

Verursacht Nirsevimab (Beyfortus®) mehr Infektionen, als es verhindert?

Der gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper Nirsevimab, der trotz noch fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit (umgedrehtes schwarzes Dreieck) schon in der Laienpresse als „RSV-Impfung“ und „Gamechanger“ vermarktet wird, sorgt in der Fachwelt für Diskussionen wegen Bedenken zur Sicherheit in der Anwendung.

Es gibt Hinweise aus einer Phase 1b/2a – Studie, dass Beyfortus® für mehr Infektionen sorgt, als es verhindert. Zusätzlich kam es in den später folgenden Phase-3-Studien zu mehr Todesfälle in der Medikamenten-Gruppe als in der Placebo-Gruppe, weswegen das japanische MedCheck nach einer Analyse der Daten grundsätzlich von der Anwendung abrät. Im September 2024 hat die französische Wissenschaftlerin Hélène Banoun eine umfassende Übersicht zur Datenlage geschrieben und darauf aufmerksam gemacht, dass es in Frankreich insgesamt keine Reduzierung der Hospitalisierungen gab, sondern eher eine leichte Zunahme. Auch die Todesraten in der ersten Lebenswoche scheinen im gleichen Zeitraum leicht gestiegen zu sein. Schadet Nirsevimab mehr, als es nützt?

Nirsevimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in tierischen Ovarialzellen hergestellt und Babys und Kleinkindern als „RSV-Prophylaxe“ verabreicht wird.

Swissmedic-genehmigte Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

Beyfortus®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Nirsevimab

Hilfsstoffe

Histidinum, histidini hydrochloridum, arginini hydrochloridum, saccharum, polysorbatum 80, aqua ad iniectabilia.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung in Fertigspritze (Injektion)

Beyfortus 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Nirsevimab in 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg Injektionslösung in Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 100 mg Nirsevimab in 1 ml (100 mg/ml).

Klare bis opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung mit pH 6,0.

Nirsevimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 kappa (IgG1k), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Prof. Pietro Vernazza hat kürzlich im **Infosperber** auf die bedenkliche Medienkampagne in der Laienpresse aufmerksam gemacht, die die Behandlung mit Nirsevimab (Beyfortus®) als viel wirksamer und günstiger darstellt, als es nach der Studienlage zu erwarten wäre. Er kritisiert, dass mit der relativen Risikoreduktion von ca. 75% geworben wird, statt korrekterweise die absolute Risikoreduktion (in diesem Fall 1,2%) zu verwenden. Seinen Berechnungen zufolge müsste man 80 Kinder behandeln, um eine Hospitalisierung zu verhindern, und das bei einem exorbitanten Preis. Zudem kritisiert er, dass präventive Maßnahmen wie Stillen oder Vitamin D nicht erwähnt werden.

Das **Oberste Institut für Gesundheit in Italien (ISS)** sieht wegen der moderaten Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen keinerlei Veranlassung, den Antikörper allen italienischen Neugeborenen zu geben und das **Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)** findet keinen Vorteil gegenüber dem bisher verwendeten Palivizumab, weder in der ersten RSV-Saison der Kinder, noch in der zweiten. Und der amerikanische Medizin-Blog „**Sensible Medicine**“ berichtet von der Risiko-Nutzen-Analyse einer wissenschaftlich ausgebildeten jungen Mutter, die nach gründlicher Prüfung der Daten die Injektion für ihr Baby dankend ablehnt, da sie keinerlei Nutzen erkennen kann.

Was nichts nützt, schadet auch nicht?

Die französische Wissenschaftlerin **Dr. Hélène Banoun** erwähnt in einer aktuellen (Sept. 2024) umfangreichen Analyse der Immunisierungskampagne zusätzlich zu den oben angesprochen Kritikpunkten auch das Risiko für eine Verschlimmerung der Erkrankung im Sinne eines **Antibody-dependent-Enhancement (ADE)** und gibt in ihrem Review einen Überblick über die verschiedenen Studien zu Nirsevimab (hier auch auf Französisch). Sie hat auch einen Pharmakovigilanz-Report analysiert, der Daten aus der Anwendung in Frankreich sammelt und ihre Bedenken zu bestätigen scheint.

