

# Immunisatie tegen RSV in het eerste levensjaar

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2024/03, Den Haag, 14 februari 2024

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>		
<b>01 Inleiding</b>	<b>6</b>	<b>04 Passieve immunisatie van kinderen in hun eerste levensjaar</b>	<b>23</b>
1.1 Aanleiding en adviesvraag	7	4.1 Huidig aanbod met palivizumab	24
1.2 Werkwijze	8	4.2 Nieuwe antistof nirsevimab	24
1.3 Leeswijzer	9	4.3 Werkzaamheid	25
<b>02 Ziekte last bij kinderen in het eerste levensjaar</b>	<b>10</b>	4.4 Veiligheid	27
2.1 Het virus	11	4.5 Aanvaardbaarheid	27
2.2 Infecties en ziektebeeld	11	<b>05 Aanvullende overwegingen</b>	<b>28</b>
2.3 Medische risicogroepen	12	5.1 Vaccinatie/immunisatie-aanbod in het buitenland	29
2.4 Epidemiologie	12	5.2 Kosteneffectiviteit passieve immunisatie en maternale vaccinatie	30
2.5 Viruscirculatie	14	<b>06 Advies</b>	<b>34</b>
2.6 Caribisch Nederland	16	6.1 Advies: seizoensimmunisatie met nirsevimab	35
<b>03 Maternale vaccinatie</b>	<b>17</b>	6.2 Uitvoering, deelname en draagvlak	37
3.1 Ziekte last door RSV bij zwangere vrouwen	18	6.3 Onderzoek en monitoring	38
3.2 Het vaccin	18	6.4 Vervolgadvisering	38
3.3 Werkzaamheid	18	<b>Literatuur</b>	<b>40</b>
3.4 Veiligheid	20		
3.5 Aanvaardbaarheid	22		



# samenvatting

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is het meest voorkomende verkoudheidsvirus bij kinderen. De meeste kinderen worden er alleen verkouden van, maar bij baby's kan RSV tot ernstige ziekte leiden door bronchiolitis of longontsteking. Sommige groepen kinderen, bijvoorbeeld te vroeg geboren kinderen, kinderen met downsyndroom of kinderen met een aangeboren hartafwijking hebben verhoogd risico op een ernstiger ziektebeloop. RSV-infectie kan leiden tot ziekenhuisopnames, 1 tot 2% van alle kinderen wordt in hun eerste levensjaar opgenomen. Het grootste deel van de opgenomen kinderen was voorafgaand aan de RSV-infectie gezond.

Voorafgaand aan de COVID-19-pandemie circuleerde RSV in Nederland vooral in de winter. Tijdens de COVID-19-pandemie in de winter van 2020/2021 kwamen RSV-infecties weinig voor, door de maatregelen om transmissie van het SARS-CoV-2 tegen te gaan. De RSV-epidemie kwam echter terug in de zomer van 2021: er was een piek eind juli en het aantal ziektegevallen bleef een jaar lang verhoogd. In de winter van 2022/2023 nam het aantal infecties vanaf november weer toe en het is de verwachting dat het RSV-seizoen in de toekomst weer in de herfst en winter zal vallen.

Op dit moment wordt voor een aantal medische risicogroepen de antistof palivizumab vergoed. Palivizumab geeft na toediening telkens 4 weken bescherming. Voor bescherming tijdens het hele RSV-seizoen, dat zo'n 5 maanden duurt, zijn vijf prikken nodig. Recent is een nieuwe antistof nirsevimab beschikbaar gekomen, die minstens 5 maanden bescherming biedt. In tegenstelling tot palivizumab is nirsevimab geregistreerd voor alle pasgeborenen en zuigelingen, niet alleen voor medische risicogroepen. Met nirsevimab is een prik per RSV-seizoen voldoende.

Naast immunisatie door toediening van antistoffen kunnen kinderen ook worden beschermd door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap. De moeder maakt antistoffen aan en geeft die door aan de foetus. Voor maternale vaccinatie is onlangs een vaccin geregistreerd (Abrysvo®). Dat vaccin biedt kinderen tot ongeveer 6 maanden na de geboorte bescherming tegen een ernstige RSV-infectie.

Naar aanleiding van het beschikbaar komen van de nieuwe antistof voor kinderen en van een vaccin voor maternale vaccinatie heeft de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren over de wenselijkheid van de inzet van deze middelen voor alle kinderen, via het Rijksvaccinatie-



programma (RVP). De vaste Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad heeft zich gebogen over deze vraag. De commissie heeft immunisatie met de antistof nirsevimab en maternale vaccinatie afzonderlijk beoordeeld aan de hand het vaste beoordelingskader voor vaccinaties.

Maternale vaccinatie is voldoende werkzaam in het tegengaan van een (ernstige) RSV-infectie en ziekenhuisopname bij kinderen tot 6 maanden oud. Het is dan wel van belang dat de moeder minstens 2 weken voor de bevalling wordt gevaccineerd, zodat immuniteit van moeder naar kind kan worden overgedragen. Bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van korte duur. Er wordt nog nader onderzoek gedaan naar een potentieel licht verhoogd risico op vroeggeboorte. Desalniettemin weegt volgens de commissie het voordeel van gezondheidswinst voor de kinderen op tegen de nadelen van de bijwerkingen. Dat geldt voor vrouwen die bevallen kort voor of tijdens het RSV-seizoen. Voor vrouwen die na het RSV-seizoen bevallen zal maternale vaccinatie minder zinvol zijn. Tegen de tijd dat het volgende RSV-seizoen weer begint, is de effectiviteit van de maternale vaccinatie voor het kind afgenomen.

De antistof nirsevimab heeft een hoge werkzaamheid tegen (zeer) ernstige RSV-infecties en ziekenhuisopnames. Immunisatie met nirsevimab is veilig, het geeft weinig bijwerkingen. Kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen geboren worden hebben het meeste baat bij

nirsevimab als dat kort na geboorte toegediend wordt (binnen uiterlijk 2 weken). De voordelen van de gezondheidswinst die met nirsevimab te behalen valt, wegen volgens de commissie op tegen het nadeel van de kleine kans op bijwerkingen.

Volgens de commissie geldt voor beide middelen (immunisatie met nirsevimab en maternale vaccinatie) dat de voordelen opwegen tegen de nadelen. De commissie heeft een voorkeur voor de inzet van immunisatie met antistoffen. Daar zijn drie redenen voor:

- Bij immunisatie met nirsevimab kan door de seizoensgebonden timing van het aanbod een groot deel van de kinderen tegen RSV worden beschermd. Bij maternale vaccinatie kunnen er minder kinderen beschermd worden, omdat een deel buiten het seizoen wordt geboren en de werkzaamheid is afgenomen tegen de tijd dat ze hun eerste RSV-seizoen ingaan. Deze kinderen zouden dan wel antistoffen toegediend kunnen krijgen, maar dat betekent dat er twee programma's opgezet moeten worden. De commissie geeft de voorkeur aan de inzet van een middel. Met nirsevimab valt dan meer gezondheidswinst te behalen.
- Een ander voordeel van immunisatie met nirsevimab is dat ook kinderen die te vroeg worden geboren beschermd kunnen worden. Bij maternale vaccinatie bestaat de kans dat te vroeg geboren kinderen na geboorte onvoldoende beschermd zijn tegen RSV. Als er minder dan 2 weken tussen vaccinatie en bevalling zitten, hebben onvoldoende



maternale antistoffen de foetus bereikt. Deze kinderen kunnen alsnog nirsevimab toegediend krijgen, maar de maternale vaccinatie is dan voor niets geweest.

- Beide middelen bieden pasgeborenen en zuigelingen goede bescherming tegen RSV, maar over de veiligheid van nirsevimab is meer zekerheid dan over de veiligheid van maternale vaccinatie.



Alles overziend adviseert de commissie om de bescherming tegen RSV op zo kort mogelijke termijn op te nemen in het RVP en daarvoor immunisatie met nirsevimab in te zetten voor alle kinderen. Om het risico op ernstige ziekte en ziekenhuisopnames van zuigelingen zo veel mogelijk te verkleinen, zouden kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen worden geboren zo kort mogelijk na geboorte (binnen uiterlijk 2 weken) nirsevimab aangeboden moeten krijgen. Voor kinderen die na het RSV-seizoen worden geboren adviseert de commissie om voor de start van hun eerste RSV-seizoen nirsevimab aan te bieden.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding en adviesvraag

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is het meest voorkomende verkoudheidsvirus bij kinderen. Het virus veroorzaakt vooral bij zuigelingen ernstige ziekte. Zij kunnen benauwd worden door een ontsteking van de kleine luchtwegen (bronchiolitis) of door een longontsteking. Te vroeg geboren kinderen of kinderen met een aangeboren hartafwijking of het downsyndroom hebben een verhoogd risico op een ernstiger ziektebeloop, maar ook kinderen zonder bekende risicofactoren lopen kans in het ziekenhuis of op de pediatrische intensive care unit (PICU) te moeten worden opgenomen vanwege een RSV-infectie. Het grootste deel van de opgenomen kinderen was voorafgaand aan de RSV-infectie gezond.

Op dit moment wordt voor kinderen uit een aantal medische risicogroepen palivizumab vergoed, een monoklonale antistof.<sup>1</sup> Dat middel is alleen geregistreerd voor gebruik bij risicogroepen. Recent is een nieuwe monoklonale antistof met verlengde werking beschikbaar gekomen: nirsevimab. Het toedienen van antistoffen wordt passieve immunisatie genoemd, zie kader. Naast passieve immunisatie kunnen kinderen ook worden beschermd door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap. Er is recent een maternaal vaccin tegen RSV geregistreerd genaamd Abrysvo<sup>®</sup> (generieke naam: *respiratoir syncytieel virusvaccin (bivalent, recombinant)*). Omwille van de leesbaarheid wordt in dit advies de merknaam Abrysvo<sup>®</sup> gebruikt in plaats van de generieke naam. Zowel de immunisatie van kinderen met nirsevimab als de maternale

vaccinatie met Abrysvo<sup>®</sup> bieden met eenmalige toediening langere bescherming dan eenmalig palivizumab en beide middelen kunnen ingezet worden voor alle kinderen – dus niet alleen voor medische risicogroepen. De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad gevraagd of het wenselijk is deze middelen in te zetten voor alle kinderen, via het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), en of er een voorkeur is voor een van beide.

Dit advies is opgesteld door de vaste Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad en op 14 februari 2024 door de voorzitter van de Gezondheidsraad aangeboden aan de staatssecretaris van VWS. De samenstelling van de commissie is te vinden achter in dit advies. De adviesaanvraag van de staatssecretaris staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).





### Passieve immunisatie en (actieve) vaccinatie

Pasgeboren baby's kunnen op verschillende manieren beschermd worden tegen infectieziektes. Bij passieve immunisatie worden er antistoffen toegediend om het virus te neutraliseren. De baby maakt hierbij niet zelf antistoffen aan. De antistoffen die worden toegediend zijn geconstrueerd (zogenoeten monoklonale antistoffen) of worden bijvoorbeeld gewonnen uit bloedplasma van mensen die een infectie hebben doorgemaakt.

Bij vaccinatie (actieve immunisatie) wordt het lichaam wel aangezet om zelf antistoffen aan te maken door bijvoorbeeld een levend verzwakt virus of een onderdeel van het virus toe te dienen (het vaccin). Wanneer zwangere vrouwen gevaccineerd worden, geven zij de antistoffen die ze na de vaccinatie hebben aangemaakt door aan de foetus. Deze overdracht heeft minstens 2 weken tijd nodig na vaccinatie. Op die manier is de baby direct vanaf de geboorte beschermd.

Ook ouderen kunnen ernstig ziek worden van RSV. De Gezondheidsraad zal hier op een later moment over adviseren.

## 1.2 Werkwijze

De commissie heeft gebruikgemaakt van het vaste beoordelingskader dat de Gezondheidsraad hanteert bij de advisering over vaccinaties.

Dat kader, dat de raad onlangs heeft aangepast, is ook van toepassing op passieve immunisatie door toediening van antistoffen.<sup>2</sup> Volgens het kader moet er sprake zijn van een aanmerkelijke ziektelast en moet de

vaccinatie (of passieve immunisatie) effectief, veilig en aanvaardbaar zijn, zie *Beoordelingskader voor vaccinaties* op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Bij de beantwoording van de adviesvraag heeft de commissie zich gebaseerd op een overzichtsrapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en op de hierin beschreven wetenschappelijke publicaties die collegiale toetsing hebben ondergaan (*peer reviewed*).<sup>3</sup> De commissie heeft waar mogelijk gebruikgemaakt van systematische literatuurstudies en meta-analyses. Daarnaast heeft zij informatie verkregen over passieve immunisatie en vaccinatie tegen RSV op een RSV-symposium dat in oktober 2023 was georganiseerd door het RIVM.

De commissie heeft de situatie voor Europees Nederland beoordeeld. In Caribisch Nederland circuleert RSV ook en worden ook kinderen opgenomen in het ziekenhuis. Dit advies is dus van toepassing op zowel Europees als Caribisch Nederland. Op St. Eustatius en Saba neemt het aantal RSV infecties toe vanaf eind zomer of begin najaar, op Bonaire meestal in het najaar. De uitvoering in Caribisch Nederland moet daar op afgestemd worden.

Omwille van de leesbaarheid gebruikt de commissie in dit advies de term antistoffen waar zij monoklonale antistoffen bedoelt en de term maternale





antistoffen waar zij antistoffen bedoelt die de zwangere vrouw aan het ongeboren kind overdraagt.

### **1.3 Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 gaat over de ziektelast bij zuigelingen veroorzaakt door RSV. Daarna worden de overige beoordelingscriteria besproken, eerst voor maternale vaccinatie (hoofdstuk 3) en vervolgens voor passieve immunisatie van kinderen met nirsevimab (hoofdstuk 4). In hoofdstuk 5 komen aanvullende overwegingen aan bod en in hoofdstuk 6 formuleert de commissie haar advies.



