

Folia Pharmacotherapeutica januari 2024

Passieve bescherming tegen RSV van zuigelingen door vaccinatie van de moeder

Met de commercialisering van Abrysvo® is er in België een eerste RSV-vaccin bestemd voor de **passieve bescherming van zuigelingen via vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36)**.

Vaccinatie van de moeder leidt tot een daling van het aantal **symptomatische RSV-infecties bij zuigelingen tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte**, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties) en een Number Needed to Vaccinate (NNV) van 58 resp. 81. Belangrijke vragen blijven onbeantwoord (bv. over toediening aan vrouwen met een hoogrisicozwangerschap en over effect op mortaliteit) en de veiligheid moet beter worden gedocumenteerd.

Het vaccin is duur en wordt niet terugbetaald (situatie op 10/01/2024).

Een **tweede vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** is sinds 10 januari 2024 beschikbaar in België: **Abrysvo®** (hoofdstuk 12.1.1.17.).

Abrysvo® is het **eerste vaccin tegen RSV bestemd voor de passieve bescherming van zuigelingen in de eerste 6 levensmaanden, dit via vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap**. Het doel van de vaccinatie is het opwekken van antilichamen tegen RSV-glycoproteïne F bij de moeder, die dan via de placenta terecht komen in de bloedbaan van de foetus. In dit artikel bespreken we de gegevens over werkzaamheid ter bescherming van de zuigeling, en veiligheid.

Het **vaccinatieschema** voor Abrysvo® bestaat uit 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus) tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld. De **kostprijs** van Abrysvo® bedraagt € 185,10 voor 1 injectie (niet terugbetaald, situatie op 10/01/2024).

Abrysvo® kan ook gebruikt worden voor de vaccinatie van volwassenen ≥ 60 jaar tegen RSV: zie het Folia-artikel Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers [Folia januari 2024].

De Matisse-studie: gerandomiseerde studie bij zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling

De vergunning van Abrysvo® voor de passieve bescherming van de zuigeling is vooral gebaseerd op een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij zwangere vrouwen in 18 landen (Matisse-studie). De publicatie in NEJM (april 2023^{1,2}) gaat over 7 358 zwangere vrouwen en betreft een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse. De studie liep over vier RSV-seizoenen (twee in het noordelijk halfrond en twee in het zuidelijk halfrond). In het kort over de studie:

- **Geïnccludeerde vrouwen:** 3 682 vrouwen kregen het RSV-vaccin, 3 676 vrouwen kregen placebo. Mediane leeftijd: 29 jaar op ogenblik van de vaccinatie.
- **Waren uitgesloten:** immuungecompromitteerde vrouwen; vrouwen met antecedenten van of risicofactoren voor zwangerschapscomplicaties



Het gaat o.a. om: vrouwen met pre-eclampsie, niet-gecontroleerde zwangerschapshypertensie of tekenen van premature arbeid; vrouwen die bij een vorige zwangerschap geconfronteerd waren met onder andere vroeggeboorte, doodgeboorte of met een kind met een genetische afwijking of een significante congenitale afwijking; vrouwen met een meerlingenzwangerschap.

- **Vaccinatieschema:** 1 injectie intramusculair tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. De zwangerschapsduur bedroeg 31 weken (mediaanwaarde) op het ogenblik van de vaccinatie.

Werkzaamheid: bescherming tegen RSV bij de zuigeling

We vermelden hier enkel de resultaten “gedurende 180 dagen na de geboorte” voor de primaire eindpunten en voor het secundaire eindpunt “hospitalisatie”. Andere resultaten (bv. “gedurende 90 dagen na de geboorte”) zijn te vinden in de studiepublicatie, en in het KCE-rapport *Evaluation of Abrysvo® maternal vaccine against RSV infection in adults (19/12/2023)*. We hebben de absolute cijfers en de Numbers Needed to Vaccinate (NNV, zie “+ meer info”) overgenomen van het KCE-rapport.

