jeweilige Endpunkt aufgetreten war, extrahiert. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungsrisikos befinden sich im [Anhang](#).

6.3 Datensynthese

Sofern die Studien als methodisch und klinisch homogen eingeschätzt wurden, wurde für die entsprechenden Endpunkte zur Sicherheit und Wirksamkeit eine Metaanalyse durchgeführt. Aus den RCTs wurden die Daten, wenn möglich, unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode mit einem *Random-Effects* Modell gepoolt. Die berechneten Effekte wurden als Risikoraten (RR) mit 95% KI berechnet und angegeben. Die Effektivitäts-Endpunkte wurden anschließend in Effektivitäts-Schätzer in Analogie zu den üblicherweise verwendeten Vakzineeffektivitäts-Schätzern (VE) umgerechnet ($VE \text{ in } \% = [1 - RR] \times 100$).

Für die Metaanalysen wurde die Cochrane-Software Review Manager genutzt (siehe <https://revman.cochrane.org>). Die Forest Plots für alle durchgeführten Analysen sind im [Anhang](#) dargestellt.

6.4 Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Abschließend wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mittels GRADE-Methodik für die vordefinierten kritischen und wichtigen Endpunkte zur Entscheidungsfindung bestimmt.²⁸ Die GRADE-

Bewertung drückt aus, wie wahrscheinlich der geschätzte Effekt auch nach Umsetzung der Intervention in der Zielpopulation beobachtet werden kann (hohes, moderates, niedriges oder sehr niedriges Vertrauen in die Evidenz). Um die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zu bewerten, berücksichtigt GRADE neben dem Studiendesign 5 Domänen (Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Effekte, Genauigkeit, Indirektheit und Publikationsbias). In den betrachteten Domänen kann die Vertrauenswürdigkeit um 1 oder 2 Stufen herabgesetzt werden, wenn ernste oder sehr ernste Bedenken festgestellt werden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer *Summary of Findings*-Tabelle (s. [Anhang](#)) zusammengefasst. Für die antizipierten absoluten Effekte wurde für den Endpunkt *Medically attended RSV-LRTD* (Lower respiratory tract disease; dt. Infektion der unteren Atemwege) ergänzend zu den aus den Studien hervorgehenden relativen Effekten die gepoolte Hospitalisierungsinzidenz für Personen ≥ 65 Jahre aus einem SR aus den USA²⁹ berücksichtigt, um die pandemiebedingte angenommene Reduktion des Infektionsgeschehens adressieren und Effektunterschiede darstellen zu können. Für den Endpunkt ambulanter LRTD liegen keine Hintergrundinzidenzen aus Deutschland vor, weshalb hierfür zusätzlich eine beispielhafte doppelt bzw. 10-fach erhöhte Inzidenz angenommen wurde.

7. Wirksamkeit, Schutzdauer und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

7.1 Daten zur Wirksamkeit der RSV-Impfstoffe basierend auf den Ergebnissen aus klinischen randomisierten Studien

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Impfstoffe zum Schutz vor RSV-Infektionen in der 1. RSV-Saison wurden inklusive der Updatesuche der systematischen Literaturrecherche insgesamt zwei fortlaufende Phase-3-RCT identifiziert und berücksichtigt.^{30,31} Die *RENOIR Studie* mit über 34.000 Teilnehmenden untersucht den Impfstoff *Abrysvo*³⁰ und die *AReSVi-006 Studie* mit knapp 25.000 Personen den RSV-Impfstoff *Arexvy*.³¹ In beiden Placebo-kontrollierten Studien wurden Personen ≥ 60 Jahre (gesund oder mit stabilen Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, COPD oder Asth-

ma) ohne vorherige RSV-Impfung eingeschlossen. Die Studien wurden in verschiedenen Ländern in der nördlichen und südlichen Hemisphäre in den Jahren 2018–2023, zu einem Großteil während der COVID-19-Pandemie, durchgeführt (s. Anhang). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für die Wirksamkeit der Impfstoffe nach Injektion lag bei knapp 7 Monaten in den jeweiligen Gruppen.

In Tabelle 1 und Tabelle 2 ist die Wirksamkeit der beiden RSV-Impfstoffe zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre getrennt dargestellt. Die Teilnehmenden haben eine 1-malige Dosis eines RSV-Impfstoffs vor der RSV-Saison erhalten.

Eine Metaanalyse wurde aufgrund der Daten und der unterschiedlichen Definition der Endpunkte nur für die Verhinderung einer (PCR-bestätigten) RSV-bedingten LRTD durchgeführt. Die gepoolte

Wirksamkeit lag bei Personen ≥ 60 Jahre bei 75 % (95 % KI: 54–87). Für die 3 Altersgruppen 60 bis 69 Jahre, 70 bis 79 Jahre und ≥ 80 Jahre lag die gepoolte VE zur Verhinderung einer LRTD bei jeweils 70 % (95 % KI: 35–86), 86 % (95 % KI: 53–96) und 59 % (95 % KI: –61–90). Insbesondere in den höheren Altersgruppen (≥ 70 Jahre) traten sehr wenige Ereignisse auf. Dies begründet die weiten und teilweise negativen KI und lässt keine verlässlichen Aussagen für diese Schätzer zu.

Daten zur Wirksamkeit gegen eine schwere RSV-bedingte LRTD (definiert u. a. als Arbeitsunfähigkeit oder eine atemunterstützende Therapie) liegen nur für *Arexvy* vor, sie beträgt 94 % (95 % KI: 56–99). Für den Endpunkt einer RSV-bedingten *medically attended* LRTD (Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, z. B. Krankenhausaufenthalte oder Notaufnahme) liegt die VE mit 87 % (95 % KI: 58–96) etwas niedriger.³¹ Bezüglich *Abrysvo* wird die zu-

Endpunkt/Subgruppe	Impfstoffgruppe (Ereignisse/Gesamt)	Placebogruppe (Ereignisse/Gesamt)	VE (95% KI) ^a
RSV-assoziierte LRTD (≥ 2 Symptome)	11/17.215	33/17.069	67,0% (35–83)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD)			
60–69 Jahre	8/10.757	19/10.680	58,0% (5–82)
70–79 Jahre	2/5.488	9/5.431	78,0% (–2–95)
≥ 80 Jahre	1/970	5/958	80,0% (–69–98)
RSV-assoziierte ärztlich behandelwürdige LRTD mit ≥ 2 Symptomen	NA	NA	70,4% (33–88,4) ^b

Tab. 1 | Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs *Abrysvo* zur Verhinderung von RSV-assoziierte LRTD bei Personen ≥ 60 Jahre.

KI = Konfidenzintervall; LRTD = Lower Respiratory Tract Disease (untere Atemwegserkrankungen); VE = Impfeffektivität

^a Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus der Zulassungsstudie berechnet ($VE = 1 - RR \times 100$)

^b Schätzer aus Posterabstract³² (Besuche in Ambulanzen, Krankenhaus oder Notaufnahme; genaue Definition fehlt)

Endpunkt/Subgruppe	Impfstoffgruppe (Ereignisse/Gesamt)	Placebogruppe (Ereignisse/Gesamt)	VE (95% KI) ^a
RSV-assoziierte LRTD	7/12.467	40/12.499	82,0% (61–92)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD)			
60–69 Jahre	4/6.963	21/6.980	81,0% (44–93)
70–79 Jahre	1/4.487	16/4.491	94,0% (53–99)
≥ 80 Jahre	2/1.017	3/1.028	33,0% (–302–89)
RSV-assoziierte ärztlich behandelwürdige LRTD ^b	3/12.467	24/12.499	87,0% (58–96)
Schwere RSV-assoziierte LRTD	1/12.467	17/12.499	94,0% (56–99)

Tab. 2 | Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs *Arexvy* zur Verhinderung von RSV-assoziierte LRTD bei Personen ≥ 60 Jahre.

KI = Konfidenzintervall; LRTD = Lower Respiratory Tract Disease (untere Atemwegserkrankungen); VE = Impfeffektivität

^a Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus der Zulassungsstudie berechnet ($VE = 1 - RR \times 100$)

^b Besuch in allgemeinmedizinischer Praxis, Fachärztin/Facharzt oder in der Notaufnahme

grundlegende Definition für diesen Endpunkt breiter gefasst (Notaufnahme, Krankenhausaufenthalt, aber auch telefonische oder telemedizinische ärztliche Konsultation) und eine VE von 70,4% (95% KI: 33–88,4) angegeben.³² Zu der Wirksamkeit der beiden Impfstoffe zur Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen können aufgrund fehlender Daten keine Aussagen getroffen werden.

Zu beiden Impfstoffen liegen Daten zur Verhinderung einer LRTD für Personen ≥ 60 Jahre mit bestimmten Grunderkrankungen vor, die mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung assoziiert sind. Für *Arexvy* lag die VE aus einer *post hoc*-Analyse der *AReSVi-006 Studie* gegen eine LRTD bei Personen mit ≥ 1 metabolischen oder endokrinen Erkrankung (Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, fortgeschrittene Leber- oder Nierenerkrankungen) bei 96% (95% KI: 37–100).³³ Für Personen mit ≥ 1 kardio-respiratorischen Erkrankung (u.a. COPD, Asthma bronchiale, chronische Herzinsuffizienz) liegen Daten aus 2 Studien zu jeweils einem der beiden Impfstoffe vor.^{30,33} Die VE hat aufgrund des weiten KI und den wenigen aufgetretenen Fällen wenig Aussagekraft.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind uns keine Ergebnisse von Studien bekannt, die die Effektivität der RSV-Impfung in der *Real-World*-Anwendung untersuchen. Einige Länder haben vor Beginn der RSV-Saison 2023/24 eine Impfeempfehlung für Personen ≥ 60 (USA)²⁵ bzw. 75 Jahre (Großbritannien)³⁴ eingeführt, erste Effektivitätsschätzungen sind da-

mit frühestens in den kommenden Monaten zu erwarten.