# 02

## ziektelast bij kinderen in het eerste levensjaar



RSV-infecties komen veel voor. De ziektelast bij kinderen tot 1 jaar door RSV is aanzienlijk, vooral bij kinderen tot 3 maanden oud. Tussen de 1 en 2% van alle kinderen wordt in hun eerste levensjaar opgenomen in het ziekenhuis vanwege een RSV-infectie. Kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen worden geboren hebben het grootste risico om als gevolg van RSV opgenomen te worden in het ziekenhuis. Het reguliere seizoenspatroon van RSV kent een piek in de winter. Tijdens de COVID-19-pandemie veranderde het patroon, maar het is de verwachting dat het RSV-seizoen in de toekomst weer in de herfst en winter zal vallen. Volgens de commissie geeft deze ziektelast voldoende aanleiding om immunisatie te overwegen, waarbij het doel van maternale vaccinatie of passieve immunisatie zou zijn om ernstige ziekte en ziekenhuisopnames van kinderen in hun eerste levensjaar tegen te gaan.

## 2.1 Het virus

RSV bestaat uit twee subtypen, RSV-A en RSV-B. Beide typen kunnen gelijktijdig onder de bevolking voorkomen en veroorzaken hetzelfde ziektebeeld.<sup>4</sup> Het virus wordt vooral overgebracht via druppels die vrijkomen door niezen of hoesten.<sup>5</sup> Het virus is zeer gemakkelijk overdraagbaar en verspreidt zich snel. Kinderen zijn gemiddeld 4,5 dag besmettelijk, kinderen jonger dan 2 jaar blijven langer besmettelijk (tot 3 à 4 weken) dan kinderen ouder dan 2 jaar.<sup>6</sup>

## 2.2 Infecties en ziektebeeld

De meeste kinderen worden voor het eerst met RSV besmet voordat ze 2 of 3 jaar oud zijn.<sup>7</sup> Uit een Nederlandse studie blijkt dat 44% van de kinderen op 1-jarige leeftijd een RSV-infectie heeft gehad en 85% op 2-jarige leeftijd.<sup>8</sup> Een doorgemaakte infectie biedt onvoldoende bescherming tegen nieuwe infecties, een her-infectie kan binnen 2 tot 3 jaar optreden.<sup>9,10</sup> Mensen worden dus herhaaldelijk besmet in hun leven en maken zelf antistoffen aan. Zwangere vrouwen geven deze maternale antistoffen door aan hun ongeboren kind, waardoor pasgeborenen kort na de geboorte enige bescherming hebben tegen RSV-infecties. Daarnaast geeft borstvoeding ook enige bescherming.<sup>11</sup> Deze bescherming van maternale antistoffen en borstvoeding is niet altijd voldoende en van korte duur. In de tijd na de geboorte nemen deze antistoffen af: 42 dagen (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 38-47) na de geboorte is nog de helft van maternale RSV-antistoffen over.<sup>7</sup>

### 2.2.1 Bronchiolitis en longontsteking

Als een RSV-infectie beperkt blijft tot de bovenste luchtwegen, verloopt de ziekte vaak mild zoals bij een verkoudheid. Bij pasgeborenen en zuigelingen kan het virus in de lagere luchtwegen terechtkomen en bronchiolitis of longontsteking veroorzaken. Hun luchtwegen zijn nog wat kleiner en nog niet volledig volgroeid.<sup>5,12,13</sup> De meeste ernstige RSV-infecties met betrokkenheid van de lagere luchtwegen komen voor bij kinderen van 1 tot 3 maanden oud, met een piek bij kinderen van



1 maand oud.<sup>14,15</sup> Ook bij kinderen bij wie het immuunsysteem niet goed werkt kan het virus in de lagere luchtwegen terechtkomen en bronchiolitis of longontsteking veroorzaken.

Kinderen met een ernstige RSV-infectie van de lagere luchtwegen moeten worden opgenomen in het ziekenhuis, waarvan een deel op de intensive care voor ademhalingsondersteuning.<sup>6,16</sup> Van de kinderen jonger dan 1 jaar die worden opgenomen in het ziekenhuis voor een RSV-infectie heeft 85% bronchiolitis, bij kinderen van 1 tot 5 jaar is dit 31%.<sup>17</sup>

Een RSV-infectie vergroot ook het risico op een secundaire bacteriële infectie, zoals een pneumokokkeninfectie.<sup>18,19</sup>

RSV-infecties worden ondersteunend behandeld, er is geen gerichte behandeling.<sup>13</sup> Infectie met RSV leidt tot de aanmaak van RSV-specifieke antistoffen, maar dit biedt onvoldoende bescherming tegen nieuwe infecties.<sup>6</sup> Herinfecties met RSV komen dus veelvuldig voor, maar deze hebben meestal een mild of asymptomatisch beloop.<sup>9,10,20</sup>

## 2.3 Medische risicogroepen

Een aantal medische risicogroepen heeft een verhoogd risico op een ernstige RSV-infectie en langere ziekenhuisopname. Het gaat dan bijvoorbeeld om kinderen die te vroeg zijn geboren, kinderen met een laag geboortegewicht, kinderen met downsyndroom, kinderen met chronische longziekte, en immuungecompromitteerde kinderen.<sup>21-23,24-26</sup>

De meerderheid van het aantal opgenomen kinderen is echter gezond voorafgaand aan de RSV-infectie. Uit verschillende studies blijkt dat ongeveer 70 tot 80% van de opgenomen kinderen geen medische risicofactor had.<sup>27-29</sup>

## 2.4 Epidemiologie

### 2.4.1 Ziekte en huisartsbezoeken

Twee studies hebben in Nederland kinderen in hun eerste levensjaar gevolgd.<sup>14,30</sup> Uit de studie die kinderen (n=187) volgde van september 2017 tot november 2019 bleek dat 42% van alle kinderen onder de 1 jaar een RSV-infectie kreeg (95%-BI: 36-48) en 22% van alle kinderen voor een RSV-infectie naar de huisarts ging (95%-BI: 17-27).<sup>14</sup> De andere studie gebruikte een smallere definitie van respiratoire klachten en volgde kinderen (n=298) van januari 2006 tot december 2008.<sup>30</sup> Hier bleek dat 14% van de kinderen in de studie een RSV-infectie kreeg en 9% de huisarts hiervoor bezocht (een betrouwbaarheidsinterval werd niet vermeld).<sup>14,30</sup> De resultaten uit deze studie zijn waarschijnlijk een onderschatting, omdat de meeste RSV infecties mild verlopen en er hier alleen getest werd bij milde tot ernstige hoest of piepende ademhaling die minstens 2 dagen aanhield. RSV is zeer regelmatig de oorzaak van lagere luchtweginfecties bij kinderen die getest worden bij de huisarts voor respiratoire klachten: 22% tot 39% wordt door RSV veroorzaakt.<sup>31-34</sup>



### 2.4.2 Ziekenhuisopnames

Er zijn verschillende Nederlandse cohortonderzoeken naar ziekenhuisopnames vanwege RSV bij kinderen in hun eerste levensjaar. In de twee prospectieve cohortonderzoeken werd respectievelijk gevonden dat 1% (3 van de 298) en 1,5% (95%-BI: 1,07-2,03) werd opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van een luchtweginfectie door RSV, zie tabel 1.<sup>14,30</sup>

In twee andere Nederlandse cohortonderzoeken werden ook percentages rond de 1% gevonden, namelijk 1,2% (7 van de 572) en 0,8% (18 van de 2.133).<sup>35,36</sup>

In een retrospectieve studie op basis van Nederlandse ziekenhuisdata (ICD-10 codes) werd gevonden dat gemiddeld 1% van alle kinderen onder de 1 jaar wordt opgenomen in het ziekenhuis voor een RSV-infectie, zie tabel 2.<sup>15</sup> Deze data is waarschijnlijk wat minder nauwkeurig dan de data van het prospectieve cohortonderzoek<sup>14</sup>, omdat opnames door RSV mogelijk niet altijd juist gecodeerd zullen zijn.

De ziektelast in Nederland is het hoogst bij kinderen jonger dan 3 maanden, zij worden het vaakst opgenomen in het ziekenhuis vanwege een RSV-infectie (tabel 1 en 2).<sup>14,15</sup> Vanaf 3 maanden neemt de incidentie af, maar is nog wel substantieel. Uit een grote studie uit Finland en Zweden (1997-2020) bij 2,5 miljoen kinderen voor de ontwikkeling van een klinisch predictiemodel voor ziekenhuisopname door RSV blijkt dat op populatieniveau leeftijd tijdens de RSV piek de grootste risicofactor is voor

ziekenhuisopname.<sup>26</sup> Zo is bijvoorbeeld voor een kind van 2 maanden het risico op ziekenhuisopname 5 keer hoger dan voor een kind van 11 maanden.

**Tabel 1** RSV-ziekenhuisopnames in Nederland per leeftijdsgroep op basis van cohortonderzoek (2017-2020)<sup>14</sup>

Leeftijdsgroep	Incidentieproportie RSV-ziekenhuisopnames in 2017-2020 (95%-BI)
<3 maanden	0,97% (0,65-1,43)
3-5 maanden	0,26% (0,12-0,57)
6-11 maanden	0,25% (0,11-0,56)
totaal <12 maanden	1,47% (1,07-2,03)

**Tabel 2** RSV-ziekenhuisopnames in Nederland per leeftijdsgroep op basis van ziekenhuisdata (ICD-10 codes, 2013-2017)<sup>3,15</sup>

Leeftijdsgroep	Gemiddeld aantal jaarlijkse RSV ziekenhuisopnames in 2013-2017 (min-max)	Per 1.000 kinderen in de betreffende leeftijdsgroep (min-max)
<3 maanden	994 (85-1144)	23,1 (20,8-26,8)
3-5 maanden	384 (347-439)	8,9 (8,1-10,3)
6-11 maanden	299 (232-390)	3,5 (2,7-4,6)
totaal <12 maanden	1.676 (1.464-1.973)	9,7 (8,6-11,5)

Een van de Nederlandse prospectieve cohortstudies is onderdeel van een Europese studie (bij kinderen uit Nederland, Engeland, Schotland, Finland en Spanje).<sup>14</sup> Een analyse van deze vijf landen samen liet zien dat 1,8% van de kinderen in hun eerste levensjaar wegens RSV werd opgenomen in het ziekenhuis (95%-BI: 1,6-2,1).<sup>14</sup> Uit de Finse en Zweedse studie blijkt



dat 1,4% van de Zweedse kinderen en 1,5% van de Finse kinderen in hun eerste levensjaar werd opgenomen.<sup>26</sup>

Uit de analyse van de vijf Europese landen samen blijkt dat kinderen die geboren zijn in de herfst vaker in het ziekenhuis worden opgenomen dan kinderen die geboren zijn in de winter of het voorjaar.<sup>14</sup> Uit een studie op basis van ziekenhuisdata komt een vergelijkbaar beeld naar voren: kinderen geboren in oktober tot en met december werden het vaakst vanwege RSV opgenomen in het ziekenhuis, kinderen geboren in maart en april het minst vaak.<sup>29</sup>

### 2.4.3 PICU-opnames

In de prospectieve cohortstudie van vijf Europese landen was bij 8 van de 145 opgenomen kinderen opname op de PICU nodig (5,5% van de opgenomen kinderen, 0,09% van het totale cohort).<sup>14</sup> Zes van deze acht kinderen waren jonger dan 3 maanden oud. Ook recente nog niet gepubliceerde data (2018 tot 2023) waarover de commissie heeft kunnen beschikken laat zien dat de meeste (70 tot 85%) kinderen die op de PICU zijn opgenomen jonger zijn dan 3 maanden.<sup>37</sup>

In een Nederlands retrospectief onderzoek naar PICU-opname wegens bronchiolitis door RSV (n=2.161) bleek dat in de periode 2003 tot 2016 de incidentie daarvan statistisch significant toenam: van 13,5 per 100.000 kinderen in 2003 naar 48 per 100.000 kinderen 2016.<sup>38</sup> De toename werd

vooral veroorzaakt door de kinderen tot 3 maanden oud. In totaal was 78% van de opgenomen kinderen 0 tot 3 maanden oud. Bij ongeveer 60% van de kinderen was er geen sprake van andere aandoeningen (comorbiditeit). De mediane verblijfsduur op de PICU was 8 dagen.

Onderzocht is of de toename op de PICU samenviel met veranderingen in het beleid. In de periode 2003 tot 2016 bleef het gebruik van invasieve beademing stabiel. Het gebruik van niet-invasieve respiratoire ondersteuning nam toe, met name het gebruik van zogeheten high flow zuurstoftherapie die in 2009 beschikbaar kwam. Het is mogelijk dat het beschikbaar komen van deze zuurstoftherapie invloed heeft gehad op het opnamebeleid op de PICU.

