

Preventie van RSV-infectie bij kinderen: rol van de gynaecoloog

Prof. dr. David Tuerlinckx

Diensthoofd kindergeneeskunde, CHU Dinant-Godinne, UCL Namen

RSV (respiratoir syncytieel virus) is de belangrijkste verwekker van ondersteluchtweginfecties bij kinderen jonger dan twee jaar. Elk seizoen resulteren dergelijke infecties in een verzadiging van de diensten voor kindergeneeskunde en een overbelasting van de eerstelijnszorg. De zeer jonge leeftijd is de belangrijkste risicofactor voor ziekenhuisopname. We beschikken nu over twee geneesmiddelen om zuigelingen te beschermen: passieve immunisatie met een langwerkende monoklonale antistof (Beyfortus[®]) en een vaccin dat tijdens de zwangerschap wordt toegediend (Abrysvo[®]). Die zullen de expressie van de ziekte grondig veranderen. Er bestaan specifieke strategieën voor beide geneesmiddelen apart, maar niet voor een combinatie van beide. Dit artikel geeft de informatie die huisartsen nodig hebben om de ouders informatie ter zake te geven.



RSV IN ENKELE CIJFERS

Wereldwijd loopt naar schatting circa 67% van de zuigelingen een RSV-infectie op tijdens het eerste levensjaar en 90-95% van de zuigelingen tijdens de eerste 2 levensjaren. De klinische expressie gaat van een gewone rinitis tot een ernstige ondersteluchtweginfectie met ademhalingsinsufficiëntie en in extreme gevallen de dood als gevolg. Een RSV-infectie verhoogt het risico op pneumokokkensuperinfectie (effect op de adhesie, verzwakking van de natuurlijke afweer als gevolg van de ontsteking...) (1). Volgens een recent literatuuroverzicht is 75% van de kinderen jonger dan 5 jaar die in Europa in een ziekenhuis worden opgenomen wegens een RSV-infectie jonger dan 1 jaar. De meeste gevallen doen zich voor bij zuigelingen van minder dan 2 maanden (2).

In die leeftijdsgroep wordt het gemiddelde aantal ziekenhuisopnames geraamd op 71,6/1.000 (van 47,4/1.000 in Nederland tot 98,3/1.000 in Frankrijk). Volgens een studie van het KCE bedroeg het aantal ziekenhuisopnames in België in het seizoen 2017-2018 68,3/1.000 kinderen jonger dan 1 jaar en bedroeg de bedbezetting als gevolg van RSV-infecties tijdens het RSV-seizoen 20-40% (3).

Het Belgische Sciensano raamt het aantal RSV-infecties op circa 14.500 en het aantal ziekenhuisopnames op 3.600 per jaar bij kinderen jonger dan 5 jaar (4).

De belangrijkste risicofactoren zijn vroeggeboorte, een aangeboren hartziekte en longlijden. Bijna 75% van de zuigelingen die in een ziekenhuis worden opgenomen, vertoont echter geen risicofactor. Bijna 5% van de zuigelingen die in een ziekenhuis worden opgenomen, komt op de intensive care terecht.

Het RSV-seizoen loopt van begin oktober tot einde maart.

BESTAANDE EN KOMENDE PREVENTIEVE MIDDELEN

Passieve immunisatie van de zuigeling wordt verkregen door toediening van monoklonale antistoffen of door vaccinatie van de toekomstige moeder tijdens de zwangerschap.

> MONOKLONALE ANTISTOFFEN

Palivizumab (Synagis®) is de eerste monoklonale antistof ter preventie van RSV die in de handel is gebracht sinds 1999. Het is een gehumaniseerde IgG1-antistof gericht tegen een epitoom van de antigene plaats A van het hybride eiwit (F of fusie) van het RSV. Synagis® wordt enkel terugbetaald bij zuigelingen die een hoog risico lopen. Het wordt eenmaal per maand toegediend gedurende 5 maanden tijdens het hele eerste RSV-seizoen (zie advies 9760 van de Hoge Gezondheidsraad, HGR) (4).