7.2 Daten zur Schutzdauer der proteinbasierten RSV-Impfstoffe basierend auf den Ergebnissen einer klinischen randomisierten Studie

Zur Schutzdauer der RSV-Impfstoffe liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur Daten zu dem Impfstoff *Arexvy* vor. In einem Follow-up der *AReSVi-006 Studie*³⁵ wurden die Teilnehmenden, die vor der ersten Saison entweder eine Dosis des RSV-Impfstoffs oder Placebo erhielten, über die zweite RSV-Saison hinsichtlich der Wirksamkeit gegen LRTD und der Sicherheit beobachtet. In der zweiten Saison lag die VE gegen eine RSV-bedingte LRTD bei Personen ≥ 60 Jahre nach **einer** Dosis bei 56,1% (95% KI: 28,2–74,4) und gegen schwere RSV-bedingte LRTD bei 64,2% (95% KI: 6,2–89,2) (s. Tab. 3). Ein Teil der Kohorte erhielt nach der bereits erfolgten ersten Dosis (vor der ersten Saison) im Follow-up eine **zweite** Dosis des RSV-Impfstoffs (n=4.966) vor dem Beginn der zweiten Saison. Hier lag die VE für beide Endpunkte mit 55,9% (95% KI: 27,9–74,3) und 64,1% (95% KI: 5,9–89,2) im gleichen Bereich. Für den Endpunkt der schweren LRTD sind die KI in der zweiten RSV-Saison sehr weit, sodass hier nur eine bedingte Aussagekraft besteht.

Kombiniert lag die VE über beide Saisons sowohl nach einer als auch nach 2 Impfstoffdosen gegen eine RSV-bedingte LRTD bei 67% und gegen schwere RSV-bedingte LRTD bei knapp 79% (s. Tab. 3). In dieser Studie ließen sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit gegen (schwere) RSV-bedingte LRTD

	1 Dosis (vor 1. RSV-Saison)	2 Dosen (vor 1. RSV-Saison + vor 2. RSV-Saison)
RSV-bedingte LRTD		
VE in 1. Saison	82,0% (95% KI: 61,0–92,0)	-
VE in 2. Saison ^a	56,1% (95% KI: 28,2–74,4)	55,9% (95% KI: 27,9–74,3)
VE über 1. + 2. Saison ^b	67,2% (95% KI: 48,2–80)	67,1% (95% KI: 48,1–80,0)
RSV-bedingte schwere LRTD		
VE in 1. Saison	94,0% (95% KI: 56,0–99,0)	-
VE in 2. Saison ^a	64,2% (95% KI: 6,2–89,2)	64,1% (95% KI: 5,9–89,2)
VE über 1. + 2. Saison ^b	78,8% (95% KI: 52,6–92,0)	78,8% (95% KI: 52,5–92,0)

Tab. 3 | Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs *Arexvy* in der 2. RSV-Saison bei Personen ≥ 60 Jahre.

KI = Konfidenzintervall; LRTD = Lower Respiratory Tract Disease; VE = Impfeffektivität

^a Median Follow-Up: 6,3 Monate

^b Median Follow-Up: 17,8 Monate

mit oder ohne Wiederholungsimpfung in der zweiten RSV-Saison feststellen.

7.3 Daten zur Sicherheit von proteinbasierten RSV-Impfstoffen basierend auf den Ergebnissen aus klinischen randomisierten Studien

Zur Sicherheit der beiden RSV-Impfstoffe liegen Daten aus insgesamt 4 RCTs vor.^{30,31,36,37} Zwei beziehen sich auf den Impfstoff *Abrysvo*^{30,36} und 2 auf den Impfstoff *Arexvy*.^{31,37} In den Studien wurden Personen ≥ 60 Jahre (gesund oder mit stabilen Grunderkrankungen) und ohne vorherige Gabe eines RSV-Impfstoffes, eingeschlossen. Eine Studie schließt Personen von 18 bis 85 Jahren ein und stellt Daten für eine sehr kleine Subgruppe von Personen von 65 bis 85 Jahren dar ($n=81$).³⁶ Aus dem RCT von Schwarz et al. wird nur ein Interventionsarm berücksichtigt, da es hier keine Placebo-Kontrollgruppe gibt.³⁷

Unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE) traten sowohl nach der Gabe von *Abrysvo* (Schwere AE: RR 1,26 [95 % KI: 0,88–1,82])³⁰ als auch nach der Gabe von *Arexvy* (AE \geq Grad 3: RR 1,56 [95 % KI: 1,28–1,90])³¹ etwas häufiger als in der Vergleichsgruppe mit Placebo auf. Allerdings ist nur das zweite Ergebnis (*Arexvy*) signifikant. Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) nach der RSV-Impfstoffgabe liegen aus 3 RCT vor ($n=59.331$). Mit einem gepoolten RR von 1,02 (95 % KI: 0,94–1,12) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abbildung 5 im Anhang). Dies gilt auch für das Auftreten von impfstoffbezogenen SAE (RR 1,68 [95 % KI: 0,65–4,32]) (Abbildung 6 im Anhang).

Sicherheitsdaten zu *Arexvy* liegen zudem aus einer unverblindeten Phase-3-Studie ohne Kontrollgruppe vor.³⁷ Hier traten bei einer Gesamtzahl von 1.645 Personen 25 lokale Grad-3-Reaktionen und 48 systemische Grad-3-Reaktionen (beides *solicited* AE) in den ersten 4 Tagen nach der RSV-Impfung auf. Innerhalb der ersten 6 Monate nach Impfstoffgabe traten 65/1.653 SAE auf.

Insgesamt traten in den 4 Studien 3 neurologisch inflammatorische Ereignisse in Form eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS) auf, die von dem zuständigen Prüfpersonal als im Zusammenhang mit

dem RSV-Impfstoff stehend eingestuft wurden: 2 in der RENOIR-Studie von Pfizer jeweils 6 bzw. 8 Tage nach der RSV-Impfung³⁰ und ein Fall in der Studie von Schwarz et al.³⁷ 9 Tage nach der Impfung mit *Arexvy*. Zwei der 3 Personen sind vollständig genesen, für eine Person wurde angegeben, dass sie sich weiter erholt und die meisten motorischen Funktionen wiedererlangte.

7.3.1 Daten zur Sicherheit aus der Real-World-Anwendung

Das Risikoprofil der beiden Impfstoffe zeigte in den Zulassungsstudien eine gute Verträglichkeit. Insbesondere in der Post-Marketing-Überwachung in den USA gibt es jedoch Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines GBS im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung.^{38,39} Verlässliche Schätzungen zur Höhe dieses Risikos in beispielsweise unterschiedlichen Altersgruppen gibt es hingegen aktuell noch nicht. Ebenso wird ein statistisches Signal hinsichtlich eines möglicherweise erhöhten Risikos für das Auftreten einer Immunthrombozytopenie nach RSV-Impfung beobachtet.⁴⁰ Darüber hinaus fehlen bisher belastbare Aussagen zur Schutzdauer der RSV-Impfung. Erste Studiendaten zu *Arexvy* deuten auf eine Abnahme der Impfeffektivität nach einem Jahr hin, die durch eine zweite Impfstoffgabe vor der zweiten Saison nicht wieder das Ausgangsniveau nach der ersten Impfstoffdosis erreicht (s. Tab. 3). Dieser Aspekt wurde ebenso wie das möglicherweise erhöhte Risiko für das Auftreten eines GBS vor dem Hintergrund eines erhöhten Risikos für eine schwere RSV-Erkrankung durch zugrundeliegende Grunderkrankungen in der Gruppe der 60- bis 74-Jährigen bedacht. In der Zusammenschau dieser Argumente hat die STIKO nach ihren Beratungen zur Impfung gegen RSV für Personen zwischen 60 und 74 Jahren eine Indikations- und keine Standardimpfung empfohlen.

In Tabelle 4 ist der Nutzen der RSV-Impfempfehlung für ≥ 75 -Jährige dem Risiko für das Auftreten von GBS-Fällen gegenübergestellt. Bei GBS handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Polyneuritis der spinalen Nervenwurzeln und peripheren Nerven, die sich klinisch mit aufsteigenden peripheren Lähmungen und Parästhesien manifestiert. GBS tritt in allen Altersklassen, mit Erkrankungsgipfeln im frühen und hohen Erwachsenen-

Schwere der RSV-bedingten Erkrankungen	Nutzen der RSV-Impfung		Risiko der RSV-Impfung	
	Geschätzte Zahl verhinderter Fälle/ 1 Mio. Impfungen innerhalb von 5 Jahren*		Guillain-Barré-Syndrom (GBS)-Fälle bei ≥ 65-Jährigen/ 1 Mio. Impfungen	
	Anzahl ohne Korrektur der Untererfassung	Anzahl nach Korrektur der Untererfassung (Faktor 8)**	<i>Arexvy</i>	<i>Abrysvo</i>
	≥ 75 Jahre	≥ 75 Jahre	≥ 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Hospitalisierungen	292	2.206	10,0 (95 % KI: 1,7 – 18,3) ³⁸	25,1 (95 % KI: 6,7 – 43,4) ³⁸
Intensiv-medizinische Fälle	45	350		
Todesfälle	20	162		

Tab. 4 | Risiko-Nutzen-Abwägung der RSV-Impfung von älteren Erwachsenen unter Berücksichtigung des GBS-Risikos

* Der Grad der Schutzwirkung vor symptomatischer Erkrankung und Hospitalisierung im Modell wurde basierend auf berichteten Impfeffektivitätsschätzern der RCTs spezifiziert. Es wurde kein zusätzlicher Schutz vor intensiv-medizinischer Behandlung und Todesfällen unter geimpften hospitalisierten Personen angenommen.