### 2.4.4 Sterfte

In Nederland komt sterfte als gevolg van RSV bij kinderen zonder risicofactoren vrijwel niet voor, en bij kinderen met risicofactoren weinig.<sup>27,39</sup>

In de studie naar PICU-opnames zijn in een periode van 13 jaar 37 van de 2.161 kinderen overleden (1,7%).<sup>14</sup> Bij de kinderen die overleden was er bijna altijd sprake van ernstige co-morbiditeit. Van de 37 kinderen hadden 27 tenminste een co-morbiditeit en 11 waren te vroeg geboren.<sup>14</sup>

## 2.5 Viruscirculatie

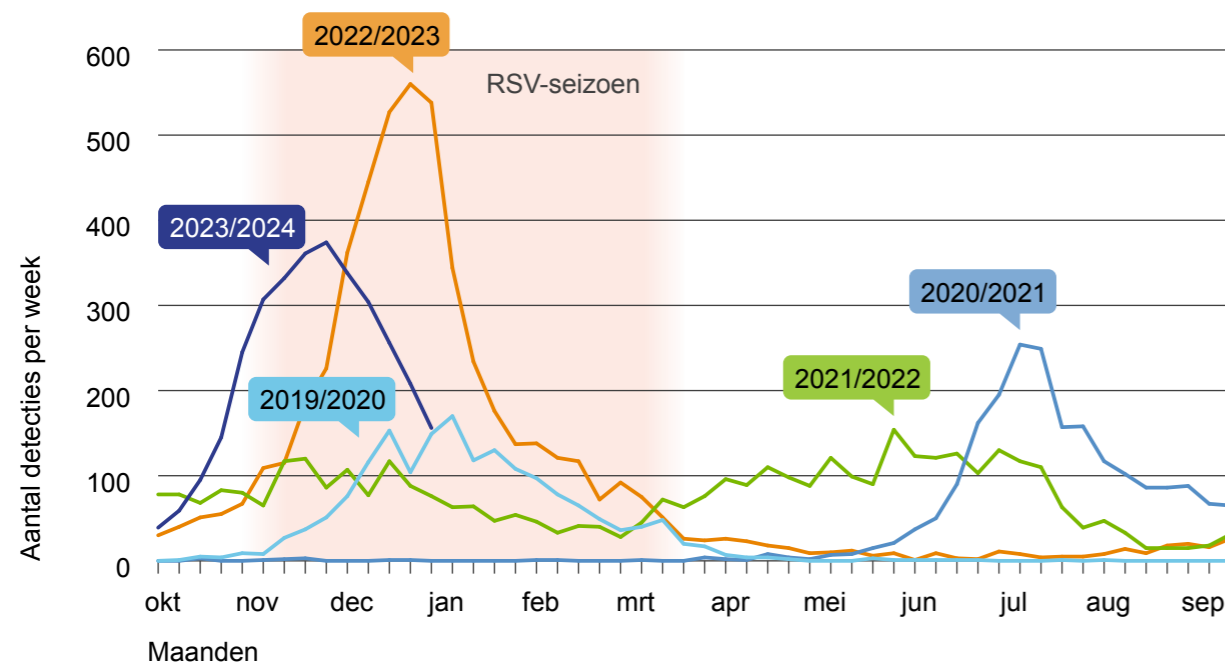
Voorafgaand aan de COVID-19-pandemie circuleerde RSV in Nederland vooral in de winter: de meeste gevallen werden in de periode november





tot en met maart gevonden, zie figuur 1.<sup>32,40-42</sup> Tijdens de COVID-19-pandemie in de winter van 2020/2021 kwamen RSV-infecties weinig voor, door de maatregelen om transmissie van het SARS-CoV-2 tegen te gaan.<sup>43</sup> De RSV-epidemie kwam echter terug in de zomer van 2021: er was een piek eind juli en het aantal ziektegevallen bleef een jaar lang verhoogd. In de winter van 2022/2023 nam het aantal infecties vanaf november weer toe en het is de verwachting dat het RSV-seizoen in de toekomst weer in de herfst en winter zal vallen.<sup>44,45</sup>

**Piek in aantal RSV-besmettingen tussen november en maart, behalve tijdens de COVID-19-pandemie**

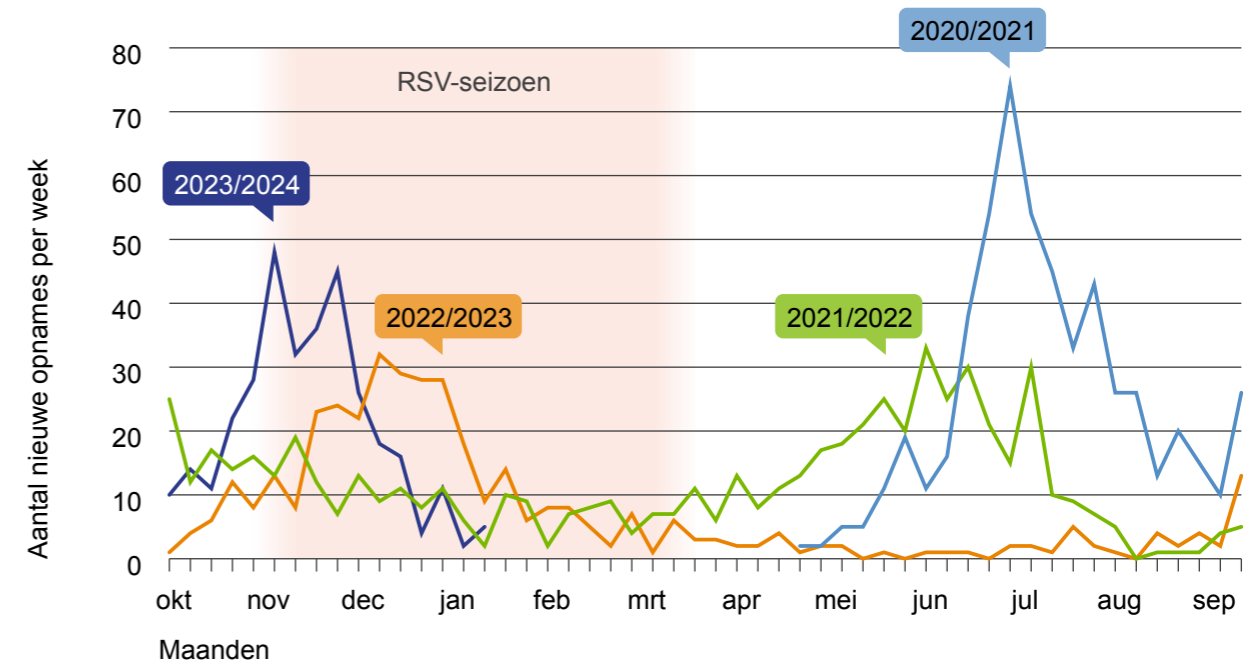


**Figuur 1** Wekelijks aantal detecties van RSV bij kinderen en volwassenen van 2019 tot en met 2023

Bron: virologische diagnostiek rapportages Nederlandse Werkgroep voor Klinische Virologie. Het is niet duidelijk of in de winter van 2022/2023 er echt meer RSV-infecties waren of dat ze vaker zijn gemeld. Ziekenhuizen combineren de test op SARS-CoV-2 vaak met de test op RSV, waardoor RSV-infecties mogelijk vaker werden gevonden.<sup>42</sup>

Ook recente data over RSV-ziekenhuisopnames van kinderen onder de 2 jaar lijken erop te wijzen dat er na een verschuiving van de piek naar de zomer in 2021 weer sprake is van een patroon dat vergelijkbaar is met het patroon van voor de COVID-19-pandemie.<sup>42</sup> In het meest recente RSV-seizoen (2022/2023) nam het aantal ziekenhuisopnames toe vanaf de tweede week van november en vanaf eind februari/begin maart nam het aantal opnames weer af, zie figuur 2.

**Piek in aantal ziekenhuisopnames kinderen onder de 2 jaar met RSV tussen november en maart, behalve tijdens de COVID-19-pandemie**



**Figuur 2** Wekelijks aantal kinderen onder de 2 jaar dat met RSV-bronchiolitis is opgenomen in een selectie van ziekenhuizen deelnemend aan de SPREAD studie, van 2020 tot en met 2023





Na een periode van weinig RSV-infecties tijdens de COVID-19-pandemie lijkt het aandeel opgenomen kinderen van 6 tot 12 maanden met bronchiolitis iets toegenomen, maar kinderen jonger dan 3 maanden hebben nog steeds het grootste aandeel in het aantal opnames onder de 1 jaar.<sup>37(niet gepubliceerd)</sup>

Er is nog wel onzekerheid of en, zo ja, hoe de verschillende respiratoire virussen (influenza, SARS-Cov-2 en RSV) invloed op elkaar zullen hebben.<sup>46-48</sup> Voorheen volgde het influenza-seizoen op het RSV-seizoen, maar nu is daar SARS-Cov-2 bijgekomen.

## 2.6 Caribisch Nederland

Caribisch Nederland bestaat uit Bonaire, St. Eustatius en Saba (BES eilanden). Kinderen uit Saba en St. Eustatius worden op Sint Maarten opgenomen in het ziekenhuis in geval van ernstige klachten.

Niet gepubliceerde gegevens van een ziekenhuis waarover de commissie heeft kunnen beschikken laten zien dat in de periode 2018-2023 er 612 kinderen werden opgenomen vanwege luchtwegklachten.<sup>49</sup> Ongeveer de helft van deze kinderen is getest op een virus als verwekker van de klachten, waarbij er bij 87% een virus werd gevonden. 20% van de kinderen had RSV (n=57), alleen rhino/enterovirus kwam vaker voor dan RSV (44%). De meeste opgenomen kinderen met RSV waren 0 tot 6 maanden oud (37%), gevolgd door 6 maanden tot 1 jaar (23%) en 1 tot 2 jaar (21%).

In 2019 nam het aantal RSV infecties toe vanaf september, in 2020 werd geen RSV gevonden. In de jaren daarna nam het aantal infecties toe in de zomer of september. Zo nam in het laatste jaar 2023 het aantal infecties toe vanaf augustus.

Ook op Bonaire zijn er kinderen die in het ziekenhuis moeten worden opgenomen vanwege een RSV infectie (aantal onbekend). Het seizoenspatroon lijkt daar iets meer op dat van Europees Nederland, RSV infecties nemen elk najaar toe.<sup>50(niet gepubliceerd)</sup>



# 03 maternale vaccinatie



Vaccinatie van zwangere vrouwen met Abrysvo<sup>®</sup> is voldoende werkzaam in het tegengaan van een (zeer) ernstige RSV-infectie en ziekenhuisopname bij hun kinderen. Bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van korte duur. Er wordt nog wel gemonitord op een potentieel licht verhoogd risico op vroeggeboorte. Voor vrouwen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen bevallen wegen de voordelen op tegen de nadelen.

Vaccinatie voldoet daarom aan het criterium aanvaardbaarheid.

Voor vrouwen die bevallen na het RSV-seizoen is vaccinatie minder zinvol. Tegen de tijd dat het RSV-seizoen weer begint, zijn de kinderen niet meer voldoende beschermd door de maternale vaccinatie.

### 3.1 Ziektelast door RSV bij zwangere vrouwen

Het eerste criterium uit het beoordelingskader voor vaccinaties is dat de ziektelast aanmerkelijk moet zijn. In dit geval gaat het om de ziektelast door RSV bij kinderen in hun eerste levensjaar, zie hoofdstuk 2.

De commissie heeft ook gekeken naar wat er bekend is over de ziektelast door RSV bij zwangere vrouwen, omdat dat een additioneel argument zou kunnen zijn vóór maternale vaccinatie.

Er zijn niet veel data beschikbaar over de ziektelast door RSV bij zwangere vrouwen en over de effecten van RSV op de zwangerschapsuitkomsten.<sup>51-53</sup> Zwangere vrouwen die worden opgenomen in het ziekenhuis vanwege een acute respiratoire infectie of koorts worden weinig getest op RSV.<sup>54</sup>

De data die er wel zijn, suggereert dat RSV weinig voorkomt bij zwangere vrouwen.<sup>55,56</sup> De commissie beschouwt ziektelast als gevolg van RSV bij zwangere vrouwen daarom niet als een additioneel argument vóór maternale vaccinatie.

### 3.2 Het vaccin

Abrysvo<sup>®</sup> is een recombinant subunit eiwitvaccin dat is geïndiceerd voor passieve immunisatie van kinderen vanaf de geboorte tot en met 6 maanden oud na actieve immunisatie (vaccinatie) van de moeder tijdens de zwangerschap. De bescherming is gericht op door RSV veroorzaakte aandoeningen van de lagere luchtwegen.<sup>57</sup> Het vaccin dient te worden toegediend tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. Het vaccin bevat twee RSV fusie(F)-eiwitten/antigenen die de subgroepen RSV A en RSV B vertegenwoordigen.

### 3.3 Werkzaamheid

De werkzaamheid van Abrysvo<sup>®</sup> is in een fase 3-RCT onderzocht bij 6.975 zwangere vrouwen.<sup>58</sup> Ongeveer de helft van hen (n=3.495) kreeg Abrysvo<sup>®</sup> toen ze 24 tot 36 weken zwanger waren, de andere helft kreeg een placebo. Op zowel het zuidelijk als het noordelijk halfrond werden vrouwen geïnccludeerd, waaronder in Nederland. De werkzaamheid werd vastgesteld aan de hand van drie uitkomstmaten:

- een RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is;
- een ziekenhuisopname vanwege een RSV-infectie;



- een ernstige RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is (bijvoorbeeld zeer snelle ademhaling, bewusteloosheid of als IC-opname nodig is).

De resultaten laten zien dat maternale vaccinatie bij kinderen tot 6 maanden na de geboorte ongeveer de helft van het aantal RSV-infecties waarvoor een medisch consulten nodig is kan tegengaan (51% (98%BI: 29-67)), zie tabel 3a. Vaccinatie zou ook 57% van het aantal ziekenhuisopnames tegen kunnen gaan, maar de werkzaamheid is met minder zekerheid aangetoond: het betrouwbaarheidsinterval (99%) loopt van 10% tot 81%, zie tabel 3b. De werkzaamheid tegen een ernstige infectie waarvoor een medisch consult nodig is, was hoger met 69% (98%BI: 44-84) tot 6 maanden na geboorte, zie tabel 3c. Na 6 maanden neemt de werkzaamheid af, bij kinderen die na het RSV seizoen (bijvoorbeeld in de lente) worden geboren zal vaccinatie daarom onvoldoende werkzaam zijn in hun eerste RSV seizoen.

**Tabel 3a** Cumulatieve werkzaamheid bij kinderen tegen een RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is

Dagen na geboorte	Aantal gevallen in vaccinatiegroep (n=3.495)	Aantal gevallen in controlegroep (n=3.480)	Werkzaamheid (betrouwbaarheidsinterval)*
0-150	47 (1,3%)	99 (2,8%)	52% (29-69) <sup>a</sup>
0-180	57 (1,6%)	117 (3,4%)	51% (29-67) <sup>a</sup>
0-360	92 (2,6%)	156 (4,5%)	41% (16-59) <sup>b</sup>

\* Bonferroni correctie toegepast voor herhaald testen.

<sup>a</sup> Breedte betrouwbaarheidsinterval is 98%.

<sup>b</sup> Breedte betrouwbaarheidsinterval is 99%.

**Tabel 3b** Cumulatieve werkzaamheid bij kinderen tegen ziekenhuisopname vanwege RSV-infectie

Dagen na geboorte	Aantal gevallen in vaccinatiegroep (n=3.495)	Aantal gevallen in controlegroep (n=3.480)	Werkzaamheid (betrouwbaarheidsinterval)*
0-150	17 (0,5%)	39 (1,1%)	56% (5-82) <sup>b</sup>
0-180	19 (0,5%)	44 (1,3%)	57% (10-81) <sup>b</sup>
0-360	38 (1,1%)	57 (1,6%)	33% (-18-63) <sup>b</sup>

\* Bonferroni correctie toegepast voor herhaald testen.

<sup>b</sup> Breedte betrouwbaarheidsinterval is 99%.