Het Belgische Sciensano raamt het aantal RSV-infecties op circa 14.500 en het aantal ziekenhuisopnames op 3.600 per jaar bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Nu is er ook een langwerkende monoklonale antistof te verkrijgen, meer bepaald nirsevimab (Beyfortus®), waarmee een grootschaligere preventie mogelijk is. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft het geneesmiddel geregistreerd voor passieve immunisatie van zuigelingen tijdens het eerste RSV-seizoen. Eén enkele intramusculaire injectie beschermt tot 5 maanden lang. Het geneesmiddel is goedgekeurd op grond van de gegevens van twee gerandomiseerde studies: een studie bij premature zuigelingen (29-35 weken) en een bij à terme of bijna à terme geboren zuigelingen (≥ 35 weken). Het KCE heeft een meta-analyse van die twee studies uitgevoerd. Volgens die meta-analyse bedraagt de bescherming tegen bewezen RSV-infecties van de onderste luchtwegen met medische behandeling tot 150 dagen 75% (95% BI: 66-82%) en tegen ziekenhuisopname wegens RSV-infectie 79% (95% BI: 63-88%) (5). Die resultaten zijn onlangs bevestigd door een open studie (Frankrijk, Duitsland, Verenigd Koninkrijk): bescherming tegen ziekenhuisopname wegens een RSV-infectie van de onderste luchtwegen 83,2% (95% BI: 67,8-92%) (6).

> VACCINATIE VAN DE MOEDER

Na vaccinatie van de moeder worden de IgG-antistoffen van de moeder via de placenta naar de foetus gevoerd. Dat resulteert in een passieve bescherming van de zuigeling tijdens de eerste levensmaanden. Door vaccinatie van de moeder kan men neonatale tetanus voorkomen (jaren zestig). Vaccinatie van de moeder tegen griep en kinkhoest speelt momenteel een belangrijke rol bij de preventie van de infecties in de postnatale periode. Abrysvo® is een geïnactiveerd bivalent vaccin bestaande uit het F-eiwit van het RSV. Het EMA heeft het vaccin goedgekeurd op grond van de resultaten van een gerandomiseerde studie. Het vaccin wordt eenmalig toegediend aan vrouwen die 24 tot 36 weken zwanger zijn, om de baby te beschermen tot de leeftijd van 6 maanden (7). De HGR raadt een smaller venster aan: 28 tot 36 weken zwangerschap (4). Volgens de MATISSE-studie bedraagt de werkzaamheid van het vaccin bij de preventie van ernstige RSV-infecties van de onderste luchtwegen met medische behandeling 81,8% (95% BI: 40,6-87,1%) tijdens de eerste 90 levensdagen en 69,4% (97,6% BI: 44,3-84,1%) tijdens de eerste 180 levensdagen. Het aantal ziekenhuisopnames wegens RSV-infectie was 67,7% lager (99% BI: 15,-89,5%) na 90 dagen en 56,8% lager (99% BI: 10,1-80,7%) na 180 dagen. Er zijn geen veiligheidsproblemen waargenomen. Om een voldoende transport van antilichamen te verzekeren, moet de bevalling minstens 2 weken na toediening van het vaccin plaatsvinden. Het vaccin mag samen met het vaccin tegen seizoensgriep worden toegediend, maar het verdient aanbeveling om minstens 2 weken te wachten voor toediening van het vaccin tegen kinkhoest (Tdap). Bij niet-zwangere vrouwen is immers een geringere respons op kinkhoestantigenen gerapporteerd. Het vaccin is in België te verkrijgen sinds januari 2024.

WELKE STRATEGIE?

Monoklonale antistoffen kunnen net voor het begin van het seizoen worden toegediend, ook vóór ontslag uit de kraamkliniek als de moeder net voor of tijdens het RSV-seizoen bevalt. Als het RSV-seizoen later begint, zoals we hebben meegemaakt tijdens de covid-pandemie, kan men zich makkelijk

Tabel 1:

Kinderen die een hoger risico op een ernstige RSV-infectie lopen.

- Chronische longziekte van prematuren die een medische behandeling hebben moeten krijgen (chronische toediening van corticosteroïden, behandeling met diuretica en extra zuurstof) tijdens de laatste 6 maanden voor het begin van het tweede RSV-seizoen.
- Hemodynamisch significante aangeboren hartziekte.
- Toestand van immunodpressie.
- Downsyndroom.
- Mucoviscidose.
- Neuromusculaire aandoening.
- Aangeboren afwijkingen van de luchtwegen.

eraan aanpassen. De dosis die een zuigeling moet krijgen, is precies bekend. De antistoffen kunnen samen met de gebruikelijke vaccins worden toegediend, maar op een andere plaats. Ze werken echter maar in op één target en kunnen theoretisch mutaties opwekken. Bij gebruik ervan moet men het optreden van mutaties dus goed volgen (8).