** Es wird von einer Untererfassung der Fallzahlen ausgegangen. Als Korrekturfaktor wurde der geringste Wert verwendet, der sich aus der Modellierung (s. Kapitel 8) in Übereinstimmung mit der Literatur ergab.

alter auf. Obwohl die Ursache des GBS nicht vollständig geklärt ist, wird als kausaler Zusammenhang ein Autoimmunprozess angenommen. Prinzipiell gilt, dass GBS in einem zeitlichen Zusammenhang nach vielen verschiedenen Impfungen berichtet wird, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Weltweit wird eine Inzidenz von 0,42 bis 6,58 Fällen pro 100.000 Personenjahre angegeben.⁴¹ Die Inzidenzrate bei älteren Erwachsenen zeigt größere Variationen zwischen 0,44/100.000 Personenjahre bei 50- bis 59-Jährigen und 12,97/100.000 Personenjahre bei >65-Jährigen im Zeitraum zwischen 1985 und 2019; wenn Informationen zu den Altersgruppen ≥ 80 Jahre vorlagen, waren die Inzidenzraten in dieser Gruppe geringer als bei den restlichen Erwachsenen.⁴¹ In vielen Fällen geht der neurologischen Erkrankung eine Infektion voraus, am häufigsten finden sich *Campylobacter*-Infektionen, aber auch Infektionen durch respiratorische Erreger oder Arboviren.⁴² Die Prognose *quoad vitam* ist insgesamt sehr gut, aber bei einem Großteil der Betroffenen bleiben Restsymptome bestehen⁴³ und ältere Erwachsene haben eine schlechtere Prognose.⁴¹

Um eine Risiko-Nutzen-Abwägung der RSV-Impfung unter Berücksichtigung des Risikos eines GBS vornehmen zu können, wurden Ergebnisse der Modellierung (s. Kapitel 8) verwendet. In der Altersgruppe ≥ 75 Jahre könnte man unter der Annahme einer Impfquote von 40 % (unter Berücksichtigung eines Korrekturfaktors von 8 aufgrund der Untererfassung der Daten zur Krankheitslast) in Deutsch-

land pro 1 Mio. verabreichter Impfstoffdosen innerhalb von 5 Jahren 2.206 RSV-bedingte Hospitalisierungen, 350 RSV-bedingte intensiv-medizinische Behandlungen und 162 RSV-bedingte Todesfälle verhindern. Nach dem aktuellen Kenntnisstand und dem noch nicht endgültig geklärten GBS-Risiko nach RSV-Impfung wären demgegenüber in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre pro 1 Mio. verabreichter Impfstoffdosen bei Verwendung von *Arexvy* etwa 10 GBS-Fälle und nach Verwendung von *Abrysvo* etwa 25 GBS-Fälle zu erwarten.³⁸ Die Fallzahlen in den Analysen waren nicht hoch genug, um Werte für detailliertere Altersgruppen zu berechnen, sodass es keine Schätzungen für die Altersgruppe ≥ 75 Jahre gibt.

7.4 Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit beruht auf den Daten aus 3 Placebo-kontrollierten Studien und einem einarmigen RCT ohne Placebo-Vergleichsgruppe mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko.^{30,31,36,37} Basierend auf den Ergebnissen der 4 RCTs sind die beiden Impfstoffe gut verträglich, sicher und wirksam.

Der Schutz der aktiven Immunisierung gegenüber der Verhinderung von RSV-assoziierten LRTD beträgt gepoolt 75 % (95 % KI: 54 – 87). Nominal zeigte der Impfstoff *Arexvy* für die meisten Endpunkte etwas höhere Werte für die Impfeffektivität als *Abrysvo* bei jedoch zumeist breiten und sich überlappenden KI. Verlässliche Schätzer für einzelne, insbesondere höhere Altersgruppen sowie Perso-

nengruppen mit Risikofaktoren, gibt es bisher nicht. Schätzungen zur Effektivität der RSV-Impfung aus der *Real-World*-Anwendung sind ebenfalls aktuell noch nicht verfügbar, ebenso fehlen Schätzungen zur Wirksamkeit im Hinblick auf die Verhinderung von RSV-assoziiierter Hospitalisierung und Tod.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die beiden proteinbasierten RSV-Impfstoffe *Arexvy* und *Abrysvo* eine gute Effektivität bei der Verhinderung von RSV-spezifischen Erkrankungen unterschiedlicher Schwere zeigen. In der Altersgruppe der Personen ≥ 80 Jahre unterscheiden sich die VE-Schätzer nach Impfstoff. Der Anteil der eingeschlossenen älteren Personen war in beiden Studien klein und zudem traten wenige Fälle auf. Dies führt zu weiten und sich überlappenden KI, sodass nicht von einer unterschiedlichen Effektivität der beiden Impfstoffe in dieser Altersgruppe ausgegangen werden kann.

8. Modellierung der RSV-Impfung bei älteren Erwachsenen

Die epidemiologische Modellierung von RSV-Erkrankungen in Deutschland und die gesundheitsökonomische Evaluation verschiedener Immunisierungsstrategien wurden vom Robert Koch-Institut (RKI) in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) über den Innovationsfonds geförderten Projekt „VIPER“ durchgeführt (Förderkennzeichen: 01VSF18015). Ziel des Projekts war, mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Analyse die Auswirkungen verschiedener Immunisierungsstrategien gegen RSV-Erkrankungen auf die konkrete Versorgungssituation in Deutschland zu analysieren. Hierzu erfolgte durch das RKI eine Auswertung von Abrechnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK). Darüber hinaus wurde durch die London School of Hygiene and Tropical Medicine ein dynamisches Transmissionsmodell entwickelt, das es ermöglichte, die Krankheitslast von RSV in Deutschland für alle Altersgruppen darzustellen sowie die Auswirkungen der Einführung von Immunisierungs-Programmen zu analysieren. Zum Schluss führte das RKI eine gesundheitsökonomische Evaluation auf Basis der epidemiologischen Modellierung durch. An dieser Stelle werden die wesent-

lichen Annahmen und Ergebnisse der Modellierung beschrieben, die nach Abschluss des Projekts VIPER durch das RKI aktualisiert wurde. Der vollständige Projektbericht wird auf der Webseite des G-BA verfügbar gemacht und die Details der Modellierung separat veröffentlicht (bisher als Preprint verfügbar⁴⁴).

Mit Blick auf eine RSV-Impfung für ältere Erwachsene wurden folgende Forschungsfragen betrachtet:

1. Wie verändern sich voraussichtlich die Inzidenz der RSV-Erkrankungen und der RSV-bedingten Hospitalisierungen in Deutschland nach Implementierung der RSV-Impfung?
2. Wie viele ältere erwachsene Personen müssen im Mittel geimpft werden, um eine RSV-Erkrankung bzw. eine RSV-bedingte Hospitalisierung zu vermeiden (*number-needed-to-vaccinate*; NNV)?
3. Wie viele Euro müssen bei Anwendung einer RSV-Impfung aufgewendet werden, um ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr (*quality-adjusted life years*, QALY) zu generieren?

8.1 Methodik der Modellierung

Im Folgenden werden die wesentlichen methodischen Aspekte und Annahmen der RSV-Modellierung mit Bezug zur Impfung von älteren Erwachsenen erläutert. Die Modellierung auf Basis des VIPER-Projekts orientierte sich an vorherigen veröffentlichten RSV-Modellierungen,⁴⁵ angepasst an den deutschen Kontext und mit aktualisierten Daten zur Wirksamkeit (s. Kapitel 7). Die Entwicklung des Modells erfolgte entsprechend dem Methodenpapier der STIKO.⁴⁶ Das methodische Vorgehen der verwendeten Modellierung entspricht grundsätzlich dem für die RSV-Prophylaxe bei Kleinkindern. Zusätzlich ist bei der Modellierung der Impfung der älteren Bevölkerung eine Untererfassung der RSV-Krankheitslast bei Erwachsenen in Deutschland zu berücksichtigen (s. Kapitel 3 und Abschnitt 8.1.4).

8.1.1 Struktur des Transmissionsmodells

Das dynamische Transmissionsmodell basiert auf einem System von Differentialgleichungen eines sogenannten Kompartimentmodells und gliedert sich entsprechend den verfügbaren Daten in 25 Altersgruppen (monatlich bis Jahr 1, jährlich bis Jahr 5, 5-jährlich bis Jahr 15, und 10-jährlich ab Jahr 15 bis ≥ 75 Jahre). Das Modell teilt die deutsche Bevölke-

rung in verschiedene Gruppen auf, die sich zu jedem Zeitpunkt in einem von folgenden Stadien befinden: Suszeptibel (d. h. für Infektion anfällig; abgekürzt mit „S“), exposed (d. h. in Kontakt gekommen mit dem Erreger, aber ggfs. noch nicht infektiös; abgekürzt mit „E“), symptomatisch infektiös („I“), asymptomatisch infektiös („A“) oder temporärer, vollständiger Immunität („R“). Das Modell bildet detailliert unterschiedliche Risiko- und Immunitätsstadien bei Neugeborenen und Kleinkindern ab sowie 4 konsekutive Expositions- und Infektionsstufen der (Re-)Infektion, die für die Impfung für die älteren Erwachsenen jedoch nicht zentral sind.

Das zugrundeliegende Transmissionsmodell wurde durch zusätzliche Kompartimente ergänzt, um verschiedene Strategien der RSV-Immunsierung abzubilden, was eine Simulation der Auswirkungen auf die zukünftige Krankheitslast und eine Quantifizierung der damit verbundenen Kosten ermöglicht. Für die (aktive) Immunsierung durch Impfung wurde angenommen, dass Individuen nach Verlust des Schutzes (sogenanntes „waning“) in die nächste Expositions- und Infektionsstufe wechseln. Der Effekt einer Impfung wirkt auf 2 Ebenen: Unter den aktuell wirksam Immunsierten ist die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Erkrankung reduziert, ebenfalls ist die Wahrscheinlichkeit eines schweren Verlaufs bzw. einer Hospitalisierung in Folge von symptomatischer Infektion reduziert. Dieser Schutz geht über die Zeit verloren („waning“).

Allgemein variieren das Infektionsrisiko, das Risiko einer symptomatischen Erkrankung sowie das Risiko schwerer Verläufe (Hospitalisierung, intensivmedizinische Behandlung, Tod) im Modell analog zur beobachteten Epidemiologie mit dem Alter (s. Kapitel 3).