• Primair eindpunten

- Preventie van **symptomatische** (zie “+ meer info”), PCR-bevestigde **RSV-infecties** vastgesteld door een gezondheidswerker **gedurende 180 dagen na de geboorte**: 57/3 495 kinderen (1,6%) in de RSV-vaccingroep en 117/3 480 kinderen (3,4%) in de placebogroep. Dit komt neer op een **bescherming van 51%** [97,6%-BI van 29 tot 67]. Het absolute risicoverschil bedraagt 1,7% en de **Number Needed to Vaccinate (NNV) 58 (95%-BI van 41 tot 100)**.
- Preventie van **symptomatische, ernstige** (zie “+ meer info”), PCR-bevestigde **RSV-infecties** vastgesteld door een gezondheidswerker **gedurende 180 dagen na de geboorte**: 19/3 495 kinderen (0,5%) in de RSV-vaccingroep versus 62/3 480 kinderen (1,8%) in de placebogroep. Dit komt neer op een **bescherming van 69%** [97,6%-BI van 44 tot 84]. Het absoluut risicoverschil bedraagt 1,2% en de **NNV 81 (95%-BI van 57 tot 136)**.



- **“Symptomatisch” werd gedefinieerd als:** minstens 1 van vooraf gedefinieerde tekenen/symptomen: oa loopneus gedurende ≥ 24 uur, hoest, moeilijke ademhaling, apneu
- **“Ernstige infectie” werd gedefinieerd als:** minstens 1 van volgende voorwaarden: snelle ademhaling, zuurstofsaturatie $< 93\%$, high flow nasale canule of mechanische beademing (invasief of niet-invasief), opname op intensieve-zorgafdeling gedurende > 4 uur, geen respons of bewustzijnsverlies.
- De Number Needed to Vaccinate (NNV) wordt berekend als $1/\text{absolute risicoreductie}$. Nadeel van de NNV is dat de uitkomst kan afwijken van de werkelijke situatie, omdat bij de berekening alleen het directe effect en niet de indirecte effecten (zoals eventuele groepsimmunitet), worden meegenomen.³

- **Secundair eindpunt:** preventie van **RSV-gerelateerde hospitalisatie gedurende 180 dagen na de geboorte**: 19/3 495 kinderen (0,5%) in de RSV-vaccingroep versus 44/3 480 kinderen (1,3%) in de placebogroep. Dit komt neer op een **bescherming van 57%** [99,17%-BI van 10 tot 81]. Het absoluut risicoverschil bedraagt 0,7% en de **NNV 138 (95%-BI van 85 tot 361)**. (nota: niet alle gehospitaliseerde kinderen hadden een RSV-infectie die voldeed aan het criterium “ernstig”).
- Er was geen effect van vaccinatie op de incidentie van lage-luchtweginfecties om eender welke reden.

Veiligheid

- **Lokale reacties** (RSV-vaccin versus placebo) binnen de 7 dagen na de injectie: **pijn ter hoogte van de injectieplaats** was meest frequent: 41% (versus 10%). Andere reacties: erytheem (7% versus $< 1\%$) en zwelling (6% versus $< 1\%$).
- **Systemische reacties** (RSV-vaccin versus placebo) binnen de 7 dagen na de injectie: **spierpijn** (27% versus 17%) en **hoofdpijn** (31% versus 28%) waren frequenter in de RSV-vaccingroep. De frequentie van moeheid (46% versus 44%), nausea (20% versus 19%) en diarree (11% versus 12%) was vergelijkbaar.
- Deze lokale en systemische reacties waren meestal mild tot matig ernstig, en duurden minder dan 2 dagen bij de helft van de vrouwen.
- Hoewel statistisch gezien niet frequenter in de RSV-vaccingroep dan in de placebogroep, was de incidentie numeriek wel iets hoger in de RSV-vaccin groep voor de “adverse events of special interest” premature bevalling” (gedefinieerd als zwangerschapsduur < 37 weken: 5,7% versus 4,7%) en laag geboortegewicht (5,1% versus 4,3%). De incidentie van pre-eclampsie tot 6 maand na vaccinatie bedroeg 1,8% (vaccingroep) en 1,4% (placebogroep).
- In de RSV-vaccingroep waren er 4 ernstige ongewenste events die door de onderzoekers causaal werden gerelateerd aan het vaccin: 1 geval van pijn in de arm gevolgd door pijn ter hoogte van de onderste ledematen; 1 geval van premature arbeid; 1 geval van systemische lupus erythematoses; 1 geval van eclampsie.

Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad (HGR)?

- Voor het **RSV-seizoen 2023-2024** “steunt de HGR de individuele toediening van het vaccin bij elke zwangere vrouw die naar verwachting vóór eind maart 2024 zal bevallen”: zie Advies 9760 (21/12/2023).⁴

Enkele commentaren van het BCFI over bescherming tegen RSV van de zuigeling via vaccinatie van de moeder

- Het aantal **symptomatische RSV-infecties bij zuigelingen tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte neemt af door vaccinatie van de moeder**, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties) en een Number Needed to Vaccinate (NNV) van 58 resp. 81. Omdat de studies zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus, zijn de gevonden incidentiecijfers lager dan gebruikelijk en de Numbers Needed to Vaccinate hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- Er blijven een aantal **aandachtspunten en onbeantwoorde vragen**.
 - De studie laat **geen** uitspraak toe over het effect op RSV-gerelateerde **mortaliteit of opname op een intensieve zorgafdeling** bij de zuigelingen.
 - Er zijn op dit ogenblik geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van RSV-vaccinatie bij **immuungecompromiteerde vrouwen en bij vrouwen met een hoogrisicozwangerschap (bv. met hoog risico van preterm geboorte)**.
 - Er moeten **meer gegevens worden verzameld over de veiligheid** van de RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen. Hoewel statistisch gezien niet significant was de frequentie van onder andere premature geboorte toch in het nadeel van het RSV-vaccin, en dit blijft een bezorgdheid^{5,6}. De fase 3-studie van een ander RSV-vaccin (van de firma GSK) bij zwangere vrouwen werd in 2022 vroegtijdig gestopt wegens een verhoogde incidentie van neonatale sterfte en premature geboorte in de RSV-vaccingroep⁶.



- Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA heeft aan de firma verantwoordelijk voor Abrysvo® gevraagd om de incidentie van preterm geboorte en van laag geboortegewicht op te volgen in de geplande post-marketing-studies.
- Volgens het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap FDA laten de gegevens op dit ogenblik niet toe om een causaal verband tussen preterm geboorte en Abrysvo® te bevestigen of te verwerpen. Om elk potentieel risico van premature bevalling vóór week 32 te vermijden, beveelt de FDA RSV-vaccinatie aan in de loop van de zwangerschapsweken 32 tot 36. Voor het EMA kan de vaccinatie gebeuren van week 24 tot week 36.
- De FDA heeft daarenboven bijkomende studies vereist die in het bijzonder premature geboorte en hypertensieve zwangerschapscomplicaties verder onderzoeken.

- **Toediening samen met andere vaccins:**
 - De SKP van Abrysvo® beveelt een **interval van minstens 2 weken** aan tussen **toediening van het RSV-vaccin en toediening van het vaccin tegen kinkhoest**. Kinkhoestvaccinatie gebeurt met het gecombineerd vaccin difterie-tetanus-kinkhoest, en wordt aanbevolen tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek. De immuunrespons op de kinkhoestcomponent was bij gezonde niet-zwangere vrouwen lager bij gelijktijdige toediening dan bij afzonderlijke toediening, al is de klinische significantie van deze bevinding niet duidelijk. Rekening houdend met het interval van minstens 2 weken beveelt de **Hoge Gezondheidsraad de RSV-vaccinatie** aan in de loop van de **zwangerschapsweken 28 tot 36**.
 - Er moeten nog gegevens verzameld worden over gelijktijdige toediening met het **influenzavaccin** en het **COVID-19-vaccin**. Volgens de SKP en de Hoge Gezondheidsraad kan het RSV-vaccin gelijktijdig met het influenzavaccin worden toegediend.
- **Bronchiolitis door RSV** is wereldwijd de meest voorkomende lage luchtweginfectie bij jonge kinderen, met nood aan hospitalisatie (en vaak ook intensieve zorg) bij ongeveer 2% van de geïnfecteerde kinderen. Tot meer dan 95% van de fatale gevallen van RSV-infecties treden op in **lage- en**

