

Standpunt Passieve immunoprophylaxe met Palivizumab

Versie februari 2022

Namens:

NVK sectie Neonatologie

NVK sectie Kinderlongziekten

NVK sectie Pediatriche Infectieziekten en Immunologie

NVK sectie Kindercardiologie (voor de indicatie voor de groep met cardiale afwijkingen)

Auteurs: P. Merkus (sectie kinderlongziekten), R. Swarte, T. Pols (sectie neonatologie)

Geldigheid: de geldigheid van dit standpunt is 5 jaar. Daarna zal het door de betrokken secties geëvalueerd moeten worden. Deze verantwoordelijkheid ligt bij de sectie neonatologie.

Disclosure statement: Geen van de auteurs heeft banden met de farmaceutische industrie met betrekking tot dit onderwerp of andere conflicterende belangen.

Aanleiding voor herziening standpunt

Het laatste NVK standpunt dateert van 2005. Inmiddels zijn publicaties verschenen die herziening rechtvaardigen. Door voortschrijdend inzicht en publicaties sinds de registratie is meer bekend over de werkzaamheid, kosteneffectiviteit en veranderingen in de incidentie, morbiditeit en prognose van ex-premature kinderen. Daarnaast zijn ook nieuwe neveneffecten van deze vorm van passieve immunisatie bekend geworden. Een en ander heeft geleid tot aanscherpen van de indicatiestelling door verschillende buitenlandse beroepsverenigingen.

Samenvatting

Deze indicatiestelling van Palivizumab is in 2021 opgesteld n.a.v. voortschrijdend inzicht binnen de internationale kindergeneeskundige beroepsgroepen, en recentere (inter)nationale publicaties. De afgelopen decennia hebben getoond dat de respiratoire morbiditeit en - prognose na prematuriteit in het algemeen is verbeterd, en dat preventie van virale blootstelling door leefregels heeft geleid tot minder ziekenhuisopnames.

De voornaamste herziening betreft de argumenten voor indicatie voor Palivizumab voor de groep kinderen geboren na een zwangerschapsduur tussen 30 en 32 weken, zonder onderliggend lijden. Bij deze groep kinderen wordt aanbevolen de indicatie voor passieve immunisatie met Palivizumab te bepalen afhankelijk van risicofactoren, klinische conditie en de wens van ouders (shared decision making).

Methode

Evaluatie van buitenlandse richtlijnen, aanbevelingen en wetenschappelijke publicaties van de afgelopen 10 jaar. Gezien het voorwerk dat door diverse buitenlandse beroepsorganisaties is verricht, is een systematische review en volwaardige richtlijnontwikkeling buiten proportie en onnodig. Een commentaar- en autorisatieronde langs de verschillende secties heeft plaatsgevonden.

Achtergrond

RSV infectie is een belangrijke oorzaak voor luchtweginfecties en opnames op medium of intensive care van jonge kinderen. Palivizumab is geregistreerd ter voorkoming van ziekenhuisopnames vanwege een ernstige RSV infectie bij kwetsbare jonge kinderen. Palivizumab is geregistreerd op basis van de Impact study uit 1998, voor prematuren geboren na een zwangerschapsduur tot 35 weken. Er werd aangetoond dat ziekenhuisopnames vanwege ernstige RSV infectie minder vaak voorkwam in de interventiegroep dan in de controlegroep, bij prematuriteit < 35 week, en bij kinderen met BPD/CLD. De interventiegroep had minder opnamedagen en minder opnames op de intensive care met numbers needed to treat (NNT) overall, voor prematuriteit zonder, en met BPD van respectievelijk 17, 16 en 20.

In 2005 werd door de NVK het standpunt Palivizumab gepubliceerd met daarin de indicatie:

- Ex-prematuren met bronchopulmonale dysplasie.
- Kinderen met een ernstige vorm van bronchopulmonale dysplasie en behandelingsbehoefte in het tweede levensjaar.
- Ex-prematuren die geboren zijn na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken zonder bronchopulmonale dysplasie (BPD).
- Sommige kinderen met ernstige aandoeningen die al in het eerste jaar ernstige pulmonale problemen hebben (o.a. cystic fibrosis, bepaalde aangeboren hartafwijkingen en afweerstoornissen).

In 2006 werd Palivizumab opgenomen in het basispakket door het Zorginstituut met de kanttekening dat de profylaxe niet als kosteneffectief werd beschouwd.

Inhoud

- [Buitenlandse richtlijnen - onderbouwing](#)
- [Epidemiologie](#)
- [Effectiviteit Palivizumab, numbers needed to treat \(NNT\)](#)
- [Gebruik Palivizumab in Nederland/ Draagvlak](#)
- [Kosteneffectiviteit](#)
- [Modificeerbare risicofactoren/ Alternatieve preventieve maatregelen](#)
- [De nieuwe aanbeveling](#)
- [Referenties](#)

Buitenlandse richtlijnen - Onderbouwing

De Amerikaanse, Canadese, Engelse en Australische pediatrie organisaties hebben hun richtlijnen voor behandeling van RSV bronchiolitis aangepast in 2014.