Das Modell wurde mit der qualitativ besten mathematischen Methode (Markov Chain Monte Carlo; MCMC) an die präpandemische Krankheitslast in Deutschland, generiert aus Surveillance- und Krankenkassendaten der Jahre 2015–2019 (Daten der ARE-Sentinel-surveillance des RKI sowie Abrechnungsdaten der TK), angepasst und bildet Parameterunsicherheiten aus der Kalibrierung in den darauf aufbauenden Szenariosimulationen ab. Zur Quantifizierung erwarteter intensivmedizinischer Be-

handlungen und Todesfälle unter Hospitalisierten wurden die InEK-Daten herangezogen.¹⁰

8.1.2 Zielpopulation und Interventionsszenarien

In der hier vorgenommenen Modellierung wird die Wirkung einer Immunsierung bei älteren Erwachsenen untersucht. Dabei werden die Effektivität und Effizienz für 3 Zielgruppen zunehmenden Alters untersucht, deren Grenzen wie folgt waren: ≥ 75 Jahre, ≥ 65 Jahre sowie ≥ 60 Jahre. Diese Altersgruppen sind durch die verfügbaren Daten und Zulassung des Impfstoffes motiviert. Die Ergebnisse für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre resultieren dabei aus einer Extrapolation modellbasierter Simulationen des Effektes einer RSV-Impfung in Personen ≥ 65 Jahre sowie ≥ 55 Jahre, für die Daten im für die Modellierung geforderten Detailgrad verfügbar waren.

Es wurden Simulationen über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Einführung der neuen RSV-Interventionen durchgeführt, wobei die Impfung als eine 1-malige Immunsierung zu Beginn der ersten RSV-Saison im Simulationszeitraum bzw. in der ersten Saison des Erreichens des Einschlussalters der jeweiligen Zielgruppe durchgeführt wird. Für die Wirksamkeit wurde ein mit der Zeit kontinuierlich abnehmender Schutz angenommen, aufgrund bisher fehlender detaillierter Daten zur Schutzdauer wird dabei von einer mittleren Schutzdauer von 2 Jahren ausgegangen. Unter den aktuell wirksam Immunsierten wurde der Grad der Schutzwirkung vor symptomatischer Erkrankung/Hospitalisierung so festgelegt, dass der im Modell resultierende Gesamtschutz den berichteten Impfeffektivitätsschätzern der RCTs entspricht (s. Kapitel 7).

Simulationen der RSV-Transmission und RSV-Krankheitslast werden zunächst für ein Vergleichsszenario der Säuglingsimmunsierung mittels Nirsevimab (saisonal, mit *Catch-up* zu Beginn der Saison für außerhalb der Saison Geborene im Alter von 1 bis 6 Lebensmonaten, 70 % Immunsierungsquote) und ohne Immunsierung der älteren Erwachsenen durchgeführt. Darauf aufbauend werden Szenarien zur zusätzlichen Immunsierung von älteren Erwachsenen simuliert. Die genaue Wahl des Vergleichsszenarios ist aufgrund der maßgeblichen direkten Effekte dieser Interventionen vernachlässigbar. Die Impfung erfolgt saisonal, mit

einer angenommenen Impfquote von 40 % (angelehnt an Impfquoten der bereits etablierten Influenza-Impfung in Deutschland⁴⁷).

8.1.3 Untersuchte Endpunkte

Die Effektivität (*effectiveness*) der RSV-Impfung für ältere Erwachsene wird in Form der geschätzten vermiedenen symptomatischen und hospitalisierten Fälle berichtet (jeweils im Vergleich zu Simulationen ohne Impfung der älteren Erwachsenen). Zusätzlich wurden die vermiedenen intensivmedizinisch behandelten Fälle und Todesfälle im Krankenhaus betrachtet. Diese werden anteilig aus den modellbasierten Hospitalisierungszahlen abgeleitet, auf Basis bundesweiter Daten vom InEK⁴⁸ (s. Kapitel 3).

Die Effizienz (*efficiency*) der Interventionsstrategien wird mittels der NNV zur Vermeidung eines RSV-bedingten symptomatischen Falls, einer Hospitalisierung, eines Intensivfalls oder eines Todesfalls gemessen.

8.1.4 Untererfassung von RSV-Diagnosen im Krankenhaus bei älteren Erwachsenen

Die in der Modellkalibrierung verwendeten empirischen Daten entstammen einer Auswertung von Krankenkassendaten (TK) aus den Jahren 2015–2019. Im so kalibrierten Modell wird eine erwartete jährliche Hospitalisierungsinzidenz in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre von 11,0/100.000 abgebildet. Dies entspricht relativ genau der Hospitalisierungsinzidenz aus den bundesweiten Daten des InEK aus dem Jahr 2019 von 11,4/100.000 (s. Kapitel 3).

Wie bereits ausgeführt, ist die Untererfassung von RSV-bedingten Hospitalisierungen insbesondere bei (älteren) Erwachsenen ein bekanntes Phänomen sowohl in Deutschland als auch international (s. Kapitel 3). Durch den Vergleich der erwarteten, modellbasierten RSV-spezifischen Hospitalisierungszahlen nach Kalibrierung mit Altersgruppen-spezifischen Schätzungen für Deutschland aus anderen Studien (SR zur tatsächlichen RSV-Hospitalisierungsinzidenz in Hocheinkommensländern^{6,7} bzw. eine statistische Modellierung spezifisch für Deutschland⁹) lässt sich die beobachtete Untererfassung von RSV-Diagnosen im Krankenhaus bei älteren Erwachsenen vor dem Jahr 2023 je nach Altersgruppe und Studie mit einem Skalie-

rungsfaktor zwischen 7,9–13,8 quantifizieren. Die Spanne der Untererfassung ermöglicht die Abschätzung der realen Effektivität und Effizienz der Impfung von älteren Erwachsenen in Deutschland, ist jedoch mit Unsicherheit behaftet und muss als spezifisch für die hier verwendeten beobachteten Daten und die Modellierung betrachtet werden (d. h. der Faktor der Untererfassung verändert sich möglicherweise in anderen Kontexten und verringert sich in Zukunft).

8.1.5 Vorgehen bei der gesundheitsökonomischen Evaluation

Die gesundheitsökonomische Evaluation basiert auf Ergebnissen der dynamischen Transmissionsmodellierung und kalkuliert die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (*incremental cost-effectiveness ratios*, ICERs) der Interventionsstrategien. Als primärer Endpunkt fungieren hierbei die QALYs, d. h. mit dem ICER werden die zusätzlichen Kosten pro gewonnenem QALY geschätzt. Verluste von QALYs aufgrund vorzeitigen Versterbens basieren auf veröffentlichten Daten des Statistischen Bundesamts zur Lebenserwartung sowie den Bevölkerungsnormen für Deutschland. Verluste von QALYs aufgrund Erkrankung basieren auf den veröffentlichten Werten einer Studie aus England.⁴⁹ Aufgrund der nur begrenzt zur Verfügung stehenden Daten zur Lebensqualität bei RSV-Erkrankung für Deutschland sind die Ergebnisse für die QALYs als explorativ anzusehen.

Für die Kosten aus der gesellschaftlichen Perspektive wurden die ambulanten und stationären Kosten auf Basis der Auswertung der TK-Daten durch das RKI im Rahmen des Projekts VIPER zugrunde gelegt sowie die indirekten Kosten durch Produktivitätsausfälle berechnet. Für die Impfung für ältere Erwachsene wurden der aktuelle Listenpreis von 213,61 € pro Dosis angesetzt sowie Administrationskosten von 10 € angenommen.

Sowohl QALYs als auch Kosten wurden gemäß STIKO-Methodenpapier zur Modellierung jeweils mit 3 % diskontiert, in Sensitivitätsanalysen auch mit 5 % und 0 %.⁴⁶

8.2 Ergebnisse der mathematischen Modellierung

Es werden zunächst die epidemiologischen Modellierungsergebnisse ohne Berücksichtigung der Untererfassung von RSV-Diagnosen im Krankenhaus bei älteren Erwachsenen berichtet, bevor diese im Anschluss um die beobachtete Untererfassung korrigiert werden und darauf aufbauend die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation präsentiert werden.

Epidemiologische Effekte (ohne Berücksichtigung der Untererfassung von RSV-Diagnosen)

Die Modellierungsergebnisse zeigen geschätzt 1.300 vermiedene RSV-spezifische Hospitalisierungen und 90 vermiedene RSV-spezifische Todesfälle im Krankenhaus über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Einführung der Standardimpfung für Personen ≥ 75 Jahren. Die NNV liegt bei 3.400 zu impfenden Personen pro vermiedene RSV-spezifische Hospitalisierung und 49.000 pro vermiedenem RSV-

spezifischen Todesfall, ohne Berücksichtigung der potenziellen Untererfassung von RSV-spezifischen Diagnosen im Krankenhaus bei älteren Erwachsenen (s. Tab. 5).

Durch ein Absenken der Altersgrenze auf < 75 Jahre erhöht sich die geschätzte absolute Anzahl an vermiedenen RSV-bedingten Hospitalisierungen, intensivmedizinischen Behandlungen und Todesfällen, während sich die zusätzliche Anzahl an vermiedenen Endpunkten mit niedrigerem Alter verringert (s. Tab. 5). Auch die Effizienz des allgemeinen Impfprogramms verschlechtert sich im Sinne der NNV mit niedrigerem Alter: Mehr Personen müssten geimpft werden, um z. B. eine RSV-bedingte Hospitalisierung zu vermeiden (s. Tab. 5).