**Tabel 3c** Cumulatieve werkzaamheid bij kinderen tegen een ernstige RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is

Dagen na geboorte	Aantal gevallen in vaccinatiegroep (n=3.495)	Aantal gevallen in controlegroep (n=3.480)	Werkzaamheid (betrouwbaarheidsinterval)*
150	16 (0,5%)	55 (1,6%)	71% (45-86) <sup>a</sup>
180	19 (0,5%)	62 (1,8%)	69% (44-84) <sup>a</sup>

\* Bonferroni correctie toegepast voor herhaald testen.

<sup>a</sup> Breedte betrouwbaarheidsinterval is 98%.



Uit een post-hoc-analyse blijkt dat de zwangerschapsduur op het moment van de vaccinatie invloed heeft op de werkzaamheid tegen een (ernstige) RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is. Bij zwangere vrouwen die bij een zwangerschapsduur van 24 tot 30 weken gevaccineerd werden was de werkzaamheid tot 180 dagen na de geboorte tegen een RSV-infectie met medisch consult 31% (95%-BI: -14-59), bij zwangere vrouwen die later (30 tot 36 weken) werden gevaccineerd was de werkzaamheid hoger, namelijk 62% (95%-BI: 42-76).<sup>57</sup> Dat gold ook voor een ernstige RSV-infectie met medisch consult: de werkzaamheid was 57% (95%-BI: 10-81) bij een vaccinatie bij 24 tot 30 weken en 78% (95%-BI: 52-91) bij een latere vaccinatie.<sup>57</sup>

### **Gelijktijdige vaccinatie met DKT-vaccin**

Bij gezonde niet-zwangere vrouwen is de immunrespons vergeleken tussen vrouwen die een kinkhoestvaccin kregen (DKT), het RSV-vaccin of beide tegelijk.<sup>59</sup> Bij vaccinatie tegen RSV, difterie en tetanus was de immunrespons bij gelijktijdige toediening niet lager (non inferieur) dan na afzonderlijke toediening. De immunrespons op kinkhoest was wel lager (inferieur) bij gelijktijdige toediening in vergelijking met afzonderlijke toediening. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. In de bijsluiter wordt aanbevolen om een interval van minimaal twee weken aan te houden tussen de toediening van Abrysvo<sup>®</sup> en het kinkhoestvaccin.<sup>57</sup>

### **3.4 Veiligheid**

Vaccins en andere geneesmiddelen, waaronder monoklonale antistoffen, worden alleen tot de markt toegelaten als ze door de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA voldoende veilig zijn bevonden op grond van de resultaten uit klinische trials. Dat neemt niet weg dat vaccins en antistoffen bijwerkingen kunnen hebben. Voorbeelden zijn vermoeidheid, prikkelbaarheid, koorts (systemische reacties) en pijn, roodheid en zwelling op de plek van de injectie (lokale reacties). Deze reacties, die van voorbijgaande aard zijn, worden aangeduid met de term reactogeniciteit. In zeldzame gevallen kunnen ernstigere symptomen (*severe adverse events*) optreden. Om vast te stellen of zo'n gebeurtenis daadwerkelijk een bijwerking van het middel is of aan toeval te wijten is, zijn experimentele onderzoeken nodig waarbij een vergelijking wordt gemaakt met een placebo of een controlemiddel, of observationele onderzoeken met grote aantallen deelnemers. Bij het beoordelen van de veiligheid van vaccins en antistoffen richt de commissie zich zowel op reactogeniciteit als op (zeldzame, ernstige) bijwerkingen.

#### **Reactogeniciteit**

Lokale reacties kwamen vaker voor in de groep van het RSV vaccin dan in de placebogroep. De meest gemelde reactie was pijn op de prikplek (41% versus 10%).<sup>58</sup>



Systemische reacties kwamen over het algemeen even vaak voor in beide groepen.<sup>58</sup> De meest gemelde reactie was vermoeidheid (46% in RSV vaccingroep; 44% in placebogroep. In de RSV vaccingroep kwam spierpijn (27% versus 17%) vaker voor.

### Ernstige symptomen

Ernstige symptomen kwamen even vaak voor in de RSV vaccin- en placebogroep. De meest gemelde ernstige symptomen waren pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) (1,8% in RSV vaccingroep; 1,4% in placebogroep) en foetale nood (1,8% in RSV vaccingroep; 1,6% in placebogroep).<sup>58</sup> In de RSV vaccingroep werden 4 ernstige symptomen gerelateerd aan de vaccinatie, namelijk pijn in een arm gevolgd door bilaterale pijn in de onderste ledematen, vroeggeboorte, lupus (auto-immuunziekte), en zwangerschapsvergiftiging.<sup>58</sup> In de placebogroep werd een ernstig symptoom gerelateerd aan het placebo (voortijdige loslating van de placenta).

Ernstige symptomen kwamen even vaak voor bij kinderen waarvan de moeder gevaccineerd was als bij kinderen waarvan de moeder een placebo had gekregen.<sup>58</sup> Bij kinderen werden geen ernstige symptomen gerelateerd aan vaccinatie.

### Vroeggeboortes

Er is bij Abrysvo<sup>®</sup> veel aandacht voor het mogelijke extra optreden van vroeggeboortes. De reden hiervoor is dat een RCT met een ander eiwitvaccin (van een andere fabrikant) gestopt is nadat er significant meer vroeggeboortes werden waargenomen in de RSV-vaccingroep in vergelijking met de placebogroep (6,8% (95%-BI: 6,0-7,7) versus 4,9% (95%-BI: 4,0-6,1)).<sup>60,61</sup>

In het onderzoek met Abrysvo<sup>®</sup> waren er in de RSV-vaccingroep meer vroeggeboortes (geboren voor 37 weken) dan in de placebogroep (5,7% (95%-BI: 4,9-6,5) versus 4,7% (95%-BI: 4,1-5,5)).<sup>58,62</sup> De meeste vroeggeboortes vonden plaats na 30 dagen of meer na vaccinatie (60% in de RSV-vaccingroep, 56% in de placebogroep). In de RSV-vaccingroep vond 5% van de vroeggeboortes binnen een week na vaccinatie plaats, bij de placebogroep was dit 8%. De meeste vroeggeboortes vonden plaats tussen week 34 tot week 37 van de zwangerschap.<sup>58</sup> Minder dan 1% van de kinderen werd voor 34 weken geboren (0,6% in de RSV-vaccingroep en 0,3% in de placebogroep).

Er is een subgroep-analyse voor Abrysvo<sup>®</sup> uitgevoerd om het aantal vroeggeboortes te onderzoeken in lage, midden en hoge inkomenslanden. Hieruit blijkt dat er geen trend is tot een verhoogde incidentie van vroeggeboortes in hoge-inkomenslanden of in lage-inkomenslanden.<sup>62</sup> Wel werd er een verschil waargenomen in het percentage vroeggeboortes





in Zuid-Afrika (hoger midden inkomen): in de RSV-vaccingroep werd daar 8,3% van de kinderen (39/469) voor 37 weken geboren, versus 4% (19/471) in de placebogroep. In alle hoge inkomenslanden tezamen werd een dergelijk verschil tussen RSV vaccinatie en placebogroep niet gevonden.

Om het potentiële verhoogde risico van vroeggeboorte tegen te gaan heeft de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA de toediening van Abrysvo® in de Verenigde Staten goedgekeurd bij een zwangerschapsduur van 32 tot 36 weken.<sup>63</sup> De fabrikant wordt verplicht om het risico op vroeggeboorte te monitoren (post-marketing studies).

Volgens de EMA kan het vaccin eerder worden toegediend, namelijk tussen week 24 en 36. Ook de EMA verplicht de fabrikant tot post-marketingstudies; niet vanwege het potentieel verhoogde risico op vroeggeboorte, maar omdat er onzekerheid is over de veiligheid bij zwangere vrouwen met een afweerstoornis en bij hoogrisicozwangerschappen.<sup>64</sup> Er zijn nog geen postmarketing-data beschikbaar uit de landen die het vaccin aan zwangere vrouwen toedienen.

### 3.5 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid wordt bepaald door de verhouding tussen de gezondheidswinst als gevolg van bescherming tegen ziekte (het nut, in dit

geval niet voor de zwangere zelf maar voor de zuigeling) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico).

De commissie acht maternale vaccinatie tegen RSV aanvaardbaar. Vaccinatie is werkzaam tegen een (ernstige) RSV-infectie en ziekenhuisopname bij kinderen tot 6 maanden oud en de reactogeniciteit bij de zwangere vrouw na vaccinatie is mild. Voor de opbouw van voldoende maternale antistoffen is minstens een periode van 2 weken nodig tussen vaccinatie en bevalling.<sup>65</sup> Als daar minder dan 2 weken tussen zit, kan de vaccinatie mogelijk voor niets zijn geweest en moet het kind alsnog antistoffen toegediend krijgen.

Voor zwangere vrouwen die uitgerekend zijn na het RSV-seizoen zal maternale vaccinatie minder zinvol zijn. Kinderen die na het RSV-seizoen worden geboren zijn niet meer beschermd door de antistoffen van de moeder tegen de tijd dat het volgende RSV-seizoen begint. De bescherming houdt vanaf de geboorte zo'n 6 maanden aan.

Als RSV-vaccinatie toegevoegd zou worden aan het maternale vaccinatieprogramma, dan neemt de belasting van het totale programma toe. Volgens de commissie is dat nog aanvaardbaar. Zwangere vrouwen krijgen momenteel 3 vaccins aangeboden: tegen kinkhoest (DKT), tegen influenza en tegen COVID-19.<sup>66</sup> Voor deze vaccins geldt dat er geen interval tussen de vaccinaties hoeft te worden aangehouden.<sup>67</sup>





# 04

## passieve immunisatie van kinderen in hun eerste levensjaar



De antistof nirsevimab heeft een hoge werkzaamheid tegen (zeer ernstige) RSV-infecties en ziekenhuisopnames. Voor kinderen die hun eerste RSV-seizoen ingaan weegt het voordeel van de gezondheidswinst die met nirsevimab te behalen valt op tegen het nadeel van de weinige en milde bijwerkingen.

#### 4.1 Huidig aanbod met palivizumab

In Nederland wordt voor kinderen uit een aantal medische risicogroepen de antistof palivizumab vergoed om RSV-infecties tegen te gaan.

Palivizumab geeft na toediening telkens 4 weken bescherming.

Kinderen krijgen gedurende het RSV-seizoen van oktober tot en met maart vijf prikken.<sup>68</sup> De volgende kinderen komen in aanmerking voor passieve immunisatie met palivizumab<sup>69</sup>:

- geboren bij een zwangerschapsduur van 32 weken of minder en bij het begin van het RSV-seizoen jonger dan 6 maanden;
- jonger dan een jaar en met bronchopulmonale dysplasie;
- jonger dan een jaar en met een ernstige immunodeficiëntie;
- jonger dan een jaar en met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose;
- jonger dan twee jaar en voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie aangewezen op zuurstoftherapie;
- jonger dan twee jaar en met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is.

Voor de laatste twee groepen wordt palivizumab dus ook in hun tweede levensjaar vergoed.

Een RCT naar palivizumab liet een werkzaamheid zien van 55% (95%BI: 38-72) tegen ziekenhuisopname.<sup>70</sup> De werkzaamheid was hoger bij premature kinderen zonder chronische longziekte (78% (95%BI: 66-90)), dan bij premature kinderen met chronische longziekte (39% (95%BI: 20-58)).<sup>70</sup> Bij kinderen met een aangeboren hartafwijking was de werkzaamheid 45% (95%BI: 23-67).<sup>71</sup> Uit een systematische review en meta-analyse (n=5 studies) kwam naar voren dat palivizumab het risico op ziekenhuisopname statistisch significant verkleinde (relatief risico 0,44 (95%-BI: 0,30-0,64)).<sup>72</sup> De effectiviteit in de praktijk is lastiger te bepalen, onder meer doordat maar weinig kinderen palivizumab krijgen. Het meeste bewijs voor effectiviteit is gevonden bij zeer premature kinderen en kinderen met een chronische long- of hartaandoening.<sup>73-75</sup>

#### 4.2 Nieuwe antistof nirsevimab

Nirsevimab (Beyfortus®) is een langwerkend recombinant neutraliserend humaan monoklonaal antilichaam dat is geïndiceerd voor de preventie van lagere-luchtwegaandoeningen veroorzaakt door RSV bij kinderen tijdens hun eerste RSV-seizoen.<sup>76</sup> Nirsevimab blokkeert het RSV fusie(F)-eiwit dat verantwoordelijk is voor de fusie (versmelting) van het virusmembraan met het gastheercelmembraan in het virale binnendringingsproces. Nirsevimab moet intramusculair worden toegediend voor



het begin van het RSV-seizoen, of vanaf de geboorte voor kinderen die tijdens het RSV-seizoen zijn geboren. Nirsevimab heeft ten opzichte van palivizumab een hogere werkzaamheid en een langere beschermingsduur. Door de langere beschermingsduur is er maar een dosis nodig per RSV-seizoen in plaats van vijf.

### 4.3 Werkzaamheid

De werkzaamheid van nirsevimab is in twee RCT's onderzocht, de eerste uitgevoerd bij voldragen en laat premature kinderen (geboren na 35 weken zwangerschap)<sup>77,78</sup>, de tweede bij zeer premature en matig premature kinderen (geboren na zwangerschap tussen de 29 en 35 weken).<sup>79</sup> De resultaten van beide RCT's (waarvan een tussentijdse analyse<sup>77</sup>) zijn daarnaast samengevoegd in een gepoolde analyse.<sup>80</sup>

Beide RCT's werden uitgevoerd op zowel het noordelijk als zuidelijk halfrond, waaronder een aantal Europese landen. Alle kinderen werden 5 maanden gevolgd na toediening van nirsevimab of een placebo.

De werkzaamheid werd vastgesteld aan de hand van drie uitkomstmaten:

- een RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is (inclusief ziekenhuisopname);
- een ziekenhuisopname voor een RSV-infectie;
- een ziekenhuisopname voor een zeer ernstige RSV-infectie (behoefte aan aanvullende zuurstof of intraveneuze vloeistoffen).