Schwere Nebenwirkungen nur in der Medikamenten-Gruppe

Zum Thema Sicherheit erwähnen die Autoren der Studie mehrere schwere SAEs (= severe adverse effects), z.B. Hospitalisierung wegen Infekten der unteren Atemwege (die oben erwähnten LRTIs) oder Fieberkrämpfe, die aber nur in der Medikamenten-Gruppe auftraten. Auch andere Nebenwirkungen, die eine medizinische Behandlung erforderten, sind nur in der Medikamenten-Gruppe aufgetreten und nicht in der Placebo-Gruppe.

“There were 5 treatment-emergent SAEs that were hospitalizations for LRTIs and febrile seizures in 3 infants (4.2%) who received MEDI8897. ... No treatment-emergent SAEs were reported in the placebo group. ... Five MEDI8897 subjects (10 mg group, n = 1; 25 mg group, n = 2; 50 mg group, n = 2) had events that met the objective clinical criteria for a medically attended LRTI through day 151. No placebo recipients met the objective clinical criteria for a medically attended LRTI through day 151.”

Natürlich heißt das nicht, dass alle mehr oder weniger schweren Nebenwirkungen unbedingt auf MEDI8897/Nirsevimab zurückzuführen sind, jedoch fällt in der untenstehenden Tabelle aus der Studie der Unterschied in den Nebenwirkungen zwischen Placebo-Gruppe und Medikamenten-Gruppe auf. Man sieht auch, dass die Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Medikamenten-Gruppe durchweg leichter waren, keine medizinische Behandlung erforderten und dass einige der Nebenwirkungen auch als „durch das Medikament ausgelöst“ bestätigt wurden.

Subjects With ≥1 Event, n (%)	MEDI8897				
	Placebo (n = 18)	10 mg (n = 8)	25 mg (n = 31)	50 mg (n = 32)	Total (N = 71)
Any TEAE	17 (94.4)	5 (62.5)	31 (100.0)	30 (93.8)	66 (93.0)
AE related to study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	3 (9.4)	5 (7.0)
AE grade ≥3 severity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (2.8)
SAE*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	3 (4.2)
SAE* and/or AE grade ≥3 severity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (6.3)	3 (4.2)
AESI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NOCD	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*SAE criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, persistent or significant disability/incapacity or important medical event.

NOCD indicates new-onset chronic disease.

Quelle: *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jan 25;37(9):886–892. doi: [10.1097/INF.0000000000001916](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001916)

Die Autorin des Artikels interviewt zum Thema einen italienischen Pharmazeuten, Dr. Franco Stocco, der sich sehr kritisch äussert: seiner Meinung nach hätten die Ergebnisse dieser Studie zu einem Stopp der klinischen Tests führen sollen.

Japanische Pharma-Zeitung MedCheck rät wegen Todesfällen von der Behandlung ab

Zum Glück gab es in dieser 1b/2a-Studie keine Toten, aber leider in den nachfolgenden Phase-3-Studien schon. Der italienische Artikel erwähnt auch die kritische Position des japanischen MedChecks, der aufgrund der in den Studien vermehrt aufgetretenen Todesfälle generell von einer Anwendung bei Säuglingen abrät:

„A combined analysis of three mayor RCTs by us revealed a significantly higher mortality rate, likely due to an increase in non-RSV related conditions, particularly thrombosis.“

Volume 10
September 2024
N° 30

Self-amplifying mRNA vaccine

Palivizumab: in RSV High-Risk Children

Nirsevimab: for RSV universal immunization

CONTENTS (September 2024, Vol. 10, No. 30)

Editorial	
What the Government Should Do Before Introducing the Replicon Vaccine (self-amplifying mRNA vaccine)	18

New Products related	
Palivizumab (Synagis®): in RSV high-risk Children Is it useful for preventing RSV infection?	19

New Products	
Nirsevimab (Beyfortus®): for RSV infection prevention RSV-related hospitalizations decrease, but deaths increase	23

New Products

Nirsevimab (Beyfortus®): for RSV infection prevention
RSV-related hospitalizations decrease, but deaths increase

Translated and revised from Med Check (in Japanese) Sept. 2024; 24(115):108-110
MedCheck Editorial team