Canada

De Canadese beroepsvereniging formuleerde: "The present statement replaces four previous position statements from the Canadian Paediatric Society on this topic because there is evidence that the risk of RSV hospitalization does not warrant the use of Palivizumab in many children for whom it was previously recommended".

De belangrijkste restrictie/wijziging die in Canada in 2015 werd ingevoerd was dat passieve immunisatie niet meer wordt aanbevolen bij ex premature kinderen die overigens gezond zijn en geboren werden na een zwangerschapsduur van 30 weken of meer. De voornaamste redenen daarvoor waren:

- (1) de relatieve verschillen in aantallen ziekenhuisopnames tussen gezonde prematuren > 30 weken AD zonder profylaxe en a terme zuigelingen zijn zeer klein geworden;
- (2) er is thans een aanzienlijk betere neonatale zorg met betere uitkomsten;
- (3) ouders zijn meer bewust van het nut van hand-hoest hygiëne, de risico's van kinderopvang en passief roken, en hebben langer zwangerschapsverlof, waardoor blootstellingen aan virussen in het algemeen geringer zijn dan voorheen.

Een relatieve indicatie werd genoemd, ter overweging aan de behandelend kinderarts: "Children with immunodeficiencies, Down syndrome, cystic fibrosis, upper airway obstruction or a chronic pulmonary disease other than CLD should not routinely be offered palivizumab. However, prophylaxis may be considered for children < 24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe pulmonary disease or are severely immunocompromised." (Robinson2015)

Verenigde Staten

De American Academy of Pediatrics (AAP) heeft in 2014 de richtlijn aangepast:

- Palivizumab is NIET aanbevolen bij "gezonde" prematuren met GA \geq 29 wk
- Het geven van Palivizumab wordt WEL aanbevolen:
 - In het eerste levensjaar
 - prematuren < 29 wk, met een leeftijd < 1 jaar bij de start van RSV seizoen
 - prematuren < 32 wk met BPD (28 dagen > 21% FiO₂)
 - kinderen met een hemodynamisch significante congenital heart disease (CHD)
 - In het tweede levensjaar:
 - prematuren < 32 wk met BPD die de 6 mnd voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn met O₂, diuretica, corticosteroiden en/of bronchodilatoren.

Australië

In de Australische richtlijn voor management van bronchiolitis bij kinderen wordt Palivizumab niet genoemd als behandeloptie (O'Brien 2019). In een review wordt voor ex premature neonaten/zugelingen met BPD Palivizumab restrictief aanbevolen, en niet aanbevolen voor kinderen zonder BPD geboren na AD > 29 weken (Fitzgerald 2009).

Verenigd Koninkrijk

Het advies voor toediening van Palivizumab bij (ex) premature zuigelingen wordt niet helder of strak maar wel restrictief geformuleerd ("with some efficacy in high-risk populations.")

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/evidence/full-guideline-pdf-64023661>

Zweden

De Zweedse richtlijn voor premature neonaten en zuigelingen zonder BPD is het meest restrictief en adviseert alleen Palivizumab bij een AD < 26 week. Volgens een evaluatie daarvan is die restrictie terecht (Navér 2004).

Cavaye (2019) geeft een overzicht van de verschillende nationale richtlijnen

In een recente internationaal expert opinion consensus statement werd door 12 auteurs het volgende advies gepubliceerd:

“This group recommended palivizumab for: preterm infants (< 29 and < 31 weeks gestational age and < 9 and < 6 months of age, respectively; high-risk infants 32–35 wk GA), former preterm children < 24 months with chronic lung disease/bronchopulmonary dysplasia, children < 24 months with significant congenital heart disease; and other high-risk populations, such as children < 24 months with Down syndrome, pulmonary/neuromuscular disorders, immunocompromised, and cystic fibrosis. Up to 5 monthly doses should be administered over the RSV season. It is our impression that the adoption of these guidelines would help reduce the burden of RSV.” Alle 12 auteurs rapporteren een financiële band te hebben met de fabrikant. (Luna et al 2020)

Epidemiologie

Ongeveer 2% van alle zuigelingen wordt in een ziekenhuis opgenomen vanwege een RSV bronchiolitis, met een meerderheid tussen 2-6 maanden oud. Een heropname vindt plaats in ca 5% van deze gevallen.

Uit recente publicaties blijkt dat het percentage ex-premature zuigelingen geboren na 30 weken met ziekenhuisopname vanwege RSV procentueel niet duidelijk hoger is ten opzichte van a terme zuigelingen.

In de westerse wereld, worden ca 2.7% van alle zuigelingen < 6 maanden opgenomen in het ziekenhuis vanwege RSV bronchiolitis. De grote meerderheid van deze opnames zijn a terme neonaten, en zuigelingen < 6 maanden.

In een multicenter observationeel onderzoek van 1807 zuigelingen geboren tussen 32 en 36 weken zwangerschapsduur bleek dat reguliere ziekenhuisopnames en opnames op de intensive care voorkwamen in slechts 3.6% en 0.6 % van de 1807 geanalyseerde patiënten, zonder behandeling met Palivizumab.