De resultaten laten zien dat een dosis nirsevimab bij voldragen en laat premature kinderen 76% (95%BI: 62-85) werkzaam is in het tegengaan van een RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig, 79% (95%BI: 66-88) tegen ziekenhuisopname en 79% (95%BI: 49-91) tegen zeer ernstige infecties met ziekenhuisopname (tabel 4a, 4b en 4c).<sup>78</sup>

Bij zeer premature en matig premature kinderen was nirsevimab 70% (95%BI: 52-81) werkzaam tegen een RSV infectie met medisch consult, 78% (95%BI: 52-90) tegen ziekenhuisopname en 87% (95%BI: 63-96) tegen zeer ernstige infecties.<sup>79</sup> De gepoolde analyse laat een vergelijkbaar beeld zien voor beide groepen.<sup>80</sup>

**Tabel 4a** Werkzaamheid tegen RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is bij voldragen en premature kinderen tot 150 dagen na toediening

Zwangerschapsduur	Aantal gevallen immunisatiegroep	Aantal gevallen controlegroep	Werkzaamheid (95%-BI)
Voldragen/laat prematuur	24/1998 (1,2%)	54/996 (5,4%)	76% (62-85)
Zeер/matig prematuur	25/969 (2,6%)	46/484 (9,5%)	70% (52-81)
Gepoolde analyse beide groepen	19/1564 (1%)	51/786 (6%)	79% (66-88)

**Tabel 4b** Werkzaamheid tegen ziekenhuisopname vanwege RSV-infectie bij voldragen en premature kinderen tot 150 dagen na toediening

Zwangerschapsduur	Aantal gevallen immunisatiegroep	Aantal gevallen controlegroep	Werkzaamheid (95%-BI)
Voldragen/laat prematuur	9/1.998 (0,4%)	20/996 (2,0%)	77% (49-89)
Zeер/matig prematuur	8/969 (0,8%)	20/484 (4,1%)	78% (52-90)
Gepoolde analyse beide groepen	9/1.564 (1%)	21/786 (3%)	77% (50-90)



**Tabel 4c** Werkzaamheid tegen ziekenhuisopname vanwege zeer ernstige RSV-infectie bij voldragen en premature kinderen tot 150 dagen na toediening

Zwangerschapsduur	Aantal gevallen immunisatiegroep	Aantal gevallen controlegroep	Werkzaamheid (95%-BI)
Voldragen/laat prematuur	7/1.998 (0,3%)	17/996 (1,7%)	79% (49-91)
Zeer/matig prematuur	4/969 (0,4%)	16/484 (3,3%)	87% (63-96)
Gepoolde analyse beide groepen	5/1.564 (<1%)	18/786 (2%)	86% (62-95)

Om na te gaan of immunisatie met nirsevimab niet leidde tot een verschuiving van de ziektelast naar het tweede levensjaar, zijn de voldragen en laat premature kinderen ook een tweede RSV seizoen gevolgd.<sup>78,81</sup> In het tweede seizoen was er geen verschil in het aantal kinderen met een RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is: 19 (1%) kinderen in de nirsevimabgroep en 10 (1%) in de placebogroep. In beide groepen werden 3 kinderen opgenomen in het ziekenhuis vanwege een zeer ernstige RSV infectie (0,2% in de nirsevimabgroep en 0,3% in de placebogroep). Er waren in deze studie dus geen aanwijzingen dat immunisatie in het eerste levensjaar tot een verschuiving van de ziektelast naar het tweede levensjaar leidde.

De werkzaamheid van nirsevimab bij kinderen met een verhoogd risico op een ernstige RSV-infectie (chronische longziekte of aangeboren hartziekte en premature kinderen geboren voor 35 weken zwangerschap) is onderzocht in een RCT waarbij risicogroepen een dosis nirsevimab gevolgd door vier keer placebo ontvingen of vijf keer palivizumab.<sup>82</sup> In de nirsevimabgroep was bij 0,6% (4 van de 616) tot 150 dagen na

immunisatie een medisch consult nodig vanwege een RSV-infectie en in de palivizumab-groep bij 1,0% (3 op de 309).

Ook is er een gerandomiseerde trial uitgevoerd in Frankrijk, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk bij 8.058 gezonde kinderen in 2022-2023.<sup>83</sup>

Ongeveer de helft (n=4.037) van de kinderen kreeg nirsevimab en de andere helft (n=4.021) kreeg standaard zorg (geen interventie). 24% van de kinderen was 0 tot 4 weken oud ten tijde van de randomisatie.

De resultaten komen overeen met de twee RCT's. Gedurende het RSV seizoen was de werkzaamheid 83% (95%BI: 68-92) tegen ziekenhuisopname en 76% (95%BI: 33-93) tegen een ziekenhuisopname voor een zeer ernstige RSV-infectie (gedefinieerd als behoefte aan aanvullende zuurstof).

Het is niet uit te sluiten dat er als gevolg van grootschalig gebruik van nirsevimab RSV-stammen ontstaan die resistent zijn tegen deze antistof. Vooralsnog zijn daar echter geen aanwijzingen voor. Uit in vitro-onderzoek blijkt dat nirsevimab een groot aantal RSV A- en RSV B-isolaten kan neutraliseren.<sup>84</sup> Daarnaast zijn er tot op heden slechts zeer weinig isolaten gevonden die een verminderde gevoeligheid hadden voor nirsevimab.<sup>77,79,85-87</sup>



#### 4.4 Veiligheid

Bij het beoordelen van de veiligheid richt de commissie zich zowel op reactogeniciteit (systemische en lokale reacties van voorbijgaande aard) als op (zeldzame, ernstige) bijwerkingen. Nirsevimab is weinig reactogeen en bijwerkingen komen niet vaak voor. Dit komt doordat nirsevimab uit antistoffen bestaat en het lichaam niet zelf aan het werk hoeft om antistoffen aan te maken (zoals wel het geval is bij vaccins, die vaak levend verzwakt of geïnactiveerd virus bevatten).

De reactogene symptomen na nirsevimab zijn over het algemeen vergelijkbaar met die na toediening van een placebo of van palivizumab.<sup>77-79,82</sup> De meest gemelde reactie was huiduitslag (0,7%) die binnen 14 dagen na toediening optrad.<sup>76</sup> Het merendeel van deze huidreacties was licht tot matig. Daarnaast werd bij 0,6% van de kinderen koorts gemeld en bij 0,4% injectieplaatsreacties (beide binnen 7 dagen na toediening). Injectieplaatsreacties betroffen bijvoorbeeld pijn of zwelling op de injectieplaats en waren niet ernstig. Er was een geval van een ernstige huiduitslag die verband hield met nirsevimab, dit verdween na 20 dagen zonder behandeling.<sup>77</sup>

Er waren geen verschillen in het aantal gemelde ernstige symptomen bij voldragen en laat premature kinderen tussen de nirsevimabgroep (6,3%, 125 op de 1998) en de placebogroep (7,4%, 74 op de 996). Geen van de ernstige symptomen hield verband met nirsevimab.<sup>78</sup> Dit gold ook voor

zeer en matige premature kinderen: 11,2% in de nirsevimabgroep (108 op de 968) versus 16,9% in de placebogroep (81 op de 479).<sup>79</sup> Ook bij kinderen met een verhoogd risico op ernstige een RSV-infectie was het veiligheidsprofiel van nirsevimab vergelijkbaar met die van palivizumab.<sup>82</sup>

In Spanje, waar tot nu toe 7.241 doses nirsevimab zijn toegediend, zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.<sup>88</sup>

#### 4.5 Aanvaardbaarheid

De aanvaardbaarheid wordt bepaald door de verhouding tussen de gezondheidswinst als gevolg van bescherming tegen ziekte (het nut) en gezondheidsverlies door eventuele nadelige gevolgen van vaccinatie (het risico). Vlak voor en tijdens het RSV-seizoen is immunisatie met nirsevimab aanvaardbaar voor kinderen die hun eerste RSV-seizoen ingaan, voor zowel het individu als de populatie als geheel. Het tegengaan van ernstige ziekte en ziekenhuisopname weegt op tegen de weinige en milde bijwerkingen van nirsevimab. Veel kinderen worden ziek van een RSV-infectie en de werkzaamheid van nirsevimab tegen ziekte en ziekenhuisopname is hoog. Door het toevoegen van een extra prik aan het RVP neemt de belasting van het gehele RVP toe. Omdat de immunisatie maar uit een dosis bestaat en de reactogeniciteit veel minder is dan van vaccinaties in het RVP, is voor de commissie het toevoegen van nirsevimab aan het RVP aanvaardbaar.



# 05 aanvullende overwegingen





In enkele Europese landen wordt immunisatie met nirsevimab aangeboden in een programma voor alle pasgeborenen en zuigelingen. De meeste Europese landen hebben (nog) geen advies uitgebracht over nirsevimab en maternale vaccinatie tegen RSV.

Een seizoensgebonden aanbod van nirsevimab is kosteneffectiever dan een programma waarbij het hele jaar door passieve immunisatie of maternale vaccinatie wordt aangeboden.

### 5.1 Vaccinatie/immunisatie-aanbod in het buitenland

Frankrijk, Spanje en Luxemburg bieden dit seizoen (2023/2024) een immunisatieprogramma aan met nirsevimab. Kinderen die tot 6 maanden oud zijn voor het RSV-seizoen en kinderen die tijdens het RSV-seizoen worden geboren krijgen nirsevimab aangeboden. Voor kinderen die buiten het RSV-seizoen worden geboren bestaat een zogeheten catch-up: zij krijgen alsnog immunisatie aangeboden als zij hun eerste RSV-seizoen ingaan.<sup>89-91</sup> In een Spaanse regio waar nirsevimab sinds september 2023 wordt aangeboden in het ziekenhuis is de opkomst hoog.<sup>88</sup> Kinderen die tijdens het seizoen worden geboren krijgen binnen 24 uur na geboorte nirsevimab in het ziekenhuis. Tot eind oktober 2023 was de deelnamegraad bij deze kinderen 93% (1.104/1.192). Bij kinderen die voor het seizoen zijn geboren en later nirsevimab kregen (catch-up) was de deelnamegraad 81% (5.820/7.150).

In Zweden krijgen kinderen met een hoog risico op een ernstige RSV-infectie nirsevimab aangeboden.<sup>92</sup>

In het Verenigd Koninkrijk heeft de *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) aanbevolen om pasgeborenen en zuigelingen tegen RSV te beschermen door middel van passieve immunisatie of maternale vaccinatie als dat op een kosteneffectieve manier kan. De JCVI heeft daarbij tot nu toe geen voorkeur voor een van beide uitgesproken.<sup>93</sup> Ze adviseert om een van de middelen het hele jaar door aan te bieden (in plaats van seizoensgebonden), omdat dat een hoge opkomst zou waarborgen en uitvoeringstechnisch minder complex is. De Belgische Hoge Gezondheidsraad heeft ook geen voorkeur uitgesproken voor een van beide middelen en laat de keuze over aan zorgverleners en ouders (in afwachting van andere gegevens uit kosteneffectiviteitsanalyses).<sup>94</sup> Deze aanbevelingen zijn tijdelijk en zullen worden bijgewerkt zodra er meer relevante gegevens beschikbaar zijn over beide preventieve middelen (in termen van gelijktijdige toediening maternale vaccins, duur van de bescherming en kosteneffectiviteit).

In de Verenigde Staten beveelt de *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) aan om of maternale vaccinatie of nirsevimab in te zetten.<sup>95,96</sup> Voor maternale vaccinatie geldt het advies om dit tijdens het RSV-seizoen te geven (september tot eind januari in de meeste staten) aan zwangere vrouwen tussen 32 en 36 weken zwangerschap.





Nirsevimab wordt aanbevolen voor kinderen die tijdens het RSV-seizoen worden geboren en van wie de moeder niet minstens 2 weken voor de bevalling is gevaccineerd, en voor kinderen die tot 8 maanden oud zijn als ze hun eerste RSV-seizoen ingaan. Daarnaast beveelt de ACIP nirsevimab aan voor kinderen van 8 tot 19 maanden oud die een verhoogd risico hebben op ernstige RSV-infectie en hun tweede RSV-seizoen ingaan.<sup>97</sup>

## 5.2 Kosteneffectiviteit passieve immunisatie en maternale vaccinatie

Een aantal studies heeft de kosteneffectiviteit van maternale vaccinatie en nirsevimab onderzocht.<sup>98,99</sup> Een Europese studie heeft de kosteneffectiviteit voor Nederland geschat en een Noorse studie voor het eigen land. In beide studies werd aangenomen dat de werkzaamheid van maternale vaccinatie tegen ziekenhuisopname iets hoger is dan die van immunisatie met antistoffen (70% versus 62%). Uit recente publicaties lijkt echter het tegenovergestelde naar voren te komen.<sup>58,80</sup> Er werd tevens uitgegaan van een kortere beschermingsduur van maternale vaccinatie dan van immunisatie met antistoffen (4 versus 5 maanden), maar uit recente gegevens blijkt dat beide minimaal 5 maanden beschermen.<sup>58</sup> De aanname was dat de opkomst bij immunisatie met antistoffen en maternale vaccinatie hetzelfde is (90%).

In de studie voor Nederland gingen de auteurs uit van een kostprijs van €50 voor nirsevimab en €14 toedieningskosten als de immunisatie kort na de geboorte tijdens een regulier bezoek plaatsvindt.<sup>98</sup> Voor een afspraak voor kinderen die na het RSV-seizoen worden geboren (een catch-up) werd uitgegaan van €30 toedieningskosten. Voor de kosten van maternale vaccinatie gingen de auteurs uit van totaal €80 (voor vaccin en toediening). De kosteneffectiviteit van vier strategieën werd berekend:

- seizoensimmunisatie waarin kinderen geboren in oktober t/m april vlak na de geboorte nirsevimab krijgen;
- seizoensimmunisatie als hierboven en voor kinderen geboren in mei t/m september een aanbod vlak voor hun eerste RSV-seizoen (catch-up);
- het hele jaar door vlak na de geboorte passieve immunisatie;
- het hele jaar door maternale vaccinatie.