Vaccinatie tijdens de zwangerschap wekt een polyklonale reactie op met dus weinig of geen risico op mutatie. Gezien echter de duur van de bescherming moet men rekening houden met de timing van de vaccinatie tijdens de zwangerschap. De hoeveelheid antistoffen die naar de foetus wordt doorgegeven, verschilt volgens de toestand van de placenta en

de zwangerschapsleeftijd. Zwangeren bij wie de respons (immunodeficiëntie) of de transplacentaire transfer minder goed dreigt te zijn (ziekte van de placenta, hiv-infectie), kan men veiligheidshalve beter niet vaccineren. Men moet na vaccinatie minstens 15 dagen wachten voor een voldoende passage van antistoffen naar de baby.

Gezien de lage vaccinatiegraad van zwangeren tegen griep en kinkhoest in de *Fédération Wallonie-Bruxelles* moet men rekening houden met de aanvaardbaarheid en praktische aspecten (wie vaccineert, wanneer?). Sommige richtlijnen gaan in op de vraag wat de beste timing voor vaccinatie is: gerichte vaccinatie naargelang de verwachte bevalingsdatum of vaccinatie om het even wanneer in het jaar teneinde de vaccinatiegraad te verhogen.

Bij het uitstippelen van de strategie (monoklonale antistof of vaccin) moet men reke-

Tabel 2:

Kenmerken van de 2 strategieën die de HGR voorstaat.

	Beyfortus®	Abrysvo®
Voor wie?	• Baby's van niet-gevaccineerde moeders en ≤ 6 maanden oud in het begin van het seizoen • Te vroeg geboren baby's < 30 weken • Baby's van gevaccineerde moeders MAAR - geboren binnen 2 weken na toediening van het vaccin - die cardiopulmonale chirurgie of een wisseltransfusie hebben ondergaan met daardoor verlies van maternale antistoffen • Kinderen die een hoger risico lopen (tabel 1): - 1e seizoen: ≤ 11 maanden, geboren uit een niet-gevaccineerde moeder of een moeder die is gevaccineerd tussen januari en maart - 2e seizoen: ongeacht of de moeder al dan niet gevaccineerd is	Zwangere vrouwen die moeten bevallen tussen september en maart
Contra-indicaties	Geen	Idealiter niet vaccineren indien immunodeficiënte moeder, kans op onvoldoende transfer van antilichamen of contra-indicatie voor het vaccin
Wanneer?	• In de kraamkliniek indien bevalling tijdens het seizoen • Inhaalbeweging bij zuigelingen jonger dan 6 maanden bij het begin van het seizoen • Net voor het tweede seizoen bij kinderen die een hoog risico lopen • Bij prematuren: 48 uur voor ontslag uit neonatologie indien tijdens het seizoen	Tussen 28 en 36 weken zwangerschap
Dosering	• 50mg i.m. indien gewicht < 5kg • 100mg i.m. indien gewicht ≥ 5kg • 2x100mg op 2 plaatsen bij kinderen die risico lopen, voor het 2e seizoen	Eén dosis van 0,5ml i.m.
Gelijktijdige toediening	Mogelijk met de vaccins van het gebruikelijke schema	Mogelijk met het griepvaccin; tussenpoos van minstens 2 weken met het Tdap-vaccin

ning houden met die factoren en met het feit dat tot nog toe geen enkele studie een combinatie van beide heeft onderzocht. In haar advies trekt de HGR geen partij voor een van beide strategieën (4). Er is geen enkele nationale richtlijn die een bepaalde strategie aanbeveelt boven de andere.

Het advies zal het volgende seizoen worden herzien volgens de gegevens over de werkzaamheid in het reële leven, de resultaten van kosteneffectiviteitsstudies en een eventuele terugbetaling.