In een multicentrische observationele studie (Hall et al.) bij kinderen < 24 maanden opgenomen vanwege RSV bronchiolitis werd gezien dat de meeste opnames plaatsvonden bij jonge, atermen zuigelingen van 1 maand of jonger (26 per 1000 kinderen). Ongeveer 80% van de kinderen was voordien gezond. Prematuur geboren kinderen met AD < 30 weken werden ca 3x zo vaak opgenomen als atermen kinderen, maar vormen slechts 3% van de opgenomen populatie. De opname frequentie van gezonde ex-prematuuren 30-33 weken zwangerschapsduur was in dezelfde orde van grootte als die van a terme zuigelingen. In deze populatie werd weliswaar Palivizumab voorgeschreven, maar dit varieerde sterk tussen de centra (30-70%).

De Amerikaanse richtlijn is gebaseerd op onderstaande literatuur:

- Hall et al. (2013) vonden in een prospectieve populatie based studie het hoogste percentage ziekenhuisopnames bij kinderen < 29 wk. Echter, bij een zwangerschapsduur < 30 wk werd ook een hoog opname percentage gezien. Het ging hier slechts om kleine aantallen. Ook is er helaas geen subanalyse per afzonderlijke zwangerschapsweek gemaakt (tabel 1).
- Dergelijke cijfers werden echter ook beschreven door Robinson et al. In de CPS Position Statement (Robinson et al.):

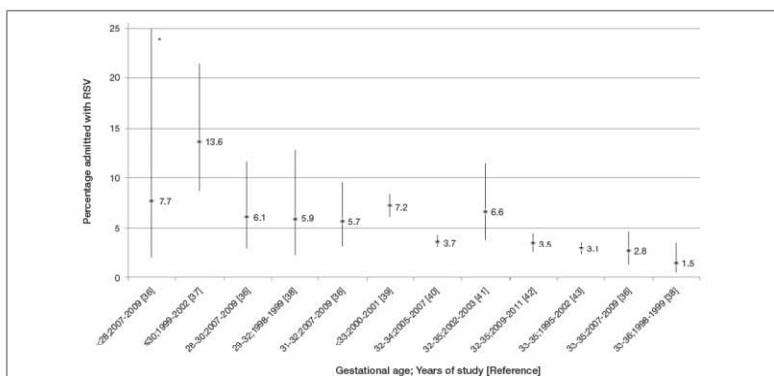


Figure 3 | Incidence of proven respiratory syncytial virus (RSV) hospitalizations per 1000 preterm children without chronic lung disease of prematurity who were not given palivizumab, arranged according to gestational age. The bars represent 95% CIs. RSV testing was not performed in 38 of 118 admissions in reference 36. *The upper limit of the 95% CI is 42.9

TABLE 1 Average RSV Hospitalization Rates Among Children Younger Than 24 Months (2000–2005)³⁴

Children <24 mo	N ^a	RSV Hospitalization Rate/1000	95% CI
All infants regardless of gestational age	559 ^b	5.2	4.8–5.7
All term infants (≥37 wk gestation)	479	5.3	4.9–5.8
All preterm infants (<37 wk gestation)	56	4.6	3.4–5.8
≥35 wk gestation	494	5.1	4.7–5.5
32–34 wk gestation	23	6.9	4.3–10.1
29–31 wk gestation	6	6.3	2.0–12.4
<29 wk gestation	12	19.3	8.4–34.0
All very preterm (<30 wk gestation)	15 ^c	18.7	10.0–30.0

^a Among 2149 enrolled hospitalized children from a birth cohort of 132 085 children.

^b The total of 559 children hospitalized with RSV includes 24 whose gestational age could not be verified.

^c Personal communication, Geoffrey A. Weinberg, MD.

Daarnaast werd de relatie onderzocht tussen de leeftijd ten tijde van opname bij een RSV infectie en de opnamefrequentie. Hierbij bleek de hoogste incidentie onder de leeftijd van 1 maand te zijn:

<1 mnd	25.9/1000 (CI 21.3-30.8)
≤ 2 mnd	17.9/1000 (CI 15.7-20.1)
3-5 mnd	8.0/1000 (CI 6.6-9.5)
6-11 mnd	3.9/1000 (CI 3.2-4.7)

Bij 6 maanden zit het omslagpunt. Dit komt overeen met onze huidige richtlijn van RSV profylaxe. Er werd geen verschil gezien tussen geslacht en ras op de leeftijd < 6 maanden. 73% van de opnames waren in december, januari en februari, maar per land kan deze “piek” nog wel verschillen. Boyce et al. (2000) laten in een retrospectieve cohort studie zien dat in elke risicogroep RSV-geassocieerde hospitalisatie het hoogst is in de eerste 6 levensmaanden. Deze neemt af bij een langere zwangerschapsduur (tabel 2).