Uit de analyses blijkt dat het hele jaar door maternale vaccinatie of nirsevimab aanbieden het minst kosteneffectief is en de minste gezondheidswinst oplevert, omdat de beschermingsduur beperkt is. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER, zie kader) van maternale vaccinatie ten opzichte van geen programma was ongeveer €200.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, zie kader).<sup>98,99</sup>



### Gezondheidswinst

Het RIVM heeft de analyses opnieuw uitgevoerd met een hogere werkzaamheid, omdat de werkzaamheid van nirsevimab tegen ziekenhuisopnames waarschijnlijk hoger is dan aangenomen in de studie (80% versus 62%) (zie tabel 5). Zonder RSV immunisatie zouden er jaarlijks circa 3.600 ziekenhuisopnames en circa 26.000 huisartsbezoeken zijn. Seizoensgebonden immunisatie met catch-up zou de meeste gezondheidswinst opleveren, hiermee zou 55% van de ziekenhuisopnames voorkomen kunnen worden en de helft van het aantal huisartsbezoeken. Seizoensgebonden immunisatie zonder catch-up levert minder gezondheidswinst op, met deze strategie zou 41% van het aantal ziekenhuisopnames voorkomen kunnen worden en 28% van de huisartsbezoeken.

### Kosteneffectiviteit

Uit de analyses blijkt dat seizoensimmunisatie zonder een catch-up kostenbesparend is ten opzichte van niets doen, omdat de kosten van immunisatie (interventiekosten) lager zijn dan het verschil in kosten voor de behandeling van kinderen met RSV (€5,9 miljoen minus €6,5 miljoen). Seizoensimmunisatie met een catch-up is duurder dan niets doen (€11,2 miljoen immunisatiekosten minus €8,5 miljoen verschil in behandelkosten), maar levert wel de meeste gezondheidswinst op. De ICER van seizoensimmunisatie met catch-up is €31.000/QALY. Om te weten wat de catch-up extra kost ten opzichte van seizoens-

immunisatie, moeten de verschillen in QALYs (37) en kosten (€3,3 miljoen) vergeleken worden tussen 'seizoensimmunisatie' en 'seizoensimmunisatie plus catch-up'. Dit levert een ICER op van afgerond €90.000/QALY. Omdat de commissie vindt dat kinderen die buiten het RSV-seizoen worden geboren evenveel recht hebben op bescherming tegen RSV als kinderen die tijdens het seizoen worden geboren (gelijkheidsprincipe), pleit zij voor seizoensimmunisatie met catch-up. De netto kosten van dit programma zijn relatief laag (€2,7 miljoen).

#### Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)

De *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), of incrementele kosteneffectiviteitsratio, geeft het verschil weer tussen de kosten van twee mogelijke interventies (of tussen een interventie en niets doen) gedeeld door het verschil in gezondheidswinst. De ICER wordt uitgedrukt als een bedrag (in euro's) per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, *quality-adjusted life year*).

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Voor preventieve interventies wordt vaak een referentiewaarde van €20.000 per QALY aangehouden. Ook is recent geadviseerd om €50.000 per QALY als referentiewaarde aan te houden.<sup>100</sup> Kost een interventie meer dan de afgesproken referentiewaarde, dan wordt de kosteneffectiviteit als ongunstig beschouwd. Dat hoeft op zichzelf geen reden te zijn om niet te vaccineren: of een ongunstige kosteneffectiviteit als acceptabel beschouwd wordt, is afhankelijk van de ernst en de maatschappelijke impact van de ziekte en de effectiviteit en veiligheid van beschikbare vaccins.



**Tabel 5** Klinische en economische uitkomsten van kosteneffectiviteitsanalyse van drie strategieën met nirsevimab voor Nederland, vanuit een gezondheidszorgperspectief (op basis van hypothetische kosten van nirsevimab en toediening)

Uitkomst	Geen RSV-immunisatie	Seizoensgebonden immunisatie	Seizoensgebonden immunisatie + catch-up	Jaarrond immunisatie
Aantal ziekenhuisopnames	3.625	-1.476 (-41%)	-1.979 (-55%)	-1.672 (-46%)
Aantal huisartsbezoeken	25.886	-7.295 (-28%)	-13.000 (-50%)	-8.128 (-31%)
Aantal verloren QALYs	176	-52 (-30%)	-89 (-51%)	-58 (-33%)
Behandelmkosten (€, miljoen)	15,2	-6,5 (-43%)	-8,5 (-56%)	-7,3 (-48%)
Interventiekosten (€, miljoen)	nvt	5,9	11,2	10,2
Netto kosten (€, miljoen)	nvt	-0,6	2,7	2,9
ICER (€/QALY) t.o.v. geen RSV immunisatie	nvt	Kostenbesparend	31.000	50.000 (duurder en minder effectief dan seizoensgebonden + catch-up)

De Noorse studie vond ook dat seizoensimmunisatie met nirsevimab kostenbesparend was.<sup>99</sup> Er is echter wel een aantal verschillen tussen Noorwegen en Nederland. Zo is in Noorwegen de piek in het aantal RSV-besmettingen later en zijn kosten voor ziekenhuisopname hoger en voor toediening van nirsevimab lager dan in Nederland.

Naast deze studies is er in het Verenigd Koninkrijk ook een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. De onderzoekers vonden dat de impact

van immunisatie met antistoffen waarschijnlijk groter zal zijn door de (aangenomen) hogere opkomst dan van maternale vaccinatie (90% versus 60%).<sup>101</sup> Om kosteneffectief te kunnen zijn (met een ICER van maximaal £20.000/QALY) mogen de kosten van seizoensgebonden nirsevimab (vaccin plus toediening) niet hoger zijn dan £84 (€97), voor maternale vaccinatie niet hoger dan £80 (€92). De interventiekosten van seizoensgebonden immunisatie met nirsevimab en een catch-up mogen niet hoger zijn dan £55 (€63).

De uiteindelijke gezondheidswinst zal afhankelijk zijn van de opkomst. De opkomst bij maternale kinkhoestvaccinatie ligt bijvoorbeeld lager dan die bij vaccinaties in het RVP voor zuigelingen (±70% versus ±90%).<sup>102</sup>

In de Europese studie is een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarin de opkomst bij zwangere vrouwen niet 90% maar 60% was.<sup>98</sup>

De gezondheidswinst bij een opkomst van 90% was 35 QALY, bij 60% was dit 23 QALY (de ICER was in beide gevallen rond de 200.000 €/QALY ten opzichte van geen programma).

In de studies is geen rekening gehouden met het eventueel vervangen van de kosten van palivizumab door de kosten van nirsevimab.

Palivizumab wordt voor kinderen met een hoog risico op ernstige RSV-infectie vergoed, de totale kosten hiervan waren in 2022 circa €8,4 miljoen voor 2.442 gebruikers.<sup>103</sup> De kosten van nirsevimab per kind zullen naar



alle waarschijnlijkheid veel lager uitvallen dan bij palivizumab. Dit zal gunstig zijn voor de kosteneffectiviteit van nirsevimab voor alle kinderen.



# 06 advies



De commissie adviseert om alle kinderen op korte termijn passieve immunisatie met antistoffen aan te bieden ter bescherming tegen RSV tijdens hun eerste RSV-seizoen. Kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen worden geboren zouden nirsevimab zo kort mogelijk (binnen uiterlijk 2 weken) na de geboorte aangeboden moeten krijgen.

Voor kinderen die na het RSV-seizoen worden geboren adviseert de commissie om voor de start van hun eerste RSV-seizoen nirsevimab aan te bieden.

### **6.1 Advies: seizoensimmunisatie met nirsevimab**

De commissie constateert dat immunisatie tegen RSV met nirsevimab voldoet aan de criteria van het beoordelingskader voor vaccinaties.

Het doel van immunisatie is om ernstige ziekte en ziekenhuisopnames van kinderen in hun eerste levensjaar tegen te gaan. De ziektelast bij kinderen tot 1 jaar door RSV is aanzienlijk: tussen de 1 en 2% van alle kinderen wordt in hun eerste levensjaar opgenomen in het ziekenhuis.

De commissie heeft immunisatie met de antistof nirsevimab en maternale vaccinatie afzonderlijk beoordeeld aan de hand van de criteria uit het beoordelingskader.

De werkzaamheid van nirsevimab tegen een (ernstige) RSV-infectie waarvoor een medisch consult nodig is en tegen ziekenhuisopname is hoog. Ook vaccinatie met Abrysvo<sup>®</sup> is werkzaam tegen een (ernstige) RSV-infectie en ziekenhuisopname bij kinderen tot 6 maanden oud en de

reactogeniciteit bij de zwangere vrouw na vaccinatie is mild.

Met nirsevimab valt waarschijnlijk meer gezondheidswinst te behalen. Over de veiligheid van nirsevimab is meer zekerheid dan over de veiligheid van maternale vaccinatie. De EMA heeft het vaccin geregistreerd voor zwangere vrouwen tussen week 24 en 36, de FDA voor gebruik tussen week 32 en 36 – om een potentieel licht verhoogd risico op vroeggeboorte te vermijden.

Bij nirsevimab kan door de seizoensgebonden timing van immunisatie een groot deel van de kinderen tegen RSV worden beschermd. Bij maternale vaccinatie kunnen er minder kinderen beschermd worden, omdat een deel buiten het seizoen wordt geboren en de werkzaamheid is afgenomen tegen de tijd dat ze hun eerste RSV-seizoen ingaan. Deze kinderen zouden dan wel antistoffen toegediend kunnen krijgen, maar dat betekent dat er twee programma's opgezet moeten worden. De commissie geeft de voorkeur aan de inzet van een middel. Een ander nadeel van maternale vaccinatie is dat de kans bestaat dat te vroeg geboren kinderen na geboorte alsnog nirsevimab moeten krijgen omdat de antistoffen van de moeder de foetus nog onvoldoende hebben bereikt. De maternale vaccinatie is dan voor niets geweest en brengt dubbele kosten met zich mee. Bij een programma met uitsluitend nirsevimab is er geen noodzaak tot het inrichten van een extra programma bovenop nirsevimab. De netto kosten van een seizoensgebonden nirsevimab programma met een catch-up zijn relatief laag (€2,7 miljoen, op basis van een aangenomen



prijs van €50), omdat behandelkosten wegvallen voor ruim de helft van de kinderen.

De uiteindelijke gezondheidswinst die met beide middelen is te bereiken zal mede afhangen van de opkomst. De commissie verwacht dat de opkomst bij nirsevimab hoger zal zijn dan bij maternale vaccinatie tegen RSV.<sup>102</sup>

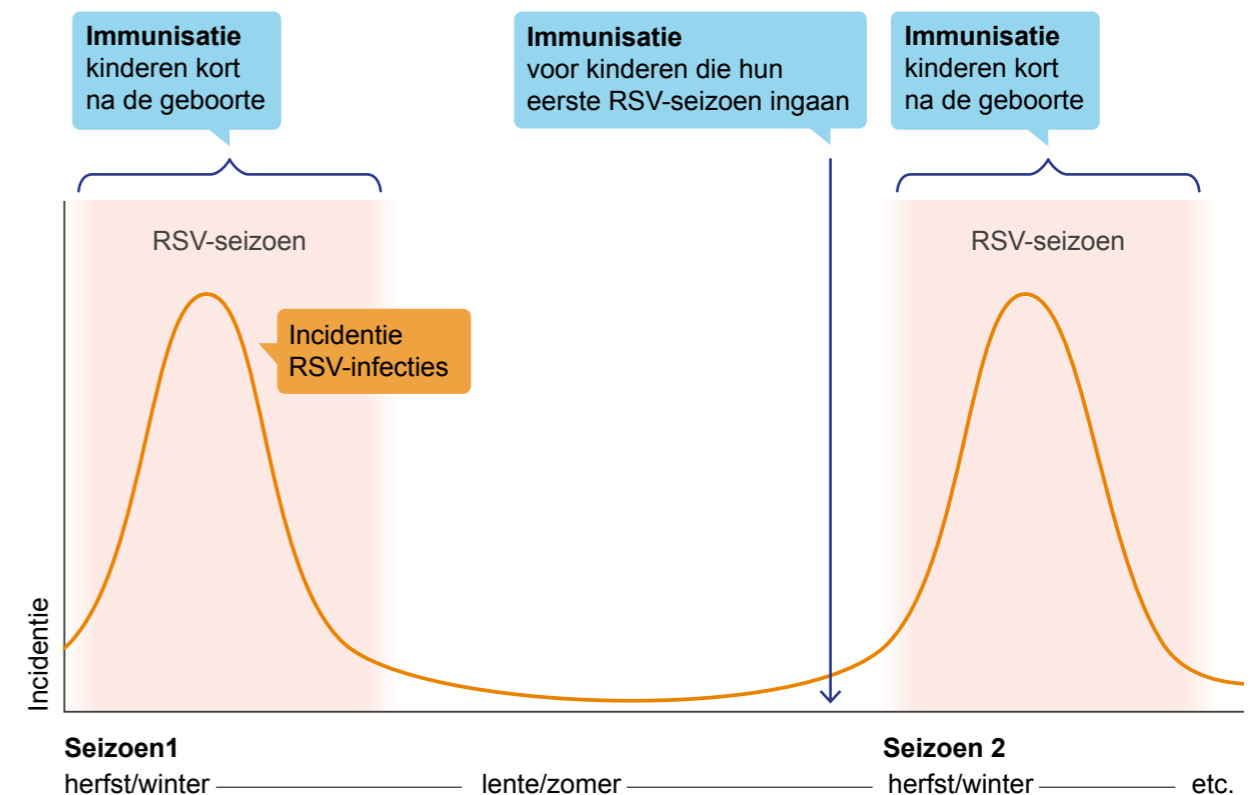
Alles overziend geeft de commissie de voorkeur aan het aanbieden van nirsevimab aan alle kinderen in hun eerste levensjaar boven het aanbieden van maternale vaccinatie aan zwangere vrouwen. Kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen worden geboren zouden nirsevimab bij voorkeur zo kort mogelijk na de geboorte aangeboden moeten krijgen (zie figuur 3).

Voor kinderen die na het RSV-seizoen geboren zijn en hun eerste RSV-seizoen ingaan, adviseert de commissie om voor de start van het RSV-seizoen nirsevimab aan te bieden.

Voor risicogroepen jonger dan 2 jaar voor wie momenteel palivizumab vergoed wordt (kinderen die voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie aangewezen zijn op zuurstoftherapie of met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is) verwijst de commissie naar Zorginstituut Nederland voor vergoeding van nirsevimab in hun

tweede levensjaar. Dat instituut heeft eerder over de vergoeding van palivizumab voor specifieke risicogroepen geadviseerd.<sup>1</sup> Op basis van de te behalen gezondheidswinst kan de commissie zich voorstellen dat nirsevimab ook in hun tweede levensjaar wordt aanbevolen.

**Kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen worden geboren krijgen kort na geboorte immunisatie aangeboden. Kinderen die later worden geboren krijgen voor de start van hun eerst RSV-seizoen immunisatie aangeboden**



**Figuur 3** Advies immunisatie na geboorte en voor de start van het RSV-seizoen





Het advies van de commissie om kinderen immunisatie met nirsevimab aan te bieden, neemt niet weg dat zwangere vrouwen op eigen initiatief en kosten tegen RSV gevaccineerd kunnen worden als daar aanleiding toe is en als een vaccin beschikbaar is in Nederland.

## 6.2 Uitvoering, deelname en draagvlak

Er is nog geen bestaande infrastructuur om kinderen kort na de geboorte nirsevimab te geven. De commissie is zich bewust van de impact die het zal hebben om een nieuwe infrastructuur op te zetten. Het is belangrijk dat dit goed geregeld wordt om kinderen tijdig te kunnen beschermen tegen RSV. De commissie beveelt aan om te onderzoeken wat de rol kan zijn van verschillende uitvoerders, zoals verloskundigen of de jeugd-gezondheidszorg.

Er is een aantal zaken in de uitvoering dat een rol speelt bij de gezondheidswinst die met het programma te behalen is, zoals de opkomst en de timing van passieve immunisatie. Omdat RSV seizoensgebonden circuleert en de immunisatie een beperkte beschermingsduur heeft, is de timing van het aanbod belangrijk. Kinderen die vlak voor of tijdens het RSV-seizoen geboren worden, hebben het meeste baat bij nirsevimab als dat kort na geboorte toegediend wordt (binnen uiterlijk twee weken). Bij kinderen die na het seizoen worden geboren, valt de meeste gezondheidswinst te behalen als nirsevimab vlak voor het RSV-seizoen gegeven wordt (voorafgaand aan de COVID-19-pandemie en in 2023 was

dit in oktober). Omdat de RSV piek over het algemeen wat eerder valt in Caribisch Nederland, zal passieve immunisatie daar ook eerder moeten starten.

Het is nog onbekend wat de acceptatie van nirsevimab in Nederland zal zijn. De vaccinatiegraad van het RVP voor zuigelingen is ongeveer 90% (niet alle vaccinaties zijn geregistreerd wegens het ontbreken van geïnformeerde toestemming).<sup>102</sup> Tussen en binnen gemeentes kan de vaccinatiegraad sterk verschillen. In Spanje was de opkomst bij het programma waarin nirsevimab werd aangeboden hoog, vooral bij kinderen die tijdens het seizoen werden geboren en binnen 24 uur na geboorte immunisatie kregen aangeboden.<sup>88</sup> De commissie benadrukt voor ons land het belang van een gedegen en goed opgezette informatievoorziening.

In vergelijking met de meeste ziektes waartegen het huidige RVP beschermt, is ziekte door RSV waarschijnlijk zichtbaarder in de media. Tijdens RSV-pieken verschijnen in de media soms berichten over kinderafdelingen in het ziekenhuis waar veel kinderen met een RSV-infectie zijn opgenomen.<sup>104</sup> Deze zichtbaarheid van RSV zou kunnen leiden tot een hoger draagvlak voor nirsevimab.

Een potentieel nadeel van immunisatie met nirsevimab is dat toediening kort na de geboorte plaatsvindt bij kinderen die vlak voor of tijdens het



RSV-seizoen worden geboren. In het huidige RVP krijgen kinderen hun eerste prik op de leeftijd van 2 of 3 maanden. Het is onbekend wat de acceptatie van ouders en professionals zal zijn van een prik op zeer jonge leeftijd (binnen twee weken na geboorte).

Kinderen die na het RSV-seizoen worden geboren kunnen te maken krijgen met meer prikken tijdens het RVP-consult op maand 3 en 5 (DKTP-*hib*-HepB, pneumokokken). De te behalen gezondheidswinst is afhankelijk van de opkomst. Opname van nirsevimab in het RVP zal in de meeste gevallen tot een extra prikmoment leiden of tot meer prikken tegelijkertijd. Als een kleine verandering in de timing tot een hogere opkomst zou leiden, dan is die hogere opkomst uiteindelijk gunstig voor de gezondheidswinst. Medisch gezien mogen er drie prikken tegelijkertijd worden toegediend en dit gebeurt ook in andere landen, maar ook hiervoor geldt dat onbekend is hoe Nederlandse ouders en professionals er nu tegenaan kijken. Onderzoek bij Nederlandse ouders (n=268) en professionals (n=187) uit 2010 laat zien dat driekwart van hen bezwaren heeft tegen de toediening van meer dan twee prikken per consult (o.a. door extra stress bij het kind).<sup>105</sup> Ander Nederlands onderzoek uit 2013 (n=1.154) laat een vergelijkbaar beeld zien (69% vond 3 prikken te veel), o.a. doordat het onmogelijk wordt om vast te stellen welk vaccin bijwerkingen heeft veroorzaakt.<sup>106</sup>

### 6.3 Onderzoek en monitoring

Om de mogelijke effecten van grootschalig gebruik van nirsevimab op de resistentie van isolaten te kunnen waarnemen, adviseert de commissie het programma en de deelname goed te monitoren in een landelijk systeem.

Het is niet uit te sluiten dat ernstige RSV-infecties verschuiven naar een latere leeftijd. Kinderen die nirsevimab hebben gehad op bijvoorbeeld een leeftijd van 0 tot 6 maanden en een jaar later hun tweede RSV-seizoen ingaan, zullen dan niet meer door nirsevimab zijn beschermd. De eerste onderzoeksresultaten gaven vooralsnog geen aanwijzing voor een dergelijke verschuiving (in een relatief kleine studiegroep).<sup>81</sup> Bovendien zullen infecties door RSV op latere leeftijd over het algemeen naar verwachting minder ernstig zijn, omdat hun luchtwegen groter zijn en meer volgroeid. Om hier nog meer zekerheid over te krijgen adviseert de commissie de leeftijd en ernst van opgenomen kinderen met bronchiolitis goed te blijven monitoren. Tot slot adviseert de commissie om het beloop van RSV-seizoenen en -pieken goed te blijven monitoren, zodat nirsevimab tijdig aangeboden kan worden.

### 6.4 Vervolgadvisering

Er zijn meerdere antistoffen en vaccins in ontwikkeling.<sup>107</sup> Het onderzoek naar de monoklonale antistof clesrovimab wordt naar verwachting in 2024 afgerond.<sup>84,108</sup> Toekomstige registratie van nieuwe antistoffen of vaccins



door de EMA kan aanleiding geven om opnieuw over het tegengaan van RSV bij kinderen te adviseren.



# literatuur



- <sup>1</sup> Zorginstituut Nederland. *Palivizumab (Synagis) bij passieve immunisatie tegen RSV bij hoog risico-kinderen*. 2006. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2006/08/28/palivizumab-synagis-bij-passieve-immunisatie-tegen-rsv-bij-hoog-risico-kinderen>
- <sup>2</sup> Gezondheidsraad. *Herziening beoordelingskader voor vaccinaties*. Den Haag 2023. <https://www.gezondheidsraad.nl/over-ons/werkwijze/vaste-werkwijzen-bij-advisering/adviseren-over-vaccinaties>
- <sup>3</sup> Teirlinck AC, van Kasteren PB. *Prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants. Background information for the Health Council of the Netherlands*. Preventie van RSV bij jonge kinderen. Actuele achtergrond informatie voor de Gezondheidsraad. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2023. <http://hdl.handle.net/10029/626833>. Geraadpleegd: 2023-07-13.
- <sup>4</sup> Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. *Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children*. J Infect Dis 1990; 162(6): 1283-1290.
- <sup>5</sup> Tijdink JM, Blanken MO, Bont L. *Nieuwe inzichten in epidemiologie en pathogenese van infecties met respiratoir syncytieel virus*. Tijdschrift voor infectieziekten 2007; 2: 137-142.
- <sup>6</sup> Black CP. *Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection*. Respir Care 2003; 48(3): 209-231; discussion 231-203.
- <sup>7</sup> Berbers G, Mollema L, van der Klis F, den Hartog G, Schepp R. *Antibody Responses to Respiratory Syncytial Virus: A Cross-Sectional Serosurveillance Study in the Dutch Population Focusing on Infants Younger Than 2 Years*. J Infect Dis 2021; 224(2): 269-278.
- <sup>8</sup> Andeweg SP, Schepp RM, van de Kassteele J, Mollema L, Berbers GAM, van Boven M. *Population-based serology reveals risk factors for RSV infection in children younger than 5 years*. Sci Rep 2021; 11(1): 8953.
- <sup>9</sup> Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. *Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus*. J Infect Dis 1991; 163(4): 693-698.
- <sup>10</sup> Kutsaya A, Teros-Jaakkola T, Kakkola L, Toivonen L, Peltola V, Waris M, et al. *Prospective clinical and serological follow-up in early childhood reveals a high rate of subclinical RSV infection and a relatively high reinfection rate within the first 3 years of life*. Epidemiol Infect 2016; 144(8): 1622-1633.
- <sup>11</sup> Mineva GM, Purtill H, Dunne CP, Philip RK. *Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention*. BMJ Glob Health 2023; 8(2): e009693.



- <sup>12</sup> Bont L. *Respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. Clinical and immunological determinants of short-term and long-term airway morbidity. Academisch proefschrift.* Universiteit Utrecht; 2001.
- <sup>13</sup> Piedimonte G, Perez MK. *Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis.* *Pediatr Rev* 2014; 35(12): 519-530.
- <sup>14</sup> Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. *The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study.* *Lancet Respir Med* 2023; 11(4): 341-353.
- <sup>15</sup> Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al. *Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets.* *J Infect Dis* 2020; 222(Suppl 7): S599-S605.
- <sup>16</sup> Smyth RL, Openshaw PJ. *Bronchiolitis.* *Lancet* 2006; 368(9532): 312-322.
- <sup>17</sup> Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. *The burden of respiratory syncytial virus infection in young children.* *N Engl J Med* 2009; 360(6): 588-598.
- <sup>18</sup> Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, Gilca R, Quach C, Brousseau N, et al. *Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis.* *Lancet Reg Health Am* 2023; 19: 100448.
- <sup>19</sup> Rossi GA, Ballarini S, Silvestri M, Sacco O, Colin AA. *Respiratory syncytial virus and airway microbiota - A complex interplay and its reflection on morbidity.* *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32(6): 1141-1151.
- <sup>20</sup> Nduaguba SO, Tran PT, Choi Y, Winterstein AG. *Respiratory syncytial virus reinfections among infants and young children in the United States, 2011-2019.* *PLoS One* 2023; 18(2): e0281555.
- <sup>21</sup> Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EA, Bont L, Checchia PA, et al. *Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease.* *Infect Dis Ther* 2016; 5(4): 417-452.
- <sup>22</sup> Chan M, Park JJ, Shi T, Martín-Torres F, Bont L, Nair H. *The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis.* *J Glob Health* 2017; 7(2): 020413.
- <sup>23</sup> Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. *Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases.* *Infect Dis Ther* 2017; 6(3): 383-411.
- <sup>24</sup> Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. *Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis.* *J Glob Health* 2015; 5(2): 020416.





- <sup>25</sup> van Hasselt TJ, Webster K, Gale C, Draper ES, Seaton SE. *Children born preterm admitted to paediatric intensive care for bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pediatr 2023; 23(1): 326.
- <sup>26</sup> Vartiainen P, Jukarainen S, Rhedin SA, Prinz A, Hartonen T, Vabalas A, et al. *Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection during the first year of life: development and validation of a clinical prediction model*. Lancet Digit Health 2023; 5(11): e821-e830.
- <sup>27</sup> Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. *Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries*. Infect Dis Ther 2016; 5(3): 271-298.
- <sup>28</sup> Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. *Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016*. Pediatrics 2020; 146(1): e20193611.
- <sup>29</sup> Wang X, Li Y, Vazquez Fernandez L, Teirlinck AC, Lehtonen T, van Wijhe M, et al. *Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions and Bed Days in Children <5 Years of Age in 7 European Countries*. J Infect Dis 2022; 226(Suppl 1): S22-S28.
- <sup>30</sup> Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Visser GH, et al. *Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study*. Pediatrics 2011; 127(1): 35-41.
- <sup>31</sup> Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Donker G, van Gageldonk-Lafeber A, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2018/2019*. Surveillance van griep en andere luchtweginfecties: winter 2018/2019. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2019. <http://hdl.handle.net/10029/623227>. Geraadpleegd: 2019-09-09t13:23:06z.
- <sup>32</sup> Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Hendriksen J, Hooiveld M, et al. *Annual report Surveillance of COVID-19, influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2020/2021*. Surveillance van COVID-19, griep en andere luchtweginfecties: winter 2020/2021. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021. <http://hdl.handle.net/10029/625260>. Geraadpleegd: 2021-09-15t08:25:52z.
- <sup>33</sup> Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Hendriksen J, van der Hoek W, et al. *Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2019/2020*. Surveillance van griep en andere luchtweginfecties: winter 2019/2020. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021. <http://hdl.handle.net/10029/624659>. Geraadpleegd: 2021-01-28t12:52:07z.
- <sup>34</sup> Reukers DFM, van Asten L, Brandsema PS, Dijkstra F, Hendriksen JMT, Hooiveld M, et al. *Annual report Surveillance of COVID-19, influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2021/2022*. Surveillance van COVID-19, griep en andere luchtweginfecties: winter 2021/2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2022. <http://hdl.handle.net/10029/626085>. Geraadpleegd: 2022-09-13t07:57:52z.