De belangrijkste aanbevelingen van de HGR (4):

- Seizoen 2023-2024: het vaccin Abrysvo[®] wordt aanbevolen bij alle vrouwen die 28 tot 36 weken zwanger zijn en die zullen bevallen voor einde maart 2024 (vaccinatie idealiter tot einde februari). Synagis[®] is natuurlijk nog altijd geïndiceerd bij zuigelingen die beantwoorden aan de terugbetalingsvoorwaarden.
- Seizoen 2024-2025: de huidige richtlijnen zijn gebaseerd op het feit dat de twee geneesmiddelen te verkrijgen zijn, dat ze nog niet worden terugbetaald en dat er geen kosten-effectiviteitsstudies zijn uitgevoerd in België. De HGR raadt preventie van RSV aan bij alle zuigelingen jonger dan 1 jaar bij het begin van het eerste seizoen (begin oktober tot einde maart). Bij kinderen tot 2 jaar die een hoger risico op een ernstige RSV-infectie lopen (Tabel 1) raadt de HGR ook een preventie aan tijdens het tweede RSV-seizoen.

Tabel 2 vat de belangrijkste kenmerken van de twee strategieën samen.

VRAGEN VOOR DE TOEKOMST

Er is nog geen enkele studie uitgevoerd met een combinatie van vaccinatie tijdens de zwangerschap en toediening van monoklonale antilichamen bij de geboorte. Andere vragen zijn: “Is een herinneringsinjectie bij elke zwangerschap zinvol?” en “Wat met extra en langdurige bescherming van de baby via IgA-antistoffen en borstvoeding in geval van vaccinatie tijdens de zwangerschap?” De antwoorden op die vragen kunnen invloed hebben op de te volgen strategie. Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit, de impact van de ziekte op de gemeenschap en de duur van de bescherming na de leeftijd van 5, 6 maanden. De eerste resultaten behaald in Luxemburg en Galicië, die Beyfortus[®] hebben geïmplementeerd voor het seizoen 2023-2024, zien er goed uit: duidelijke daling van het aantal ziekenhuisopnames van zuigelingen jonger dan 6 maanden wegens een RSV-infectie (9, 10).

CONCLUSIES

Het RSV vormt een zware belasting voor de maatschappij en de medische wereld in en buiten het ziekenhuis. RSV-infectie is

momenteel de belangrijkste infectieziekte bij kinderen jonger dan 2 jaar die kan worden voorkomen door vaccinatie of passieve immunisatie. We beschikken nu over twee preventieve geneesmiddelen: een vaccin dat tijdens de zwangerschap wordt toegediend en langwerkende monoklonale antistoffen die aan de zuigeling worden toegediend. Die zouden de medische last als gevolg van dat virus sterk moeten verlagen. In afwachting van antwoorden op vragen over onder meer terugbetaling, duur van de bescherming, kosteneffectiviteit ... kunnen we niet zeggen wat de beste strategie is. Elke strategie heeft haar voor- en nadelen.

TAKE-HOME MESSAGES

RSV-infectie is momenteel de belangrijkste infectieziekte bij kinderen jonger dan 2 jaar die kan worden voorkomen door vaccinatie of passieve immunisatie. Het zijn vooral kinderen jonger dan 1 jaar zonder risicofactor die in het ziekenhuis worden opgenomen wegens een RSV-infectie. Er bestaan 2 preventieve strategieën die een voldoende bescherming bieden gedurende het hele RSV-seizoen, namelijk een vaccin dat tijdens de zwangerschap wordt toegediend (Abrysvo[®]), en monoklonale antistoffen in 1 injectie (Beyfortus[®]).

Referenties

1. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine* 2023;90:104493.
2. Del Riccio M, Spreuwerberg P, Osei-Yeboah R, et al. Defining the Burden of Disease of RSV in Europe: estimates of RSV-associated hospitalisations in children under 5 years of age. A systematic review and modelling study. *J Infect Dis* 2023;228(11):1528-38.
3. Bouckaert N, Lefèvre M, Van den Heede K, Van de Voorde C. RSV Burden and Its Impact on Pediatric Inpatient Bed Occupancy in Belgium: An Analysis of National Hospital Claims Data. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42:857-61.
4. Superior Health Council. Preventive strategies against RSV disease in children. SHC 9760 December 2023. Available from: 20231220_css-9760_avis_vrs_enfants_vweb.pdf.
5. Desimpel F. Evaluation of Nirsevimab against RSV infection in infants. KCE, December 2023.
6. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023;389:2425-35.
7. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1451-64.
8. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol* 2022;13:880368.
9. Ernst C, Bejk D, Gaasch L, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill* 2024;29(4). 25/Jan/2024.
10. NIRSE-GAL study: evolution of Immunization Coverage with Nirsevimab (nirsegal.es).