TABLE 2 RSV Hospitalizations per 1000 Children From >248 000 Child-Years of Follow-up³⁸

Age Stratum/Risk Group	0 to <6 mo	6 to <12 mo	12 to <24 mo	IRR (95% CI) for 0 to <6 mo	Adjusted IRR (95% CI) for first 12 mo
Low-risk infants	44.1	15.0	3.7	Comparator	Comparator
Infants with CHD	120.8	63.5	18.2	2.7 (2.2–3.4)	2.8 (2.3–3.3)
Infants with CLD	562.5	214.3	73.4	12.8 (9.3–17.2)	10.7 (8.4–13.6)
≤28 wk gestation	93.8	46.1	30.0	2.1 (1.4–3.1)	2.4 (1.8–3.3)
29 to <33 wk gestation	81.8	50.0	8.4	1.9 (1.4–2.4)	2.2 (1.8–2.7)
33 to <36 wk gestation	79.8	34.5	10.8	1.8 (1.5–2.1)	1.8 (1.6–2.1)
Other condition ^a	122.3	55.2	24.1	2.8 (2.5–3.1)	2.3 (2.1–2.6)

IRR, incidence rate ratio.

^a Asthma, cystic fibrosis, cancer, HIV infection, immunodeficiency, steroid therapy, chronic renal disease, diabetes mellitus, congenital anomalies of the respiratory tract, or respiratory distress syndrome.

Alleen bij de BPD groep (= CLD in tabel 2) was het risico op RSV gerelateerde opname ook in het 2^e jaar het grootste.

Bij CHD (congenital heart disease) en prematuriteit was er géén verhoogd risico na het eerste levensjaar; 92/1000 kinderen met CHD worden opgenomen gedurende het 1^e levensjaar en 18.2/1000 in het 2^e levensjaar. Dit is lager dan de low-risk opname op < 6 maanden (44.1/1000).

Stevens et al. (2000) laat in een historisch cohort studie zien dat de incidentie van RSV gerelateerde opnames stijgt met afname van de zwangerschapsduur (tabel 3).

TABLE 3 RSV Hospitalizations Among 1029 Infants Born at or Before 32 Weeks' Gestation³⁹

Gestational Age, wk	No. of Infants	No. of RSV Admissions	% Admitted	P vs 30–32 Weeks' Gestation
≤26	165	23	13.9	<.001
27–28	171	17	9.9	.007
>28–30	240	18	7.5	.12
>30–32	453	20	4.4	Comparator
Total	1029	78	7.6	Not applicable

In deze laatste 2 studies is ook geen subanalyse per zwangerschapsweek gedaan. De referentiegroep in de laatste studie was de groep kinderen met AD > 30-32wk

Overige studies die niet vermeld zijn in de publicatie van de nieuwe richtlijn van de AAP in 2014 laten het volgende zien:

- In Frankrijk toonde een studie van Grimaldi (2007) een NNT van 6 (95% CI: 4–11) bij prematuriteit ≤ 30 wk en een NNT van 13 (95% CI: 4–8) bij prematuriteit ≤ 30 wk EN BPD om 1 hospitalisatie voor RS te voorkomen.
- In Canada toonde een studie van Robinson (2016) een NNT van 18 voor prematuren ≥ 30 weken. De Canadezen leggen in hun update van de richtlijn in 2016 de grens voor passieve immunoprofylaxe dan ook op 30 weken (dit houdt in: indicatie voor Palivizumab AD < 30 wk).
- In Italië werd de richtlijn in 2016 aangepast en de grens op 29 weken zwangerschapsduur gelegd (Bollani 2015). Echter is in Italië voor het seizoen 2017- 2018 dit op onduidelijke gronden weer teruggedraaid naar de oude richtlijn (AIFA 2016 en 2017).
- In Spanje liet een door Abbvie gesponserde studie (Pedraz 2003) zien dat er een reductie is van 13,25% RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij geen immunoprofylaxe met Palivizumab naar 3,95% RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij wel immunoprofylaxe met Palivizumab in de groep prematuren ≤ 32 wk en een leeftijd < 6 mnd. Dit zou een NNT impliceren van 10. Hierbij werd de kosteneffectiviteit niet onderzocht.

Studies verricht na de implementatie van de nieuwe richtlijn van de AAP in 2014 laten het volgende zien:

- In America werd in de observationele studie van Farber (2016) gekeken naar de effectiviteit van Palivizumab na de implementatie van de nieuwe richtlijn van de AAP in 2014. Hierin werd bij de groep prematuren (29-32 6/7 wk) gezien dat er een significante afname is, in het eerste levensjaar, van RSV gerelateerde ziekenhuis opname bij de kinderen die immunoprofylaxe hebben gehad (van 5.0% -> 3.1% (p=0.04); NNT is 53). Daarentegen was er een significante toename van prematuren met een niet-RSV bronchiolitis (1.9 -> 3.3%; p=0.05). Dit werd niet gezien bij de groep prematuren van 33-36 wk.
- Kooiman et al. zagen in hun Nederlandse studie een vergelijkbaar patroon: bescherming van kinderen met Palivizumab ging gepaard met minder opnames vanwege RSV bronchiolitis en met meer opnames vanwege non-RSV bronchiolitis (Kooiman 2018).
- Een retrospectieve observationele studie (single-center) in America van Rajah (2017) onderzocht de ziekenhuisopnames en de ziekte-ernst van RSV-gerelateerde opnames vóór en na invoering van de nieuwe AAP-richtlijn in de groep prematuren van 29-34 6/7 weken (n=91). Helaas zijn er in de eerste groep (dus vóór invoering van de nieuwe richtlijn) alleen prematuren van 31 0/7 weken en ouder opgenomen en in de tweede groep (dus na invoering van de nieuwe richtlijn) is het jongste kind 29 5/7 weken. Er is ook geen verdere opsplitsing gemaakt naar aantallen kinderen per zwangerschapsduur, waardoor deze studie voor het onderzoeken van onze studie- populatie (prematuren van 29 tot 32 weken) niet bijdragend is. Wel laat deze studie zien dat hoe jonger de kinderen zijn bij opname wegens RSV, hoe groter de morbiditeit (meer noodzaak tot extra O2-toediening, meer PICU-opnames, meer beademing en langere opnameduur).
- Anderson (2016) laat in een observationele multicenter cohort studie het effect zien van zwangerschapsduur en chronologische leeftijd op IC-opname en noodzaak voor mechanische ventilatie. Dit is de groep prematuren van 29-35 6/7 weken met bewezen RSV gerelateerde ziekenhuis opname die geen immunoprofylaxe hebben gehad. In deze studie staat het risico (in Odds Ratio) op RSV gerelateerde IC opname vermeld. Er werd ook gezien dat de RSV gerelateerde IC-opname en noodzaak tot mechanische ventilatie het meest voorkwam op jongere leeftijd (jonger dan 3 maanden leeftijd, ongeacht amenorroeduur bij geboorte).

Meerdere Amerikaanse retrospectieve cohort studies tonen aan dat het niet geven van immunoprofylaxe middels Palivizumab de frequentie van algemene ziekenhuis opname verhoogd bij de groep ex-prematuren en met name bij de jongere kinderen (< 3mnd). Nadeel is dat er in de studies wisselend gekeken is naar groepen van zwangerschapsduur; soms wordt gekeken naar de groep 29-32 weken, soms naar de groep 29-35 weken en soms wordt nog een andere groep gebruikt.

- Blake (2017) laat een NNT van 20 zien voor immunoprofylaxe middels Palivizumab voor het voorkomen van een RSV gerelateerde ziekenhuisopname bij de groep prematuren tussen de 29-31 6/7 weken. Dit was niet kosteneffectief; hospitalisatie was veel goedkoper dan behandeling met Palivizumab.
- Een studie van Capizzi (2017), met mede-auteurs die consultant zijn van Abbvie, toont geen significante toename van het aantal RSV-gerelateerde hospitalisaties, maar dit wordt toegeschreven aan te kleine studie-aantallen.
- Een post hoc analyse van de Impact-RSV trial, uitgevoerd door Abbvie (Notario 2014) laat een reductie zien van het relatieve risico voor RSV gerelateerde opname per zwangerschapsduur bij prematuren 29-32 6/7 weken AD zonder BPD met een leeftijd < 6 maanden die immunoprofylaxe hebben gehad van 6.6%, met een NNT = 16.
- De behandeling met palivizumab bij de groep prematuren tussen de 32-35 6/7 weken zwangerschapsduur is niet kosten-effectief (Blanken 2018).

Een van de weinige niet-gesponsorde studies betreft een single-center studie van Grindeland (2016); deze liet geen toename zien van het aantal RSV gerelateerde opnames na de herziening van de AAP richtlijn in 2014. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt in zwangerschapsduur. Wel werd er een duidelijke afname gezien van toediening van immunoprofylaxe na de wijziging van de richtlijn van de AAP in 2014.

Een niet-gesponsorde, retrospectieve single-center studie van Picone (2018) heeft de frequentie van bronchiolitis en karakteristieken van de bronchiolitis-gerelateerde opnames in 2 opeenvolgende seizoenen vergeleken. Na het eerste seizoen vond de Italiaanse wijziging in de richtlijn plaats. In de groep kinderen met een zwangerschapsduur van 30-32 6/7 weken werd geen significant verschil aangetoond in opname en noodzaak tot beademing voor bronchiolitis in het algemeen in het eerste levensjaar bij de kinderen die wel of geen immunoprofylaxe hadden gehad. Een review over het gebruik van Palivizumab in de ontwikkelde landen binnen Europa (Luna 2018) concludeerde op basis van expert opinion dat Palivizumab werd geadviseerd bij de prematuren geboren met een zwangerschapsduur van < 32 weken. Alle 11 auteurs hadden een financiële band (gehad) met de fabrikant.

Concluderend uit bovenstaande literatuur lijkt de grens voor immunoprofylaxe die nu gesteld is in de oude Nederlandse richtlijn voor gezonde prematuren met AD tussen 30 en 32 weken discutabel. Mede gezien het feit dat er in studies aanwijzingen zijn dat als er wel immunoprofylaxe wordt gegeven meer kinderen worden opgenomen voor andere virale infecties (Farber 2016, Kooiman 2018) en het netto aantal ziekenhuisopnames hierdoor niet daalt.