- <sup>35</sup> Gijtenbeek RG, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJ. *RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort*. Eur J Pediatr 2015; 174(4): 435-442.
- <sup>36</sup> Zomer-Kooijker K, Uiterwaal CS, van der Gugten AC, Wilbrink B, Bont LJ, van der Ent CK. *Decreased lung function precedes severe respiratory syncytial virus infection and post-respiratory syncytial virus wheeze in term infants*. Eur Respir J 2014; 44(3): 666-674.
- <sup>37</sup> Rave N, Wildenbeest JG, Bont L. *Leeftijdsverdeling RSV gerelateerde ziekenhuisopnames: preliminaire analyses SPREAD studie (nog niet gepubliceerd)*. Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.
- <sup>38</sup> Linssen RS, Bem RA, Kapitein B, Rengerink KO, Otten MH, den Hollander B, et al. *Burden of respiratory syncytial virus bronchiolitis on the Dutch pediatric intensive care units*. Eur J Pediatr 2021; 180(10): 3141-3149.
- <sup>39</sup> Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis*. Lancet 2022; 399(10340): 2047-2064.
- <sup>40</sup> Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P. Conflict of interest: None declared. *Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016*. Euro Surveill 2018; 23(5): 17-00284.
- <sup>41</sup> Vos LM, Teirlinck AC, Lozano JE, Vega T, Donker GA, Hoepelman AI, et al. *Use of the moving epidemic method (MEM) to assess national surveillance data for respiratory syncytial virus (RSV) in the Netherlands, 2005 to 2017*. Euro Surveill 2019; 24(20): 1800469.
- <sup>42</sup> RIVM. *Stand van zaken RS (respiratoir syncytieel)-virus*. <https://www.rivm.nl/rs-virus/stand-van-zaken-rs-virus>.
- <sup>43</sup> Klous G, McDonald S, de Boer P, van Hoek A, Franz E, van Rooijen M. *Staat van Infectieziekten in Nederland, 2021*. State of Infectious Diseases in the Netherlands, 2021. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2022. <http://hdl.handle.net/10029/626319>. Geraadpleegd: 2022-12-14t10:33:31z.
- <sup>44</sup> Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The authors declare no competing interest. *The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections*. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117(48): 30547-30553.
- <sup>45</sup> den Hartog G, van Kasteren PB, Schepp RM, Teirlinck AC, van der Klis FRM, van Binnendijk RS. *Decline of RSV-specific antibodies during the COVID-19 pandemic*. Lancet Infect Dis 2023; 23(1): 23-25.
- <sup>46</sup> Cohen J. *Will viral interference hold off the tripledemic?* Science 2022; 378(6622): 814-815.
- <sup>47</sup> Piret J, Boivin G. *Viral Interference between Respiratory Viruses*. Emerg Infect Dis 2022; 28(2): 273-281.
- <sup>48</sup> Callaway E. *COVID's future: mini-waves rather than seasonal surges*. Nature 2023; 617(7960): 229-230.



- <sup>49</sup> Verhagen LM, Steingrover R. *Luchtwegvirussen bij ziekenhuisopnames van kinderen op Sint Maarten: preliminaire analyses (niet gepubliceerd)*. St. Maarten: Sint Maarten Medical Center.
- <sup>50</sup> Fundashon Mariadal Bonaire. *Persoonlijke communicatie RSV-seizoen op Bonaire - 6 december 2023*.
- <sup>51</sup> Gonik B. *The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults and Reproductive-Aged Women*. *Glob Health Sci Pract* 2019; 7(4): 515-520.
- <sup>52</sup> Manti S, Leonardi S, Rezaee F, Harford TJ, Perez MK, Piedimonte G. *Effects of Vertical Transmission of Respiratory Viruses to the Offspring*. *Front Immunol* 2022; 13: 853009.
- <sup>53</sup> Hause AM, Panagiotakopoulos L, Weintraub ES, Sy LS, Glenn SC, Tseng HF, et al. *Adverse Outcomes in Pregnant Women Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Infection: A Case Series*. *Clin Infect Dis* 2021; 72(1): 138-140.
- <sup>54</sup> Regan AK, Klein NP, Langley G, Drews SJ, Buchan S, Ball S, et al. *Respiratory Syncytial Virus Hospitalization During Pregnancy in 4 High-income Countries, 2010-2016*. *Clin Infect Dis* 2018; 67(12): 1915-1918.
- <sup>55</sup> Chu HY, Katz J, Tielsch J, Khatry SK, Shrestha L, LeClerq SC, et al. *Clinical Presentation and Birth Outcomes Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Pregnancy*. *PLoS One* 2016; 11(3): e0152015.
- <sup>56</sup> Kenmoe S, Chu HY, Dawood FS, Milucky J, Kittikraisak W, Matthewson H, et al. *Burden of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infections during pregnancy*. *J Infect Dis* 2023: jiad449.
- <sup>57</sup> European Medicines Agency. *Bijlage I Samenvatting van de productkenmerken - Abrysvo*. 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_nl.pdf).
- <sup>58</sup> Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. *Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants*. *N Engl J Med* 2023; 388(16): 1451-1464.
- <sup>59</sup> Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. *Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine When Coadministered With a Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine*. *J Infect Dis* 2022; 225(12): 2077-2086.
- <sup>60</sup> Boytchev H. *FDA advisers back Pfizer's maternal RSV vaccine after voicing safety concerns*. *Bmj* 2023; 381: 1187.
- <sup>61</sup> Boytchev H. *Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births*. *Bmj* 2023; 381: 1021.
- <sup>62</sup> FDA. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023 - FDA Briefing Document - Respiratory Syncytial Virus Vaccine (Proposed Trade Name: Abrysvo)*. 2023. <https://www.fda.gov/media/168185/download>.
- <sup>63</sup> FDA. *FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants*. <https://www.fda.gov/news-events/press->



[announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants.](#)

- <sup>64</sup> European Medicines Agency. *Abrysvo - Risk Management Plan*. 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/abrysvo-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/abrysvo-epar-risk-management-plan_en.pdf)
- <sup>65</sup> Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. *Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy*. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36(5): 248-255.
- <sup>66</sup> Kuipers EJ. *Besluit COVID-19-vaccinatieronde voor specifieke doelgroepen in het najaar van 2023 [Kamerbrief]*. VWSs. 2023. <https://open.overheid.nl/documenten/c70c85d5-d5cb-4959-bf68-78d53e915214/file>
- <sup>67</sup> RIVM. *RVP-richtlijn Uitvoering Rijksvaccinatieprogramma 2023: Maternale vaccinaties*. Bilthoven, 2023. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/6-maternale-kinkhoestvaccinatie>.
- <sup>68</sup> Stichting Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NFKF). *Kinderformularium - Palivizumab 2014* 2014. <https://kinderformularium.nl/geneesmiddel/573/palivizumab>
- <sup>69</sup> Regeling van de Minister van Volksgezondheid WeSvs. nr. Z/ VV-2611957, houdende regels ter zake van de uitvoering van de Zorgverzekeringswet (Regeling zorgverzekering). 2005.
- <sup>70</sup> The Impact-RSV Study Group. *Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants*. *Pediatrics* 1998; 102(3): 531-537.
- <sup>71</sup> Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. *Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease*. *J Pediatr* 2003; 143(4): 532-540.
- <sup>72</sup> Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. *Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 11(11): Cd013757.
- <sup>73</sup> Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. *Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries*. *Paediatr Respir Rev* 2020; 33: 35-44.
- <sup>74</sup> Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. *Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children*. *Infect Dis Ther* 2018; 7(1): 87-120.
- <sup>75</sup> Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. *Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective*. *Int J Pediatr* 2014; 2014: 571609.
- <sup>76</sup> European Medicines Agency. *Bijlage I Samenvatting van de productkenmerken - Nirsevimab* 2022.





- <sup>77</sup> Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. *Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants*. *N Engl J Med* 2022; 386(9): 837-846.
- <sup>78</sup> Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. *Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants*. *N Engl J Med* 2023; 388(16): 1533-1534.
- <sup>79</sup> Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. *Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants*. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 415-425.
- <sup>80</sup> Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. *Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials*. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7(3): 180-189.
- <sup>81</sup> Dagan R, Hammitt LL, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. *Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in their Second RSV Season*. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2024: piad113.
- <sup>82</sup> Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. *Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity*. *N Engl J Med* 2022; 386(9): 892-894.
- <sup>83</sup> Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. *Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants*. *N Engl J Med* 2023; 389(26): 2425-2435.
- <sup>84</sup> Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. *A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants*. *Sci Transl Med* 2017; 9(388): eaaj1928.
- <sup>85</sup> Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, Morehouse C, Abram ME, Ahani B, et al. *Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data*. *Lancet Infect Dis* 2023; 23(7):856-866.
- <sup>86</sup> Langedijk AC, Harding ER, Konya B, Vrancken B, Lebbink RJ, Evers A, et al. *A systematic review on global RSV genetic data: Identification of knowledge gaps*. *Rev Med Virol* 2022; 32(3): e2284.
- <sup>87</sup> Lin GL, Drysdale SB, Snape MD, O'Connor D, Brown A, MacIntyre-Cockett G, et al. *Distinct patterns of within-host virus populations between two subgroups of human respiratory syncytial virus*. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5125.
- <sup>88</sup> Martín-Torres F, Mirás-Carballal S, Durán-Parrondo C. *Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023*. *Euro Surveill* 2023; 28(49).



- <sup>89</sup> The Luxembourg Government. *New immunisation to protect newborns and young children against bronchiolitis*. [https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes\\_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html](https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html).
- <sup>90</sup> la Haute Autorité de santé. *Réponses Rapides: Nirsevimab (Beyfortus®) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse\\_rapide\\_\\_nirsevimab\\_beyfortus.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse_rapide__nirsevimab_beyfortus.pdf).
- <sup>91</sup> Sanidad Md. *Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024*. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>.
- <sup>92</sup> Läkemedelsverket. *Beyfortus (nirsevimab)*. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/beyfortus-nirsevimab>.
- <sup>93</sup> JCVI. *Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023* 2023. <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>
- <sup>94</sup> Hoge Gezondheidsraad. *Preventieve strategieën tegen RSV bij kinderen*. Brussel2023.
- <sup>95</sup> Centers for Disease Control and Prevention. *RSV Vaccination for Pregnant People*. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/public/pregnancy.html>.
- <sup>96</sup> Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. *Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72(41): 1115-1122.
- <sup>97</sup> Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. *Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72(34): 920-925.
- <sup>98</sup> Getaneh AM, Li X, Mao Z, Johannesen CK, Barbieri E, van Summeren J, et al. *Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries*. *Vaccine* 2023; 41(9): 1623-1631.
- <sup>99</sup> Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. *Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children*. *J Infect Dis* 2022; 226(Suppl 1): S95-s101.





- <sup>100</sup> Technische werkgroep kosten en baten van preventie. *Preventie op waarde schatten*. 2023. <https://open.overheid.nl/documenten/92ad7df5-0b1f-4dcc-b7f1-efb7cd6ee6b5/file>
- <sup>101</sup> Hodgson D, Wilkins N, van Leeuwen E, Watson CH, Crofts J, Flasche S, et al. *Protecting infants against RSV disease: an impact and cost-effectiveness comparison of long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination*. The Lancet Regional Health - Europe 2024: 100829.
- <sup>102</sup> van Lier EA, Hament JM, Knijff M, Westra M, Ernst A, Giesbers H, et al. *Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2022*. Vaccination coverage and annual report of the National Immunisation Programme in the Netherlands, 2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2023. <http://hdl.handle.net/10029/626797>. Geraadpleegd: 2023-06-29t07:27:51z.
- <sup>103</sup> Zorginstituut Nederland. *GIP databank: Vergoeding 2018-2022 voor ATC-subgroep J06BD01: Palivizumab* [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel\\_g\\_00-totaal=B\\_01-basis&tabel\\_h\\_00-totaal=B\\_01-basis&geg=vg&spec=&item=J06BD01](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_01-basis&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=vg&spec=&item=J06BD01).
- <sup>104</sup> NOS. *Kinderziekenhuizen druk door RS-virus, 'maar we kunnen het aan'*. <https://nos.nl/artikel/2457847-kinderziekenhuizen-druk-door-rs-virus-maar-we-kunnen-het-aan>.
- <sup>105</sup> Kleijne DE, Kaaijk P, Rots NY. *Uitbreiding van het aantal vaccinaties per consult, gezichtspunten van ouders en professionals*. Bilthoven: Nederlands Vaccin Instituut; 2010.
- <sup>106</sup> Kaaijk P, Kleijne DE, Knol MJ, Harmsen IA, Ophorst OJ, Rots NY. *Parents' attitude toward multiple vaccinations at a single visit with alternative delivery methods*. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(8): 2483-2489.
- <sup>107</sup> PATH. *RSV Vaccine and mAb Snapshot*. <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>.
- <sup>108</sup> Tang A, Chen Z, Cox KS, Su HP, Callahan C, Fridman A, et al. *A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein*. Nat Commun 2019; 10(1): 4153.



## Commissie en geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

### Samenstelling Commissie Vaccinaties voor het advies *Immunisatie tegen RSV in het eerste*

#### *levensjaar*

- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg, *voorzitter*
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam, *vicevoorzitter*
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- dr. R. van der Graaf, associate professor medische ethiek, UMC Utrecht
- dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland
- dr. J.A.R. van den Hoek, reizigersgeneeskundige en gepensioneerd arts-infectieziektebestrijding, Amsterdam
- dr. F.J. Meijman, gepensioneerd huisarts en emeritus hoogleraar medische publiekscommunicatie, Amsterdam
- dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog (perinatoloog), Erasmus MC, Rotterdam
- drs. E. Vlaanderen, arts maatschappij & gezondheid, stafarts, jeugdarts, GGD Hollands Noorden, Alkmaar

#### Geraadpleegd deskundigen<sup>a</sup>

- prof. dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde, hoofd afdeling interne geneeskunde, Amsterdam UMC

- prof. dr. J. Berkhof, hoogleraar epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC
- prof. dr. M. Schim van der Loeff, hoogleraar Epidemiologie van Seksueel Overdraagbare Infecties, Amsterdam UMC, GGD Amsterdam
- prof. dr. C. Schultsz, arts-microbioloog, hoogleraar Global Health, Afdeling Global Health en Afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC-AMC
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- prof. dr. R. Sanders, hoogleraar experimentele vaccinologie, Amsterdam UMC

#### Waarnemers<sup>a</sup>

- em. prof. dr. ir. T. Smid, Amsterdam UMC
- dr. S. Knies, Zorginstituut Nederland, Diemen
- dr. A. van der Waal, Zorginstituut Nederland, Diemen
- drs. J.M. Hament, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- dr. L. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- E. van Daalen, MSc., VWS, Den Haag
- E. Lubbes, MSc., VWS, Den Haag

#### Secretarissen

- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. R. Hofman, Gezondheidsraad, Den Haag

<sup>a</sup> Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Immunisatie tegen RSV in het eerste levensjaar.  
Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/03.

Auteursrecht voorbehouden