Abstract

- Respiratory syncytial virus (RSV) causes respiratory tract infections, but severe cases are rare in infants. A monoclonal antibody against RSV, palivizumab, has been administered monthly to high-risk children.
- Nirsevimab (Beyfortus®), available since May 2024, maintains effective blood concentrations for several months after a single injection. It was approved for use in both high-risk children and full-term healthy infants.
- Approval for full-term healthy infants is based on a randomized controlled trial (RCT), which showed reduced RSV-related hospitalizations compared with the placebo group. However, while no deaths occurred in the placebo group, five deaths were reported in the nirsevimab group, indicating a higher mortality rate.
- In an RCT comparing nirsevimab with placebo in preterm infants, and in another RCT comparing it with palivizumab in high-risk infants having congenital heart disease (CHD), RSV related hospitalizations were reduced. However, the mortality rate tended to increase.
- A combined analysis of three major RCTs by us revealed a significantly higher mortality rate, likely due to an increase in non-RSV related conditions, particularly thrombosis.

Conclusion: Nirsevimab should not be used in any infants including for universal immunization

Keywords: congenital heart disease, monoclonal antibody, mortality, thrombosis, cyanosis, healthy user bias, confirmation bias, false negative, unknown bias, life table, palivizumab

Med Check's Evaluation:
Not recommended in any infants

Generic name: Nirsevimab
Brand Name: Beyfortus® Intramuscular injection 50 mg, 100 mg
Indications: Suppression of serious lower respiratory tract disease caused by RSV infection in newborns and infants
Dosage and Administration: During the first RSV infection season after birth, newborns and infants weighing less than 5 kg are usually given a single intramuscular injection of 50 mg, and those weighing 5 kg or more are usually given a single intramuscular injection of 100 mg. During the second RSV season after birth, a 200 mg single intramuscular injection is typically administered.
Marketing Authorization Holder: AstraZeneca K.K.

Introduction

Nirsevimab is a monoclonal antibody developed to prevent the worsening of respiratory tract infections caused by RSV. Nirsevimab inhibits viral infection by binding to a F-protein essential for RSV to enter human cells. Its antibody molecule has been slightly modified to remain in the serum longer than the conventional anti-RSV monoclonal antibody preparation, palivizumab (Synagis®), requiring only one injection per RSV season [1,2].

While palivizumab is recommended only for infants at risk of developing severe symptoms [3,4], nirsevimab has also been approved for healthy children not at risk of developing severe symptoms [1,2]. In Japan, the cost of the injection (900,000 yen) for healthy children is not covered by the health insurance [5], but in Spain and France, national universal immunization campaign with

MED CHECK - Sep. 2024 Vol. 10 No. 30 • Page 23

Prävention mit Vitamin D und Stillen

Es ist seit Jahren bekannt, dass die Mehrzahl der Schwangeren einen Vitamin-D-Mangel haben, der indirekt einen Vitamin-D-Mangel der Neugeborenen bedingt, da deren Blutspiegel im Nabelschnurblut ca. 30-40% unter dem der Mutter liegt. Allgemein ist Vitamin D in der Schwangerschaft für Mutter und Kind sehr wichtig.

Vitamin-D-Mangel wird als einer der Risikofaktoren gehandelt, auch wenn er in dieser Studie statistisch nicht signifikant war:

In **Switzerland**, Stucki et al. identified the **following risk factors for hospitalization** (Odds ratio in parentheses): multiple birth (1.30), birth month (vs. Apr.-Sep): Oct-Dec (1.97), Jan.-Mar. (1.38), birth weight (vs. ≥ 3000 g): 2000-2499 (1.28), <2000 g (1.43), gest. age: 32-36 weeks (1.50), 29-31 w. (2.07), <29 w. (2.13), malformation of great vessels (1.42), malformation of heart (1.81), respiratory malformation (2.08), biliary atresia (4.15), hemophilia (1.94), bronchopulmonary dysplasia (1.28), down syndrome (2.66), immuno-deficiency (1.60 n.s. (not statistically significant)), liver disease (1.14 n.s.), nervous system disease (2.33), renal failure (1.49 not statistically significant), lung and heart disorders (1.17), **vit.D deficiency (1.60 n.s.)**, cerebral palsy (1.60 n.s.), and cystic fibrosis (4.99) (Stucki 2023).

