

RSV-Vakzin in Phase-2a-Studie erfolgreich

Schmoele-Thoma B et al. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *New Engl J Med* 2022; 386: 2377–86

An einer Infektion mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) erkrankten in den USA jährlich 3–7% der Bevölkerung über 65 Jahre, etwa 14 000 sterben daran. Insbesondere für ältere Menschen – mit ihrem „gealterten“ Immunsystem – sowie Patienten mit chronischen Vorerkrankungen, u. a. einer Immundefizienz, besteht ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf. Eine Impfung wäre also dringend geboten, steht jedoch bisher nicht zur Verfügung. Schmoele-Thoma et al. stellen die Daten für ein RSV-Vakzin vor.

In der von Pfizer finanzierten Phase-2a-Studie prüften die Autoren die Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit eines bivalenten Präfusions-F-RSV-Impfstoffs (RSVpreF) an gesunden Erwachsenen zwischen 18 und 50 Jahren. Das Vakzin basiert auf dem RSV-Fusion-Glykoprotein (F-Glykoprotein), das in einem metastabilen Präfusionszustand in der Virushülle verankert ist. Es nimmt nach einer Konformationsänderung einen stabilen Postfusionszustand an, sobald sich das Virus in die Membran der infizierten Wirtszelle integriert. Das Präfusions-F-Antigen ist der entscheidende Angriffspunkt für effektive neutralisierende Antikörper des Wirts; daher enthält der neu entwickelte RSVpreF-Impfstoff die entsprechenden Glykoproteine, und zwar der RSV-Subgruppen A und B. Das neue Vakzin erwies sich in Phase-1- und Phase-2b-Studien mit Erwachsenen bereits als immunogen und sicher. Die hier beschriebene Phase-2a-Studie dient als Proof-of-concept-Studie vor der Durchführung einer Phase-3-Studie mit älteren Probanden.

Schmoele-Thoma et al. screenen gesunde 18- bis 50-jährige Erwachsene hinsichtlich ihres Titers RSV-A-neutralisierender Antikörper und wählten für die Studie diejenigen mit Titer-Werten aus,

die dem niedrigsten Quartil der allgemeinen Bevölkerung der vorherigen 12 Monate entsprachen. Je 35 Probanden erhielten das RSVpreF-Vakzin oder Placebo intramuskulär; etwa 28 Tage später wurden wie geplant jeweils 31 aus jeder Gruppe intranasal mit einem Challenge-RSV-Virus des Typs A Memphis 37b infiziert. Alle Probanden gaben ab 2 Tage vor der Inokulation bis 12 Tage danach bis zu 3-mal täglich in einem Score für 13 Symptome ihre Beschwerden an. Als ein primärer Endpunkt galt eine symptomatische RSV-Infektion, die per Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesener RSV-RNA jeglicher Menge an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen bestätigt worden war. In Bezug auf diesen Endpunkt ergab sich eine Wirksamkeit des Vakzins von 86,7%. Während nach Inokulation von den Geimpften 6% eine symptomatische Infektion erlitten, waren es in der Placebogruppe 48%. Wurden nur die symptomatischen Verläufe einer RSV-Infektion gezählt, die zweimalig mit einem Mindestwert in der quantitativen PCR nachgewiesen wurden, schützte das Vakzin zu 100%.

Zu den weiteren Endpunkten gehörte die per quantitativer PCR gemessene Viruslast in den Proben nach Nasenspülung, ausgedrückt als „Area under the curve“ (AUC). Hier betrug die mediane AUC der Viruslast 0,0 (Interquartilbereich 0,0–19,0) bei den geimpften und inokulierten Probanden gegenüber 96,7 (Interquartilbereich 0,0–675,3) in der Placebogruppe. Die RSV-A-neutralisierenden Antikörper stiegen vom Ausgangswert aus innerhalb von 28 Tagen bei den Geimpften deutlich stärker an als in der Kontrollgruppe (geometrisches Mittel für den Anstieg 20,5 versus 1,1). Ausgehend von einem Symptom-Score vor der Infektion von 0–2 Punkten entwickelten die Probanden der Kontrollgruppe nach der Inokulation mehr Symptome als die Geimpften. Kein Proband berichtete über eine schwere unerwünschte Wirkung; an der Injektionsstelle kam es bei den Geimpften häufiger zu lokalen Schmerzen.

FAZIT

Das RSVpreF-Vakzin schützte in dieser Phase-2a-Studie gesunde Erwachsene unter 50 Jahren wirksam vor einer symptomatischen RSV-Infektion. Es gab keine Hinweise auf problematische unerwünschte Nebenwirkungen. Die Daten sprechen für die weitere klinische Prüfung dieses Vakzins. Limitierend waren in dieser Studie die nicht natürliche Infektion, das eher junge Alter sowie geringe Anzahl der Probanden; diese Punkte werden derzeit in einer größeren Studie zur Wirksamkeit (RENOIR) adressiert.

Susanne Meinrenken, Bremen