Epidemiologische Effekte (mit Berücksichtigung der Untererfassung von RSV-Diagnosen)

Unter Berücksichtigung der Untererfassung von RSV-spezifischen Diagnosen im Krankenhaus bei

Ergebnisparameter	Szenario 1: ≥ 75 Jahre	Szenario 2: ≥ 65 Jahre	Szenario 3: ≥ 60 Jahre
Teil 1: Epidemiologische Modellierung, ohne Berücksichtigung der Untererfassung			
Effektivität je Szenario: Verhinderte Anzahl (95 % Krl)			
RSV-Erkrankungen	970.000 (910.000–1,05 Mio.)	1,6 Mio. (1,52–1,75 Mio.)	1,9 Mio. (1,82–2,11 Mio.)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	970.000 (910.000–1,05 Mio.)	650.000 (600.000–710.000)	320.000 (290.000–360.000)
Hospitalisierungen	1.300 (1.200–1.500)	2.000 (1.800–2.100)	2.200 (2.100–2.400)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	1.300 (1.200–1.500)	650 (610–690)	280 (250–300)
Intensivfälle	200 (180–240)	300 (270–340)	340 (310–380)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	200 (180–240)	100 (90–110)	37 (33–43)
Todesfälle	90 (80–110)	120 (100–140)	130 (110–150)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	90 (80–110)	29 (25–34)	7,2 (4,9–9,5)
Effizienz (NNV zur Vermeidung von einer/einem):			
RSV-Erkrankung	4,7 (4,3–5,0)	5,1 (4,7–5,5)	5,5 (5,1–5,9)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	4,7 (4,3–5,0)	5,8 (5,2–6,2)	7,6 (6,9–8,3)
Hospitalisierung	3.400 (3.200–3.600)	4.200 (3.900–4.500)	4.800 (4.500–5.100)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	3.400 (3.200–3.600)	5.800 (5.400–6.100)	8.900 (8.300–9.600)
Intensivfall	22.000 (19.000–25.000)	27.000 (24.000–30.000)	32.000 (28.000–35.000)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	22.000 (19.000–25.000)	38.000 (33.000–41.000)	67.000 (57.000–74.000)
Todesfall	49.000 (42.000–57.000)	68.000 (61.000–78.000)	83.000 (75.000–95.000)
– zusätzlich (in Altersgruppe)	49.000 (42.000–57.000)	130.000 (110.000–150.000)	340.000 (260.000–500.000)

Tab. 5 | Geschätzte verhinderbare RSV-bedingte Fälle und NNV über 5 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland nach Einführung einer einmaligen RSV-Impfung bei Personen ≥ 75 Jahre (Szenario 1), ≥ 65 Jahre (Szenario 2) und ≥ 60 Jahre (Szenario 3). Personen werden 1-mal geimpft in diesem Alter bzw. sobald sie die untere Altersgrenze erreichen. Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Untererfassung. Ergebnisse mit 95 % Krl aus der Modellierung, ohne Berücksichtigung der Untererfassung. Die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Untererfassung und assoziierte Unsicherheitsspannen sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Ergebnisse für Szenario 3 resultieren aus einer Extrapolation modellbasierter Simulationen des Effektes einer RSV-Impfung bei Personen ≥ 65 Jahre sowie ≥ 55 Jahre.

NNV = number needed to vaccinate (benötigte Anzahl an zu impfenden Personen); Krl = Kredititäts-Intervall

älteren Erwachsenen für die zugrundeliegenden empirischen Daten erhöhen sich die Effektivität und die Effizienz der Impfung. Die Einführung der Impfung für Personen ≥ 75 Jahre vermeidet nach dieser Schätzung 10.000–17.000 RSV-bedingte (adjustierte) Hospitalisierungen und 730–1.300 RSV-bedingte (adjustierte) Todesfälle im Krankenhaus über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Spanne entspricht der korrigierten Untererfassung für den Skalierungsfaktor mit einem Wert von gerundet 8–14. Die NNV liegt bei 260–450 zu impfenden Personen pro vermiedener RSV-bedingter Hospitalisierung und 3.500–6.200 pro vermiedenem RSV-bedingten Todesfall (s. Tab. 6). Ein Absenken der Altersgrenze auf < 75 Jahre erhöht die Effektivität bei verringerter Effizienz (s. Tab. 6).

Gesundheitsökonomische Effekte (*explorative Analyse*)

Durch eine Einführung der Impfung als Standardimpfung für Personen ≥ 75 Jahre betragen die ökonomischen Zusatzkosten über 5 Jahre aus gesellschaftlicher Perspektive geschätzte 584–614 Mio. € (diskontiert mit 3%), bei einem Preis von 213,61 € pro Impfstoffdosis. Der ICER liegt damit bei 33.600–61.600 € pro vermiedener Hospitalisierung, 286.000–525.000 € pro vermiedenem Intensivfall, 331.000–610.000 € pro vermiedenem Todesfall und 21.900–38.700 € pro gewonnenem QALY (diskontiert mit 3%). In diesen Berechnungen ist die Untererfassung von RSV-Diagnosen basierend auf den oben verwendeten Skalierungsfaktoren (von 8–14 im Jahr 2019) berücksichtigt. Eine Diskontierung mit 5% oder 0% beeinflusst die Ergebnisse nur geringfügig (s. Tab. 6). Ein Absenken der Altersgrenze auf 65 Jahre verringert die Effizienz des Impfprogramms auf 29.700–51.400 € pro gewonnenem QALY, wobei der ICER für die Altersgruppe 65 bis 74 Jahre bei 46.400–78.200 € pro gewonnenem QALY liegt (diskontiert mit 3%). Eine Impfempfehlung für Personen ≥ 55 Jahre erzielt eine Effizienz von 43.900–74.500 € pro gewonnenem QALY (diskontiert mit 3%), wobei sich die Effizienz für die Altersgruppe 55 bis 64 Jahre mit 106.000–171.000 € pro gewonnenem QALY bis in den 6-stelligen Bereich verringert (s. Tab. 6).

8.3 Limitationen der Modellierungsergebnisse

Die durchgeführte Modellierung zeigt, dass die RSV-Impfung älterer Menschen das Potenzial hat, einen erheblichen Teil der mit RSV verbundenen Morbidität sowie Mortalität in Deutschland zu verhindern. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, da die RSV-Krankheitslast mit dem Alter zunimmt. Der Haupteffekt wird durch den direkten Schutz unter immunisierten Personen erwartet. Die angenommene Impfquote lehnt sich an vergleichbare Werte in Deutschland für andere Impfungen an. Aufgrund der vergleichsweise geringen Rolle der indirekten Effekte ist davon auszugehen, dass sich die Modellierungsergebnisse bei höheren/niedrigeren Impfquoten entsprechend nahezu linear skalieren.

Wesentliche Unsicherheiten bestehen in den epidemiologischen Parametern wie der Dauer des Impfschutzes und damit der Notwendigkeit und dem Nutzen einer Auffrischimpfung, was weitere epidemiologische Beobachtungsstudien erfordert, um das Verständnis der RSV-Epidemiologie zu vertiefen. Die potenzielle Untererfassung von RSV-bedingten Hospitalisierungen führt im Allgemeinen zu einer konservativen Abschätzung des Nutzens einer bevölkerungsweiten RSV-Immunisierungsstrategie. Die Untererfassung ist bei Erwachsenen allerdings wesentlich höher einzuschätzen als bei Säuglingen und Kleinkindern, sodass weitere Anpassungen notwendig erschienen für belastbare Ergebnisse. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass sich die Untererfassung im Laufe der Zeit dynamisch verändert, wodurch der hier verwendete Faktor von 8–14 auf Basis der zugrundeliegenden beobachteten Daten im Jahr 2019 sich in Zukunft allem Anschein nach verringern wird, was sich bereits in den aktuellsten Daten für RSV-spezifische Diagnosen aus dem Jahr 2023 abzuzeichnen beginnt (s. Kapitel 3).

Aufgrund der vorliegenden Daten wurden die Altersgruppen für die Modellierung wie berichtet ausgewählt. Die Effektivität und Effizienz eines Impfprogramms in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre (entsprechend der aktuellen EMA-Zulassung; s. Kapitel 6) lässt sich aufgrund der überwiegend direkten Impfeffekte aus den Ergebnissen für die anderen Altersgruppen extrapolieren, für die Daten aus Deutsch-