Zu Vitamin D und RSV gibt es mehrere Studien, auch der mögliche Wirkmechanismus ist bekannt. Zum Beispiel heißt es in einer prospektiven Kohortenstudie, dass Neugeborene mit einem Vitamin-Mangel gegenüber Babys mit einem normalen Blutspiegel ein 6fach höheres Risiko für eine RSV-Infektion haben :
“Neonates born with 25-OHD concentrations <50 nmol/L had a sixfold (95% confidence interval: 1.6-24.9; $P =$

.01) increased risk of RSV LRTI in the first year of life compared with those with 25-OHD concentrations ≥ 75 nmol/L.”

Der kürzlich pensionierte italienische Kinderarzt Dr. Fabrizio Alebardi berichtete vor ein paar Jahren auf einer Ärzte-Fortbildung, dass er die Neugeborenen und vor allem die Mütter nach der Geburt mit Vitaminen stärkt und so trotz der großen Anzahl von Neugeborenen in seiner Praxis in den letzten Jahren keine Bronchiolitis-Fälle hatte (ab min 3:05) <https://www.youtube.com/watch?v=MlOaSzJsBFc&t=185s>

Auch **Stillen hat eine gute Schutzwirkung von über 50%** in verschiedenen Studien gezeigt, bei Nicht-Stillen ist das Risiko mehr als 3-mal so hoch.

Dass bei neuen Medikamenten und noch fehlenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit ([schwarzes Dreieck](#)) eine besonders umfassende Information der betroffenen Eltern zur Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich ist, sollte eigentlich selbstverständlich sein und es ist für den Arzt auch haftungsrechtlich bedeutsam. Dieser Artikel möchte im Sinne des Vorsorgeprinzips auf mögliche Risiken hinweisen und Eltern kritische Artikel und Studien vorstellen, die sie dann mit dem Kinderarzt im Sinne einer „informierten Entscheidung“ besprechen können.

Eine gute Übersicht zu RSV und Bronchiolitis findet sich z.B. [hier](#), die **Swissmedic Fachinformation** kann man [hier](#) einsehen (nach Beyfortus[®] suchen – die Patienteninfo fehlt), das **Risk Management Plan (RMP) Summary** findet sich [hier](#) und einen Ausschnitt aus den europäischen [EMA-Zulassungsunterlagen](#) hier:

Bei Säuglingen/Kleinkindern, bei denen eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird, kann eine zusätzliche Dosis angewendet werden, sobald der Säugling/das Kleinkind nach der Operation stabil ist, um einen ausreichenden Nirsevimab-Serumspiegel sicherzustellen. Wenn dies innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Gabe von Beyfortus erfolgt, sollte die zusätzliche Dosis je nach Körpergewicht 50 mg oder 100 mg betragen. Wenn seit der ersten Dosis mehr als 90 Tage vergangen sind, kann als zusätzliche Dosis eine 50-mg-Einmaldosis unabhängig vom Körpergewicht gegeben werden, um die noch verbleibende RSV-Saison abzudecken.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei wiederholter Anwendung vor.

Die Dosierung bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht von 1,0 kg bis < 1,6 kg basiert auf Extrapolation, es liegen keine klinischen Daten vor. Es ist zu erwarten, dass die Exposition von Säuglingen von < 1 kg zu höheren Expositionen führt als bei Säuglingen mit einem höheren Gewicht. Der Nutzen und die Risiken der Anwendung von Nirsevimab bei Säuglingen < 1 kg sollten sorgfältig abgewogen werden.

Es liegen begrenzte Daten bei extrem Frühgeborenen (Gestationsalter [GA] < 29 Wochen) im Alter von weniger als 8 Wochen vor. Es liegen keine klinischen Daten bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem postmenstruellen Alter (Gestationsalter bei Geburt plus chronologisches Alter) von weniger als 32 Wochen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In Anbetracht der Tatsache, dass die RSV-Infektion bei den meisten Säuglingen und Kleinkindern in der Regel mild verläuft und Massnahmen wie Vitamin-D-Versorgung und Stillen das Risiko deutlich verringern können, sollten die Eltern rechtzeitig vor der Geburt die Gelegenheit bekommen, mithilfe von unabhängigen Daten (ohne Interessenskonflikte!) eine gründliche Risiko-Nutzen-Abwägung zu machen und mögliche Fragen zu klären, denn es gilt vor Allem: NICHT SCHADEN !!!

Text: Christina Del Prete, Pharmazeutin