Effectiviteit, numbers needed to treat (NNT)

Op basis van diverse RCT's kan geconcludeerd worden dat er een statistisch significant effect van Palivizumab in de preventie van ziekenhuisopnames bij verschillende patiënten populaties. De klinische relevantie daarvan is een onderwerp van discussie. In een samenvatting blijkt dat de effectiviteit van Palivizumab in het voorkomen van ziekenhuisopnames statistisch gezien wel significant is, maar niet zeer effectief met NNT variërend van 16 tot 23.

Numbers needed to treat to prevent RSV hospitalization

patient group	NNT	authors
preterms 33-35 wks otherwise healthy	24	Blanken et al. (2016)
preterms with BPD	20	Impact study group (1998)
preterms without BPD	16	impact study group (1998)
neonates and infants < 6 months with CHD	23	Feltes et al. (2003)
healthy term infants from native Americans	10	O'Brien et al. (2015)

Effectiviteit

Wij zullen ons in deze aanbevelingen voornamelijk focussen op de groep prematuren geboren bij een amenorroeduur tussen 29 en 32 0/7 weken.

Bij prematuren < 29 weken is er vooralsnog geen reden om geen Palivizumab aan te bieden.

Prematuren > 32 weken komen volgens de huidige richtlijn niet in aanmerking voor Palivizumab en dit blijkt ook niet kosteneffectief (Blanken 2018).

Gebruik Palivizumab in NL/Draagvlak

Uit een landelijk Nederlands onderzoek (geboortecohort van 175000 preterme en a terme zuigelingen geboren tussen 1998 en 2007) bleek dat bij ca 50% van de zuigelingen geboren < 32 weken zwangerschapsduur Palivizumab wordt voorgeschreven en met name aan de zuigelingen die BPD, of recidiverende respiratoire symptomen hebben, en een zwangerschapsduur < 30 weken hadden. (Kool-Houweling et al).

In Nederland is vrij recent in Zwolle een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd naar opnames wegens een bronchiolitis (Kooiman 2018). Het primaire doel van deze studie was te onderzoeken of de manier van voorlichting aan de ouders, over de voor- en nadelen van Palivizumab, een rol speelt in de keuze van ouders om immunoprofylaxe toe te passen.

Hierbij bleek dat de veel ouders afzien van passieve immunisatie met Palivizumab na uitleg dat de NNT > 15 is om een ziekenhuisopname te voorkomen.

Kosteneffectiviteit

- Blake (2017) laat een NNT van 20 zien voor immunoprofylaxe middels Palivizumab voor het voorkomen van een RSV gerelateerde ziekenhuisopname bij de groep prematuren tussen de 29-31 6/7 weken. Dit was niet kosteneffectief in de Amerikaanse setting, hospitalisatie was veel goedkoper dan behandeling met Palivizumab.

Modificeerbare risicofactoren/ Alternatieve preventieve maatregelen

Belangrijkste preventieve maatregelen ten aanzien van een RSV bronchiolitis zijn blootstellingen aan passief roken en virussen vermijden. Het beoordelen van het effect van preventieve maatregelen is complex omdat hier een 'confounding by indication' plaats kan vinden. Kinderen met inschatting van een verhoogd risico op RSV bronchiolitis, worden doorgaans minder snel ondergebracht in een kinderdagverblijf en mogelijk zal passief roken zal meer vermeden worden dan bij kinderen met een niet-verhoogd risico. Er zijn desondanks sterke aanwijzingen dat blootstellingen aan virus of passief roken belangrijke extra risicofactoren zijn voor ziekenhuisopname vw RSV bronchiolitis. Het is zeer de vraag of profylaxe met palivizumab bij ex premature zuigelingen enig relevant mitigerend effect heeft op deze risicofactoren. Op basis van observationeel onderzoek lijkt het beschermend effect van palivizumab zeker niet op te wegen tegen de effecten van blootstelling aan virus of tabaksrook.

Passief roken

Blootstelling aan passief roken is een risicofactor voor een ziekenhuisopname vanwege RSV bronchiolitis.

In een groep van 766 zuigelingen met AD 32-25 weken zwangerschapsduur was bezoek aan een kinderdagverblijf een duidelijke risicofactor voor ontwikkelen van bronchiolitis, maar niet voor ziekenhuisopname. In dezelfde populatie was passief roken geen risico factor, en was Palivizumab profylaxe niet gecorreleerd met minder bronchiolitis of ziekenhuisopnames.

Postnataal passief roken gaat gepaard met een verhoogd risico op ziekenhuisopname wegens RSV bronchiolitis (OR 4.19, en de kans op ziekenhuisopname is sterk verhoogd bij zowel prenatale als postnatale blootstelling aan matернаal roken (OR 10.1 (2.29-44.3) (Behrooz, 2018).

Blootstelling aan tabaksrook is ook een risicofactor voor een ernstiger beloop (extra zuurstofbehoefte, opnameduur, beademing).

Nieuwe 2021 aanbeveling passieve immunisatie met Palivizumab in NL

Vanwege geen eenduidigheid o.b.v. ons uitgebreide literatuuronderzoek en mede omdat het lastig is gebleken om consensus te bereiken tussen de verschillende secties is ervoor gekozen om geen keihard afkappunt te kiezen wanneer wel/geen indicatie voor Palivizumab.