Ergebnisparameter	Szenario 1: ≥ 75 Jahre	Szenario 2: ≥ 65 Jahre	Szenario 3: ≥ 60 Jahre
Teil 2: Epidemiologische Modellierung, unter Berücksichtigung der Untererfassung			
Effektivität je Szenario: Verhinderte Anzahl von (Spanne des Skalierungsfaktors: 8–14)			
RSV-Erkrankungen	970.000	1,6 Mio.	1,9 Mio.
– zusätzlich (in Altersgruppe)	970.000	650.000	320.000
Hospitalisierungen	10.000–17.000	14.000–24.000	15.000–27.000
– zusätzlich (in Altersgruppe)	10.000–17.000	4.000–6.800	1.400–2.300
Intensivfälle	1.600–2.800	2.300–4.000	2.500–4.400
– zusätzlich (in Altersgruppe)	1.600–2.800	710–1.200	240–410
Todesfälle	730–1.300	970–1.700	1.000–1.800
– zusätzlich (in Altersgruppe)	730–1.300	230–400	60–100
Effizienz (NNV zur Vermeidung von einer/einem):			
RSV-Erkrankung	4,7	5,1	5,5
– zusätzlich (in Altersgruppe)	4,7	5,8	7,6
Hospitalisierung	260–450	340–590	400–700
– zusätzlich (in Altersgruppe)	260–450	550–940	1.100–1.800
Intensivfall	1.600–2.900	2.100–3.600	2.400–4.200
– zusätzlich (in Altersgruppe)	1.600–2.900	3.000–5.300	6.000–10.000
Todesfall	3.500–6.200	4.900–8.500	5.900–10.000
– zusätzlich (in Altersgruppe)	3.500–6.200	9.300–16.000	25.000–43.000
Teil 3: Gesundheitsökonomische Evaluation (cave: explorative Analyse). Ökonomische Kostenveränderung über 5 Jahre			
Diskontierung 3 %	584–614 Mio.	1,16–1,20 Mrd.	1,63–1,68 Mrd.
– zusätzlich (in Altersgruppe)	584–614 Mio.	572–588 Mio.	474–478 Mio.
Diskontierung 0 %	583–614 Mio.	1,16–1,20 Mrd.	1,63–1,68 Mrd.
– zusätzlich (in Altersgruppe)	583–614 Mio.	572–587 Mio.	473–477 Mio.
Diskontierung 5 %	584–614 Mio.	1,16–1,20 Mrd.	1,63–1,68 Mrd.
– zusätzlich (in Altersgruppe)	584–614 Mio.	573–588 Mio.	474–478 Mio.
Inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis (ICER); zusätzliche gesellschaftliche Kosten (in Euro) pro:			
Fall	599–631	712–740	837–862
– zusätzlich (in Altersgruppe)	599–631	881–904	1.470–1.480
Hospitalisierung	33.600–61.600	47.700–86.100	61.400–110.000
– zusätzlich (in Altersgruppe)	33.600–61.600	83.600–147.000	206.000–349.000
Intensivfall	286.000–525.000	352.000–638.000	439.000–788.000
– zusätzlich (in Altersgruppe)	286.000–525.000	460.000–821.000	1,1–1,9 Mio.
Todesfall	331.000–610.000	540.000–982.000	719.000–1,3 Mio.
– zusätzlich (in Altersgruppe)	331.000–610.000	1,5–2,7 Mio.	3,8–6,7 Mio.
QALY (diskontiert mit 3 %)	21.900–38.700	29.700–51.400	37.500–64.200
– zusätzlich (in Altersgruppe)	21.900–38.700	46.400–78.200	106.000–171.000
QALY (diskontiert mit 0 %)	20.800–36.900	27.800–48.300	34.900–59.900
– zusätzlich (in Altersgruppe)	20.800–36.900	42.100–71.300	93.600–152.000
QALY (diskontiert mit 5 %)	22.600–39.900	30.800–53.400	39.100–66.800
– zusätzlich (in Altersgruppe)	22.600–39.900	49.000–82.300	114.000–181.000

Tab. 6 | Geschätzte verhinderbare RSV-bedingte Fälle, NNV, ökonomische Kosten und Kosteneffektivität über 5 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland nach Einführung einer einmaligen RSV-Impfung bei Personen ≥ 75 Jahre (Szenario 1), ≥ 65 Jahre (Szenario 2) und ≥ 60 Jahre (Szenario 3). Personen werden 1-mal geimpft in diesem Alter bzw. sobald sie die untere Altersgrenze erreichen. Ergebnisse mit Berücksichtigung der Untererfassung. Angegeben ist der Posterior-median Punktschätzer aus der Modellierung für die Skalierungsfaktoren 8 und 14 (aus dem Jahr 2019). Die Ergebnisse für Szenario 3 resultieren aus einer Extrapolation modellbasierter Simulationen des Effektes einer RSV-Impfung bei Personen ≥ 65 Jahre sowie ≥ 55 Jahre. Die QALYs und gesundheitsökonomische Evaluation sind als explorativ anzusehen.

NNV = number needed to vaccinate (benötigte Anzahl an zu impfenden Personen); QALY = Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr

land verfügbar waren. Es wurden außerdem in der Modellierung und gesundheitsökonomischen Evaluation keine potenziellen Impfnebenwirkungen betrachtet (s. Kapitel 7). Ebenso wurden Personen mit einem individuell deutlich erhöhten Risiko für schwerere RSV-Erkrankung als in der Allgemeinbevölkerung (z. B. Personen mit Vorerkrankungen oder Bewohnende in Einrichtungen der Pflege) in dieser Modellierung nicht explizit separat berücksichtigt (s. Kapitel 3).

Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation sind durch erhebliche Unsicherheit gekennzeichnet und als explorativ anzusehen, u. a. was die Akzeptanz (und damit die zu erwartende Impfquote) betrifft. Die dargestellten Ergebnisse bestärken jedoch sowohl die epidemiologischen Modellierungsergebnisse als auch die beobachtete Epidemiologie (s. Kapitel 3). Die QALYs sind zudem aufgrund der fehlenden Altersstratifizierung und dem teilweise anderen Kontext außerhalb Deutschlands für die Akuterkrankung mit Unsicherheiten behaftet.

8.4 Schlussfolgerungen zu den Modellierungsergebnissen

Die Modellierungsergebnisse deuten darauf hin, dass bei Einführung der RSV-Impfung für ältere Personen in allen Endpunkten ein zusätzlicher positiver Effekt zu erwarten ist, der in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre am effektivsten und effizientesten erscheint. Ein Absenken der Altersgrenze auf < 75 Jahre erhöht die geschätzte Effektivität der vermiedenen RSV-spezifischen Endpunkte, während sich die Effizienz (NNV) mit niedrigerem Alter verringert. Die verwendete Modellierung liefert Evidenz für den potenziellen Einsatz der RSV-Impfung für ältere Erwachsene in der Allgemeinbevölkerung und berücksichtigt dabei aktuelle Daten zur RSV-Epidemiologie in Deutschland sowie der potenziellen Untererfassung von RSV-Diagnosen im Krankenhaus. Es bedarf jedoch weiterer epidemiologischer Forschung zur längerfristigen Wirksamkeit und Schutzdauer über mehr als die ersten 2 Jahre, um bestehende Unsicherheiten in Bezug auf die Effekte einer breit eingesetzten RSV-Prävention auf die epidemiologische Lage in Deutschland zu reduzieren.

9. Akzeptanz der RSV-Impfung bei älteren Erwachsenen

Zur Akzeptanz der RSV-Impfung bei älteren Erwachsenen in Deutschland sind bisher keine Daten verfügbar. Um trotzdem die Inanspruchnahme der RSV-Impfempfehlung im Vorfeld abschätzen zu können, werden die Daten der KV-Impfsurveillance zu Impfquoten anderer Standardimpfungen bei ≥ 60 -Jährigen in Deutschland herangezogen.⁴⁷ Die Impfquote für die Influenza-Standardimpfung, die von der STIKO für alle ≥ 60 -Jährigen empfohlen ist, betrug in der Saison 2021/22 in dieser Altersgruppe 43,4 %. Es zeigt sich, dass die Impfquoten mit zunehmendem Alter ansteigen. Bei den 60- bis 69-Jährigen waren 34,8 % geimpft, bei den 70- bis 79-Jährigen 48,9 % und bei den ≥ 80 -Jährigen 51,8 %. Die bundesweite Impfquote für die Pneumokokken-Impfung, die ebenfalls als Standardimpfung für ≥ 60 -Jährige empfohlen ist, liegt unter den Werten für die Influenza-Impfung. Im ersten Quartal 2022 waren von den 60- bis 74-Jährigen 23,3 % gegen Pneumokokken geimpft. Auch hier fällt auf, dass die Impfquoten mit dem Alter ansteigen und betragen bei Personen im Alter von 60 Jahren 3,2 % und bei Personen im Alter von 74 Jahren 41,9 %. Es kann festgehalten werden, dass Standardimpfungen im Erwachsenenalter ≥ 60 Jahren nur mäßig gut angenommen werden. Werden die Ergebnisse aus der KV-Impfsurveillance unter dem Blickwinkel berücksichtigt, dass die Impfquoten mit zunehmendem Alter ansteigen, kann vermutet werden, dass die Standardimpfempfehlung für RSV, die im Alter von ≥ 75 Jahren gilt, vergleichbar gut angenommen wird und Impfquoten um 40–50 % erzielt werden könnten.

10. Ethische Erwägungen

Durch die aktive Immunisierung mit einem RSV-Impfstoff wird allen Personen ≥ 75 Jahren die Möglichkeit gegeben, sich vor einer möglicherweise schwer verlaufenden RSV-Erkrankung zu schützen. Die Impfung bietet jeder einzelnen Person einen individuellen Schutz, zusätzlich wird auch die Belastung des stationären und ambulanten medizinischen Bereiches reduziert. Der Zugang zur Impfung ist durch die Gabe im hausärztlichen Bereich niederschwellig möglich. Sozioökonomische Aspekte spielen eine untergeordnete Rolle, da die Imp-

fung für die empfohlenen Personengruppen durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden wird. Die Nutzen-Risiko-Abwägung für Personen ≥ 75 Jahre fällt deutlich zugunsten des Nutzens aus. In dieser Altersgruppe werden sehr viel mehr RSV-bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle verhindert als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die möglicherweise mit der Impfung in Verbindung stehen, auftreten. In der Altersgruppe der 60- bis 74-Jährigen wird der Nutzen der RSV-Impfung im Vergleich zu möglicherweise auftretenden schweren UAW kritischer bewertet. In den Zulassungsstudien sowie in *Real-World*-Daten aus den USA sind Fälle von GBS nach der Impfung mit beiden RSV-Impfstoffen aufgetreten.³⁹ Ein Zusammenhang mit der Impfung kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden (s. auch Kapitel 7.4). In der Altersgruppe der 60- bis 74-Jährigen treten im Vergleich zu den ≥ 75 -Jährigen weniger Hospitalisierungen und Todesfälle aufgrund einer RSV-Infektion auf, jedoch muss bei Personen in dieser Altersgruppe mit bestimmten Grunderkrankungen ebenfalls von einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung ausgegangen werden. Dies gilt insbesondere für schwere Verlaufsformen der in Kapitel 3.1 beschriebenen Grunderkrankungen. In die Entscheidung zur Empfehlung einer Impfung gingen insbesondere in dieser Altersgruppe der Aspekt einer in Folgesaisons möglicherweise verminderten Effektivität der Impfung, das mögliche Risiko des Auftretens eines GBS und die bei gesunden Personen geringere Hospitalisierungsinzidenz ein. Hier wird der Nutzen für Personen mit schweren Grunderkrankungen sowie für Personen, die in Einrichtungen der Pflege leben, höher bewertet als das mögliche Risiko. Für Personen ohne die genannten Risikofaktoren sind weitere Daten notwendig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis besser beurteilen zu können. Für Personen < 60 Jahre mit einem erhöhten Risiko für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung außerhalb der Zulassung verweist die STIKO für mögliche Einzelfallentscheidung auf die allgemeinen STIKO-Empfehlungen zum *Off-label-use* und die damit einhergehende Aufklärungs- und Dokumentationspflicht.⁵⁰

11. Implementierung der RSV-Impfung

11.1 Dosierung und Art der Anwendung

Sowohl für die Standardimpfung von Personen ≥ 75 Jahre als auch für die Indikationsimpfung von Personen von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren wird die Verwendung einer der beiden verfügbaren proteinbasierten RSV-Impfstoffe (*Arexvy* [RSVPref3],²³ *Abrysvo* [RSVPref]²⁴) als 1-malige saisonale Impfung im Herbst möglichst vor Beginn der RSV-Saison empfohlen. Auskunft zur RSV-Aktivität und zum Beginn der RSV-Saison geben u. a. die RKI-Webseiten (<https://influenza.rki.de/Wochenberichte.aspx>) sowie die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) (<https://dgpi.de/aktuelles/rsv/>). Sowohl *Abrysvo* als auch *Arexvy* werden intramuskulär verabreicht.