middelhoge-inkomstlanden.⁷ Een cohortonderzoek⁸ in **5 Europese hoge-inkomstlanden** (o.a. Nederland), met cijfers van 2017-2020 (vóór de COVID-pandemie), toont dat sterfte van pasgeborenen door een RSV-infectie nauwelijks voorkomt. De incidentie van RSV-gerelateerde hospitalisaties bij gezonde atermen zuigelingen in het 1^{ste} levensjaar bedroeg 1,8% (waarvan 60% bij kinderen jonger dan 3 maanden): dit werd omgerekend als 1 op 56 gezonde atermen kinderen per jaar.

- Naast de RSV-vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap zit er nog een andere strategie ter preventie van RSV bij de zuigeling in de pijplijn: **nirsevimab**. Het gaat om een langwerkend antilichaam gericht tegen RSV, dat slechts eenmalig in een RSV-seizoen moet worden toegediend aan de zuigeling (in tegenstelling tot palivizumab dat tot 5 keer in een RSV-seizoen moet worden toegediend).



Commercialisering van nirsevimab wordt verwacht voor het RSV-seizoen 2024-2025. Het zal belangrijk zijn beide strategieën optimaal in te zetten, rekening houdend met kosten en werkzaamheid. Het hierboven geciteerde Advies van de Hoge Gezondheidsraad (Advies 9760 (21/12/2023)) geeft reeds aanbevelingen, maar we komen hierop terug wanneer nirsevimab beschikbaar komt.

Specialiteitsnamen:

- Vaccins tegen RSV: Abrysvo®, Arexvy® (zie Repertorium)

Algemene bronnen

- European Public Assessment Report (EPAR) Abrysvo®: website EMA
- KCE. Abrysvo® (19/12/2023): Evaluation of Abrysvo® maternal vaccine against RSV infection in infants. Website KCE of PDF
- Vaccin RSVPreF (Abrysvo®) chez les femmes enceintes en prévention des infections par le VRS chez leur enfant après la naissance. Moins d'infections sévères et d'hospitalisations, mais plus de prématurités et de nombreuses inconnus. La Revue Prescrire 2023 ;43 :885-890
- Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

Specifieke bronnen

- 1 Kampmann B, Madhi SA, Munjal I et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med 2023; 388:1451-1464 (DOI: 10.1056/NEJMoa2216480)
- 2 Karron RA. Editorial. RSV illness in the young and the old – The beginning of the end? N Engl J Med 2023; 388:1522-1524 (DOI: 10.1056/NEJMe2302646)
- 3 Hashim A et al. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. Vaccine 2015;33:753-8 (DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.12.033)
- 4 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Preventie tegen RSV bij kinderen. Advies 9760.21/12/2023
- 5 Boytchev H. News. FDA advisers back Pfizer's maternal RSV vaccine after voicing safety concerns. BMJ 2023;381:p1187 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1187>)
- 6 Boytchev H. News analysis. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. BMJ 2023;381:p1021 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1021>)
- 7 Robinson E en Smyth RL. Editorial. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. BMJ 2023;381:p1023 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1023>). Met verwijzing naar Li Y 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;399:2047-64 (doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0)
- 8 Wildenbeest JG et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. Lancet Respir Med 2023;11:341-53 ([https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00414-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00414-3/fulltext))

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.