ADVIES*

Er blijft een “**grijze groep**” bestaan, namelijk vooral de prematuren tussen 30 0/7 en 32 0/7 weken, waarbij er op individuele basis ingeschat moet worden of de patiënt baat zou kunnen hebben bij de toediening van Palivizumab, waarbij dit dus ook in samenspraak met ouders dient te gebeuren (shared decision making). Hierbij kunnen een aantal extra risicofactoren meegenomen zoals: leeftijd, siblings, algehele conditie, maternaal astma, passief roken en crèche bezoek.

Uit de literatuur komt wel duidelijk naar voren dat hoe korter de zwangerschapsduur hoe meer effectief Palivizumab is in het voorkomen van ernstige RSV-infecties en daarmee ook het voorkomen van ziekenhuisopnames.

Uitgegaan kan worden van onderstaande voor het geven van Palivizumab:

In het eerste levensjaar bij:

- *Ex-prematuren geboren < 30 0/7 wk*, met een kalenderleeftijd < 6 mnd bij de start van RSV seizoen.
- *Prematuren met BPD* (28 dagen > 21% Fi O₂) die de 6 maanden voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn.
- Kinderen met een hemodynamisch significante Congenitale Hart Afwijking (CHD).
- Bij de gezonde prematuur, geboren tussen 30 en 32 0/7 weken oud en < 6 maanden oud is het geven van Passieve immunisatie mogelijk minder bijdragend maar kan wel zinvol zijn. Hiervoor geldt het ADVIES* zoals hierboven omschreven.

Overwegen bij:

Zuigelingen met een ernstig beloop van (zeldzamere) onderliggende longaandoeningen (b.v. ernstige longhypoplasie, congenitale hernia diafragmatica met veel symptomen (o.a. pulmonale hypertensie, groot defect), interstitiele longziekten, ernstig beloop van CF) , ernstige immunodeficiëntie.

Voor veel (zeldzamere) aandoeningen ontbreekt goed onderzoek over effectiviteit en/of NNT. Daarom lijkt het rationeel om een indicatiestelling te baseren op de kliniek en voorgeschiedenis van het kind, in combinatie met de inschatting van behandelend arts (c.q. expert opinion).

De groep “Overwegen” is gekozen om niet bij ieder kind in deze groep standaard Palivizumab te geven maar voor elk kind afzonderlijk in te schatten of er een indicatie bestaat.

In het tweede levensjaar bij:

- Ex-prematuren met **BPD** die de 6 mnd voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn.
- Kinderen met een hemodynamisch significante CHD hebben in principe GEEN indicatie. De behandelend arts kan wel een uitzondering maken op individuele basis.

N.B. Er is een aparte richtlijn voor de kinderen met het syndroom van Down. Voor kinderen met syndroom van Down wordt naar [deze richtlijn](#) verwezen.

Dosering en toediening: hiervoor verwijzen wij naar het [Kinderformularium](#).

Binnen de sectie neonatologie is uitgesproken om vanaf oktober te beginnen en zo nodig kan hiervan worden afgeweken.

Referenties

AIFA. Gazzetta ufficiale della repubblica Italiana 2016; 21 sept (n 221): 21-22.

AIFA. Gazzetta ufficiale della repubblica Italiana 2017; 9 nov (n 262): 13-14.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Policy Statement. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):415-20.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Technical Report. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e620-38.

Anderson EJ, Krilov LR, DeVincenzo JP, Checchia PA, Halasa N, Simões EA, Domachowske JB, Forbes ML, Pannaraj PS, McBride SJ, McLaurin KK, Kumar VR, Ambrose CS. Sentinel 1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2017 Jan;34(1):51-61.

Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA Jr. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018 Jul;140:21-26. doi: 10.1016/j.rmed.2018.05.013. Epub 2018 May 26. PMID: 29957275; PMCID: PMC6056008.

Blake SM et al. Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus. *Adv Neonatal Care*. 2017;17(4):292-298.

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1791-9. Doi: 10.1056/NEJMoa1211917. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24):2406. PubMed PMID: 23656644.

Blanken MO, Frederix GW, Nibbelke EE, Koffijberg H, Sanders EAM, Rovers MM, Bont L; Dutch Neonatal Network. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):133-144.

Bollani et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41:97.

Boyce J et al. *J Pediatr*. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. 2000 Dec;137(6):865-70.

Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco O. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Ital J Pediatr*. Aug 14;43(1):71.

Carbonell-Estrany, et al. Interaction between healthcare professionals and parents is a key determinant of parental distress during childhood hospitalisation for respiratory syncytial virus infection (European RSV Outcomes Study [EROS]). *Acta Paediatr*. 2018 Jan.

Cochrane 2013.

Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements-- Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1694-701.

Cavaye D, Roberts DP, Saravanos GL, Hsu ZY, Miyajima R, Randall LE, Salmon ED, Tan YL, Tucker JA, Yeoh SK, Britton PN. Evaluation of national guidelines for bronchiolitis: Agreements and controversies. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):25-31.

Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, Valadez AM, Ruiz T, Alonzo J, Henry A, Cos-Okpalla N, Nguyen K, Brendel W, Small J, Glomb WB. Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. *Pediatrics* 2016 Aug;138(2).

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):532-40.

Fitzgerald DA. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: the role of Palivizumab. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Sep;10(3):143-7.

Joseph M Geskey 1 , Gary D Ceneviva, Gretchen L Brummel, Gavin R Graff, Maria-Cristina Javier. Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: what is the evidence for its benefit? *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):2130-7.

Goldstein M et al. Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Preterm Infants Compared with Term Infants Before and After the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance on Immunoprophylaxis: 2012–2016. *Am J Perinatol*. 2018 Dec;35(14):1433-1442. doi: 10.1055/s-0038-1660466.

Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar;42(3):189-92.

Grindeland CJ, Mauriello CT, Leedahl DD, Richter LM, Meyer AC. Association Between Updated Guideline-Based Palivizumab Administration and Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul;35(7):728-32.

Hall CB et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*. 2009 February 5; 360(6): 588–598.

Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, Poehling KA, Szilagyi PG, Griffin MR, Williams JV, Zhu Y, Grijalva CG, Prill MM, Iwane MK. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e341-8.

Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009. *Pediatrics* 2013;132:28–36.

Kong et al. The 2014-2015 National Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance for Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis on Preterm Infants Born in the United States. *Am J Perinatol*. 2018;35(2):192-200.

Kooiman LMP, Kamps AWA, Dassel ACM, Brand PLP, Bekhof J. Practice variation among Dutch paediatricians in palivizumab prescription rates: the importance of parental counselling approach. *Acta Paediatr*. 2019 Jul;108(7):1345-1349. doi: 10.1111/apa.14689. Epub 2019 Jan 15.

Kool-Houweling LM, Penning-van Beest FJ, Bezemer ID, van Lingen RA, Herings RM. Infants born before 32 weeks of gestation or with respiratory disease are most likely to receive palivizumab in the Netherlands. *Acta Paediatr*. 2015 Sep;104(9):927-32. doi: 10.1111/apa.13081. Epub 2015 Jul 23. PubMed PMID: 26073782.

Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, Chawla R, Dotta A, Rodríguez Fernández R, Resch B, Carbonell-Estrany X. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Feb;33:35-44. doi: 10.1016/j.prrv.2018.12.001. Epub 2018 Dec 18. PMID: 31060948.

Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016; 374: 1793-4.

Mitchell I et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Canada. *Can Respir J*. 2017;2017:4521302.

Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr*. 2004 Nov;93(11):1470-3.

Notario G et al. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2014;5, 44-48. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531-7. PubMed PMID: 9738173.

O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, Millar EV, Jensen KM, Harris BS, Reid R, Moulton LH, Losonsky GA, Karron RA, Santosham M; Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention study group. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo- controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Dec;15(12):1398-408. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00247-9. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26511956.

Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9):823-7.

Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, Sardón O, Oliva C, Pérez G, Cortell I, Rovira-Amigo S, Pastor-Vivero MD, Pérez-Frías J, Velasco V, Torres-Borrego J, Figuerola J, Barrio MI, García-Hernández G, Mejías A; SAREPREM 3235 investigators. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Dec;26(8):797-804. doi: 10.1111/pai.12414. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26031206.

Picone S, Fabiano A, Roma D, Paolillo P. Comparing of two different epidemic seasons of bronchiolitis. *Ital J Pediatr*. Jan 2018 16;44(1):11.

Manuel Sánchez Luna, Paolo Manzoni, Bosco Paes, Eugenio Baraldi, Veerle, Cossey, Amir Kugelman, Rupesh Chawla, Andrea Dotta, Rosa Rodríguez Fernández, Bernhard Resch, Xavier Carbonell-Estrany. Expert Consensus on Palivizumab use for Respiratory Syncytial Virus in Developed Countries, *Paediatric Respiratory Reviews* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.001>.

Robinson JL, Le Saux N; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015 Aug-Sep;20(6):321-33. English, French. PubMed PMID: 26435673; PubMed Central PMCID: PMC4578474.

Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004–2012. *Curr Med Res Opin* 2016;32:693–8.

Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22425. doi: 10.1371/journal.pone.0022425. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21811609; PMCID: PMC3139660.

Sheridan-Pereira M. et al. Respiratory Syncytial Virus Preterm (32-36 Completed Weeks of Gestation) Risk Estimation Measure for RSV Hospitalization in Ireland: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jan;35(1):19-24. doi: 10.1097/INF.0000000000000918. PubMed PMID:26379160.

Shi T. et al.; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017 Sep 2;390(10098):946-958. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8. Epub 2017 Jul 7. Review. PubMed PMID: 28689664; PubMed Central PMCID: PMC5592248.

Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMpact-RSV trial by gestational age group. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2014;5, 44-48.

Website RIVM

Gebruikte afkortingen:

AD = amenorroeduur
GA = gestational age = zwangerschapsduur
CHD = congenital heart disease = aangeboren hartafwijkingen
NNT = number needed to treat
wk = weken