Zur Notwendigkeit von Auffrischimpfungen kann nach der aktuellen Datenlage noch keine Aussage getroffen werden.

11.2 Koadministration mit anderen Impfstoffen

Beide proteinbasierte RSV-Impfstoffe können gleichzeitig mit einem saisonalen Grippeimpfstoff verabreicht werden.^{23,24} Bei Koadministration der RSV-Impfstoffe mit einem saisonalen Grippeimpfstoff (*Arexvy* mit einem quadrivalenten, standarddosierten, nicht-adjuvantierten und inaktivierten Grippeimpfstoff; *Abrysvo* mit einem quadrivalenten, inaktivierten, adjuvantierten Oberflächenantigen-Impfstoff) zeigten sich sowohl numerisch niedrigere RSV-A/RSV-B neutralisierende Antikörpertiter als auch numerisch niedrigere Influenza A und B Hämagglutinationshemmungs-Antikörpertiter als bei getrennter Verabreichung.^{51,52} Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch nicht bekannt.

Zwischen der Verabreichung von *Abrysvo* und einem Tetanus-Diphtherie-(azellulären)Pertussis-(Tdap-) Impfstoff wird ein Abstand von mindestens 2 Wochen empfohlen.²⁴ Eine Koadministration von *Arexvy* mit Tdap-Impfstoffen wurde nicht untersucht.²³ Zur Koadministration von RSV-Impfstoffen mit weiteren Impfstoffen liegen derzeit noch keine Studien vor.

12. Evaluation der RSV-Impfempfehlung

Für die kontinuierliche Evaluation der RSV-Impfempfehlung ist es von Bedeutung, dass verschiedene Surveillance- und Monitoringsysteme etabliert sind, über die Daten zur RSV-Epidemiologie, zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Arzneimittelwirkungen sowie zu RSV-Impfquoten fortlaufend erfasst werden können. Mit Hilfe dieser Monitoringsysteme kann beurteilt werden, ob und in welchem Maße die Empfehlung umgesetzt wird, ob die Implementierung der Empfehlung den antizipierten Effekt erreicht und inwiefern ggf. Anpassungen der Empfehlung notwendig sind. Studien, die die Krankheitslast von RSV in den oben beschriebenen Risikogruppen in Deutschland im Vergleich zu einer Kontrollgruppe quantifizieren können, sind für das Monitoring und auch die Evaluation der Empfehlung notwendig. Darüber hinaus sind weitere Studien notwendig, die in der *Real-World*-Anwendung die Effektivität und die Schutzdauer der Impfung evaluieren, insbesondere und spezifisch in den Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung. Um eine weitere Evidenzlücke zu schließen, die für die Frage nach der genaueren Quantifizierung des Risikos für eine schwere RSV-Erkrankung aufgrund von Grunderkrankungen besteht, wären Beobachtungsstudien aus Deutschland wünschenswert.

12.1 Monitoring der Epidemiologie

Eine bundesweite Meldepflicht für klinisch-laborbestätigte RSV-Erkrankungen existiert in Deutschland seit 2023. Da die Implementierung der Meldepflicht noch nicht vollständig abgeschlossen ist, können derzeit aus diesen Daten noch keine zuverlässigen Schlüsse auf die Inzidenzen von RSV-Erkrankungen in Deutschland gezogen werden. Für die Zukunft bietet die Meldepflicht mit ihrer standardisierten Falldefinition und den vorgeschriebenen Meldewegen jedoch die Möglichkeit einer Datenquelle, um Trends und Veränderungen der Epidemiologie überwachen zu können. Ergebnisse der epidemiologischen Erhebungen aus den Meldedaten werden vom RKI im *Epidemiologischen Jahrbuch* veröffentlicht. In den Meldedaten wird auch der Impf- bzw. Immunisierungsstatus erfasst. Dies bietet ggf. auch die Möglichkeit der Überwachung der Impfeffektivität in der *Real-World*-Anwendung, sofern verlässliche Impfquoten verfügbar sind. Des

Weiteren geben die 2 in Deutschland bestehenden syndromischen Surveillance-Systeme für den ambulanten (ARE-Praxis-Sentinel) und stationären (ICD-10-Code basierte Krankenhaus-Surveillance) Bereich einen Überblick über die Krankheitsschwere und Trends der RSV-Inzidenzen über die Jahre. Durch die ARE-Sentinel-Erhebungen ist es möglich, den jährlichen Beginn der RSV-Saison zu definieren. Beide syndromischen Surveillance-Systeme sind bundesweit repräsentativ.

Weiterhin ist dringend eine virologische Surveillance erforderlich, um rechtzeitig Veränderungen in der molekularen Epidemiologie zu erkennen, die ggfs. die Wirkung der Impfempfehlung beeinflussen könnten.

12.2 Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In Deutschland sind am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Surveillance-Systeme zur Spontanerfassung von Verdachtsfällen möglicher UAW etabliert. Mögliche Nebenwirkungen von Impfstoffen und Arzneimitteln müssen zum einen nach dem Arzneimittelgesetz durch den Zulassungsinhaber bzw. das pharmazeutische Unternehmen gemeldet werden. Zum anderen ist ärztliches Personal gemäß Infektionsschutzgesetz sowie nach ihrer Berufsordnung zur Meldung von Verdachtsfällen von Komplikationen aufgrund der Gabe von Arzneimitteln verpflichtet. Im PEI werden im Rahmen einer passiven Surveillance Daten zur Arzneimittelsicherheit zusammengeführt und bewertet. Dies ist auch vor dem Hintergrund möglicher zukünftiger Signale unter Berücksichtigung von Ergebnissen internationaler Studien wichtig.

12.3 Monitoring der Empfehlungsumsetzung

Für das Monitoring der Impfquoten besteht die KV-Impfsurveillance, bei der Abrechnungsdaten zu Impfungen und Immunisierungsprogrammen im ambulanten Bereich von den Kassenärztlichen Vereinigungen dazu genutzt werden können, bundesweite Impf- sowie Immunisierungsquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (ca. 85 % der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen.⁵³ Hier ist es mit einer Verzögerung von 4 Quartalen möglich, den Anteil der geimpften Personen in den verschie-

denen Altersgruppen und Bundesländern sowie den Zeitpunkt zu bestimmen.

13. Fazit und Empfehlung

Basierend auf den Ergebnissen von 4 randomisierten klinischen Studien sind die beiden RSV-Impfstoffe gut verträglich, sicher und wirksam.^{30,31,36,37}

Der Schutz der aktiven Immunisierung gegenüber der Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegsinfektionen beträgt gepoolt 75 % (95 % KI: 54–87). Schätzungen zur Wirksamkeit gegenüber RSV-assoziiierter Hospitalisierung oder Tod fehlen zum jetzigen Zeitpunkt, es ist jedoch von einer ähnlichen Effektivität auszugehen.

Ein hohes Alter, chronische Erkrankungen der Atmungsorgane, des Herz-Kreislaufsystems, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, eine angeborene oder erworbene Immundefizienz und chronische neurologische Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für schwere RSV-Erkrankung, Hospitalisierung und Tod assoziiert. Dies gilt auch für Personen, die in Einrichtungen der Pflege wohnen.^{12,14,17}

Beschluss

Ziel der RSV-Impfempfehlung ist die Reduktion schwerer RSV-assoziiierter Atemwegserkrankungen sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung und Tod bei allen Personen im Alter von ≥ 75 Jahren sowie bei Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit deutlich erhöhtem Risiko für eine schwer verlaufende RSV-Erkrankung aufgrund einer relevant beeinträchtigenden Grunderkrankung sowie bei Bewohnenden in Einrichtungen der Pflege in einem Alter von 60 bis 74 Jahren.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat entsprechend ihrer Standardvorgehensweise für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen (SOP) die Datenlage zu den RSV-Impfstoffen *Arexvy* und *Abrysvo* geprüft und entschieden, **für alle Personen ≥ 75 Jahre** eine 1-malige RSV-Impfung möglichst vor der RSV-Saison als **Standardimpfung** zu empfehlen.

Außerdem empfiehlt die STIKO für Personen **im Alter von 60 bis 74 Jahren mit einer schweren Grunderkrankung oder die in einer Einrichtung der Pflege leben** und somit ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf haben, ebenfalls eine 1-malige RSV-Impfung als **Indikationsimpfung**.

Die RSV-Impfung ist keine jährliche Impfung. Auf Basis der aktuellen Datenlage kann noch keine Aussage zur Notwendigkeit von Wiederholungsimpfungen getroffen werden. Für einen optimalen Schutz in der RSV-Saison sollte die Impfung im Spätsommer/Herbst erfolgen. Die RSV-Impfung kann gleichzeitig mit der saisonalen Influenza-Impfung verabreicht werden.

Zu den Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung assoziiert sind, gehören **schwere** Formen von u. a. chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane, chronischen Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, chronischen neurologischen und neuromuskulären Erkrankungen, hämatologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus (mit Komplikationen) sowie einer **schweren** angeborenen oder erworbenen Immundefizienz. Leichte oder unkomplizierte bzw. medikamentös gut kontrollierte Formen dieser chronischen Erkrankungen gehen nach jetzigem Wissensstand nicht mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf einher.

Die individuelle Entscheidung zur Indikationsimpfung sollte demnach unter Berücksichtigung folgender Aspekte getroffen werden:

- ▶ Schwere der Grunderkrankung und ggfs. deren klinische Relevanz unter medikamentöser Einstellung;
- ▶ Vorliegen einer schweren Immundefizienz;
- ▶ fragliche Schutzdauer nach Impfung sowie unklare Boosterfähigkeit nach Auffrischimpfung; mögliche Nebenwirkungen der RSV-Impfung.

Literatur

- 1 Nguyen-Van-Tam, J.S., et al., Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *European Respiratory Review*, 2022. 31(166).
- 2 Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber: RSV-Infektionen (Stand: 02.02.2024); online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html. 2024.
- 3 Ständige Impfkommision (STIKO). Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfpfehlungen; online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?__blob=publication-File. 2022.
- 4 Hall, C.B., Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New England journal of medicine*, 2001. 344(25): p. 1917-1928.
- 5 Falsey, A.R. and E.E. Walsh, Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clinical microbiology reviews*, 2000. 13(3): p. 371-384.
- 6 Savic, M., et al., Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*, 2023. 17(1): p. e13031.
- 7 Shi, T., 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. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020. 222(Supplement_7): p. S577-S583.
- 8 Johannesen, C.K., et al., Age-Specific Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in 6 European Countries: A Time Series Analysis. *J Infect Dis*, 2022. 226(Suppl 1): p. S29-s37.
- 9 Osei-Yeboah, R., et al., Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis*, 2023. 228(11): p. 1539-1548.
- 10 InEK GmbH – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK Datenportal: online verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/inek-datenportal> (zuletzt aufgesucht am 10.05.2024). 2007–2024.
- 11 Prasad, N., et al., Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin Infect Dis*, 2021. 73(1): p. e158-e163.
- 12 Shi, T., et al., Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*, 2022. 226(Suppl 1): p. S17-s21.
- 13 Riccò, M., et al., Respiratory Syncytial Virus Infections in Recipients of Bone Marrow Transplants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infectious Disease Reports*, 2024. 16(2): p. 317-355.
- 14 Njue, A., et al., Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries. *Open Forum Infect Dis*, 2023. 10(11): p. ofad513.
- 15 Khawaja, F. and R.F. Chemaly, Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica*, 2019. 104(7): p. 1322.
- 16 Wyffels, V., et al., A real-world analysis of patient characteristics and predictors of hospitalization among US Medicare beneficiaries with respiratory syncytial virus infection. *Advances in Therapy*, 2020. 37: p. 1203-1217.
- 17 Niekler, P., et al., Hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infections in Germany: a nationwide clinical and direct cost data analysis (2010–2019). *Infection*, 2023: p. 1-10.
- 18 Goldman, C.R., et al., Severe clinical outcomes among adults hospitalized with respiratory syncytial virus infections, New York City, 2017-2019. *Public Health Reports*, 2022. 137(5): p. 929-935.
- 19 Freistaat Sachsen (Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt), Respiratorische Synzytial (RS)-Viren: Gefährlich für Säuglinge und Senioren, in Jahresbericht 2019 der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen (LUA); online verfügbar unter: <https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/35782/documents/55984> (zuletzt aufgesucht am 17.05.2024).
- 20 Ferrante, C., C. Bancej, and N. Atchessi, Respiratory Syncytial Virus (RSV): Disease burden attributable to respiratory syncytial virus outbreaks in long-term care. *Canada Communicable Disease Report*, 2024. 50(1-2): p. 25.
- 21 Lees, C., et al., Frailty Hinders Recovery From Influenza and Acute Respiratory Illness in Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020. 222(3): p. 428-437.

- 22 Branche, A.R., et al., Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2022. 16(6): p. 1151-1160.
- 23 European Medicines Agency (EMA). Arexvy-Produktinformation, online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_de.pdf (zuletzt aufgesucht am 22.05.2024). 2023.
- 24 European Medicines Agency (EMA). Abrysvo-Produktinformation, online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_de.pdf (zuletzt aufgesucht am 22.05.2024). 2023.
- 25 Melgar, M., et al., Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2023. 72: p. 793–801.
- 26 Sterne, J.A.C., et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019. 366: p. l4898.
- 27 Hayden, J.A., et al., Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*, 2013. 158(4): p. 280-6.
- 28 Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. 64(4): p. 383-394.
- 29 McLaughlin, J.M., et al., Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022. 9(7): p. ofac300.
- 30 Walsh, E.E., et al., Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 2023. 388(16): p. 1465-1477.
- 31 Papi, A., et al., Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*, 2023. 388(7): p. 595-608.
- 32 Walsh, E.E., et al., 1634. Respiratory Syncytial Virus-Associated Health Care Utilization in the Pivotal Phase 3 Trial RSV Vaccine Efficacy Study In Older Adults Immunized Against RSV Disease (RENOIR). *Open Forum Infectious Diseases*, 2023. 10(Supplement_2).
- 33 Feldman, R.G., et al., Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis*, 2024. 78(1): p. 202-209.
- 34 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023. 2023; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023> (zuletzt aufgesucht am 21.06.2024).
- 35 Ison, M.G., et al., Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis*, 2024.
- 36 Falsey, A.R., et al., Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis*, 2021. 225(12): p. 2056-2066.
- 37 Schwarz, T.F., et al., Immunogenicity and safety following one dose of AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults: a phase 3 trial. *J Infect Dis*, 2023.
- 38 Lloyd, P., Preliminary Analysis of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following RSV Vaccination among adults 65 years and older (online verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/06-RSV-Adults-Lloyd-508.pdf> (zuletzt aufgesucht am 16.05.2024)), in Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines, Adults February 29, 2024.
- 39 Hause, A., et al., Early Safety Findings Among Persons Aged ≥60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine – United States, May 3, 2023–April 14, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024. 73: p. 489-494.
- 40 Donahue, J., Update: Rapid Cycle Analysis of RSV Vaccines in Older Adults. Presented to the ACIP (online verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/05-RSV-Adult-Donahue-508.pdf> (zuletzt aufgesucht am 18.07.2024)), in Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) June 26-28, 2024 Meeting 2024.
- 41 Wachira, V.K., et al., Incidence of Guillain-Barré syndrome in the world between 1985 and 2020: A systematic review. *Global Epidemiology*, 2023. 5: p. 100098.

- 42 Shahrizaila, N., H.C. Lehmann, and S. Kuwabara, Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 2021. 397(10280): p. 1214-1228.
- 43 Sindern, E. and J. Malin, Das akute Guillain-Barré-Syndrom. *Dtsch Arztebl* 1996. 93: p. 1484-1487.
- 44 Krauer, F., et al., Effectiveness and efficiency of immunisation strategies to prevent RSV among infants and older adults in Germany: a modelling study; Preprint vom 22.06.2024 online verfügbar <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.06.20.24309248v1> (zuletzt aufgesucht am 24.06.2024). medRxiv, 2024.
- 45 Hodgson, D., et al., Evaluating the next generation of RSV intervention strategies: a mathematical modelling study and cost-effectiveness analysis. *BMC medicine*, 2020. 18: p. 1-14.
- 46 Ständige Impfkommision (STIKO). Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommision (Version 1.1 [Stand: 31.01.2024]); online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/Methoden_Modellierung.pdf?__blob=publicationFile. 2024.
- 47 T. Rieck, M. Feig, and A. Siedler, Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2022;49:3-23.
- 48 Wick, M., et al., Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019–2022. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2023. 17(11): p. e13211.
- 49 Hodgson, D., et al., Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2020. 14(1): p. 19-27.
- 50 Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut 2024. *Epid Bull* 2024;4:1-72.
- 51 Chandler, R., et al., Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-Adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2024. 08: p. 08.
- 52 Athan, E., et al., Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered with Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2023. 22: p. 22.

- 53 T. Rieck, M. Feig, and A. Siedler, Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2022;48:3-25.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Annika Falman | ^{a)} Dr. Viktoria Schönfeld |
^{b)} Prof. Dr. Stefan Flasche | ^{a)} Dr. Felix Günther |
^{a)} Dr. Judith Koch | ^{b)} Dr. Anja Kwetkat |
^{b)} Dr. Berit Lange | ^{c)} Prof. Dr. Johannes Liese |
^{b)} Prof. Dr. Jörg Meerpohl | ^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{a)} Dr. Frank Sandmann | ^{a)} Johanna Schlaberg |
^{b)} Dr. Julia Tabatabai | ^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla |
^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{b)} Prof. Dr. Birgitta Weltermann | ^{b)} Dipl.-Med. Gudrun Widders |
^{b)} Prof. Dr. Reinhard Berner

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention, STIKO

^{b)} Mitglied der STIKO

^{c)} Uniklinikum Würzburg

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Falman A, Schönfeld V, Flasche S, Günther F, Koch J, Kwetkat A, Lange B, Liese J, Meerpohl J, Röbl-Mathieu M, Sandmann F, Schlaberg J, Tabatabai J, Überla K, Vygen-Bonnet S, Weltermann B, Widders G, Berner R: Beschluss und Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO für eine Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen ≥ 75 Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren

Epid Bull 2024;32:3-28 | DOI 10.25646/12470

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Johannes Liese: Einmalige entgeltliche Berater Tätigkeit zu RSV-Impfungen für ältere Erwachsene im Advisory Board von GSK, entgeltliche Berater Tätigkeit zu RSV-mAk für Sanofi Pasteur und zu RSV-Junior Impfungen im Advisory Board für Janssen, Koordination der AWMF Leitlinie zur RSV-Prophylaxe für Risikokinder; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen.

Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.