

## Profylaxe RSV bij neonaten

Caroline van Dijck – van Boetzelaer  
Apotheker Poli-Apotheek Franciscus Gasthuis



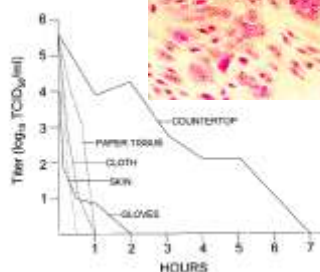
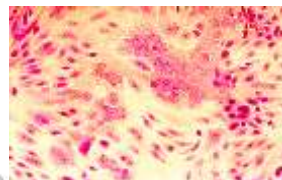
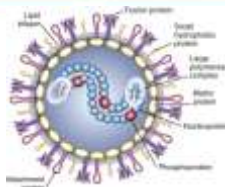
### RSV

- Respiratoir Syncytieel Virus (RSV, RS-virus)
  - Wat is het?
  - Wat doet het?
  - Wanneer komt het voor?
- Kwetsbare kinderen
  - Wie zijn het?
  - Waarom zijn zij kwetsbaar?
- Behandeling RSV-ziekte
- Profylaxe - Synagis® (palivizumab)
  - Wat is het?
  - Wat doet het?
  - Hoe geef je het?



## Respiratoir Syncytieel Virus

- Entree via neus, ogen, mond<sup>1</sup>
- Infecteert gecilieerde epitheelcellen in luchtwegen en kan verspreiden naar bronchi, bronchioli en alveoli<sup>1</sup>
  - Fusie van geïnfecteerde cellen geeft syncytia<sup>2,3</sup>
- Verspreidt via druppels, grote deeltjes en objecten<sup>2,4</sup>
- Overleeft op verschillende oppervlakten<sup>4,5</sup>
- Incubatieperiode 2-8 dagen (meestal 5)<sup>1</sup>
- Een van de meest voorkomende pathogenen die een acute respiratoire infectie veroorzaken<sup>6</sup>



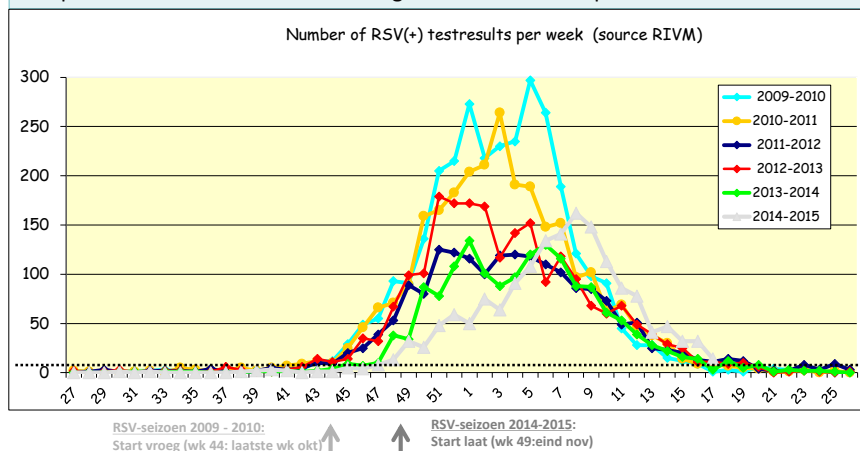
1. <https://doi.org/10.1186/1745-2974-1-1>; 2. Hall et al. Respiratory Syncytial Virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. 2005:1. 3. Hall. New Engl J Med. 2001;344(25):1917. 4. Hall. Clin Infect Dis. 2000;31(2):590. 5. Hall et al. J Infect Dis. 1980;141(1):98-102.6. Simoes et al. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:S13

Franciscus  
Huisarts & Verpleegkundigen

## Het RSV-seizoen in Nederland

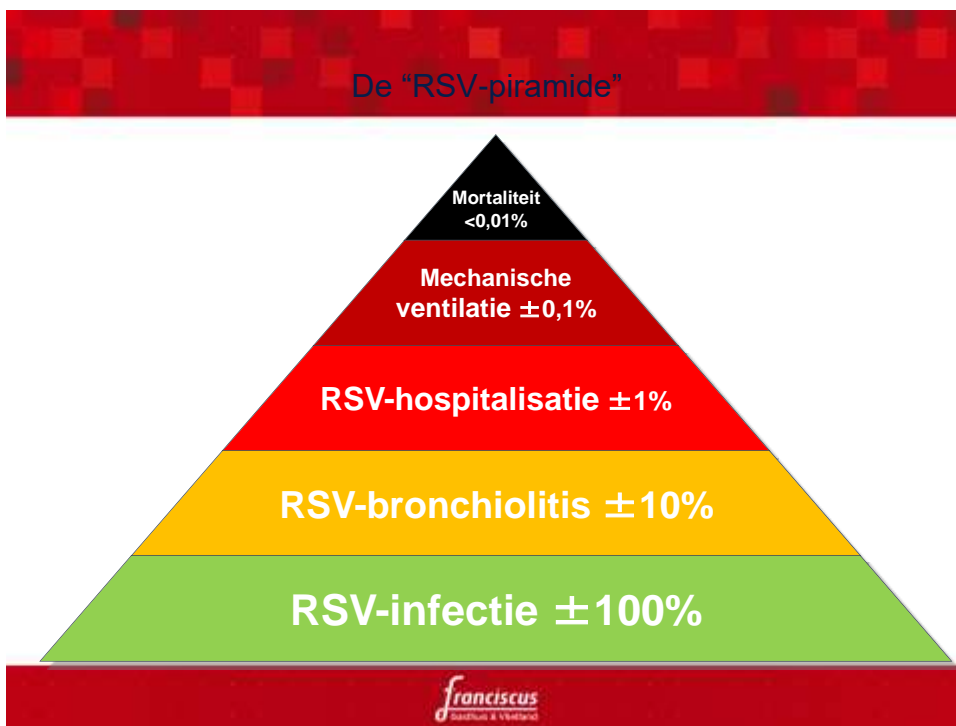
RIVM-definitie RSV-seizoen:

“De periode waarin het aantal RSV-diagnoses meer dan 20 per week is”<sup>1</sup>



1. Brandsema PS et al. Projectgroep respiratoire infecties. RIVM Briefrapport 201041001/2012. 2. [http://www.rivm.nl/Groenewegen/Virologische\\_weekstaten/Rapportages/Open\\_rapportages\\_virologische\\_weekstaten/Virologische\\_uitlagen\\_per\\_week\\_sinds\\_2006\\_grafieken](http://www.rivm.nl/Groenewegen/Virologische_weekstaten/Rapportages/Open_rapportages_virologische_weekstaten/Virologische_uitlagen_per_week_sinds_2006_grafieken) Geraadpleegd 28 juli 2017.

Franciscus  
Huisarts & Verpleegkundigen



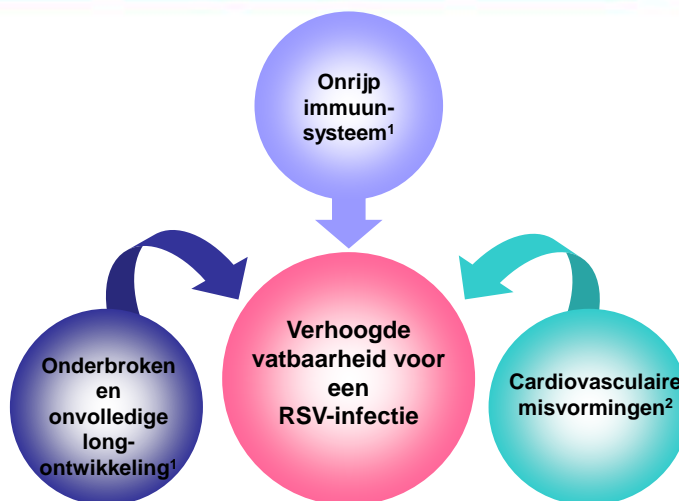
## A. Prematuriteit\*



\*Geboren voor  
35 weken  
zwangerschapsduur (35  
wGA –gestational age)

*franciscus*  
ziekenhuis & verpleeghuis

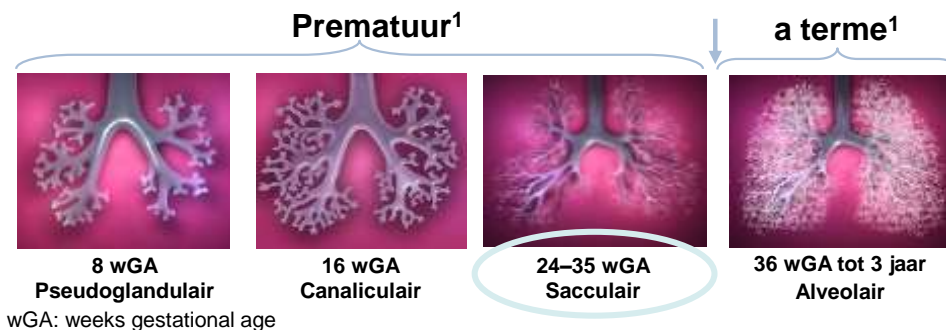
Prematuriteit: waarom verhoogd risico op RSV-ziekte?



1. Carbonell-Estrany X et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(10):891-899. 2. MacDonald NE et al. N Engl J Med. 1982;307(7):397-400.

*franciscus*  
ziekenhuis & verpleeghuis

## Prematuriteit: onvolledige longontwikkeling



Ondanks dat alveoli aanwezig kunnen zijn in de longen van vroeg geboren kinderen van 30-32 wGA zijn ze niet algeheel aanwezig tot 36 wGA<sup>2</sup>

1. Moore KL et al. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7th ed.; 2003:245-251. 2. Langston C et al. Am Rev Respir Dis. 1984;129(4):607-613.

franciscus  
Instituut & VZW

## Prematuriteit: onvolledige longontwikkeling

- Minder longvolume
- Minder longoppervlakte
- Kleinere diameter luchtwegen
- Dikkere wand longblaasjes



Voldragen luchtweg



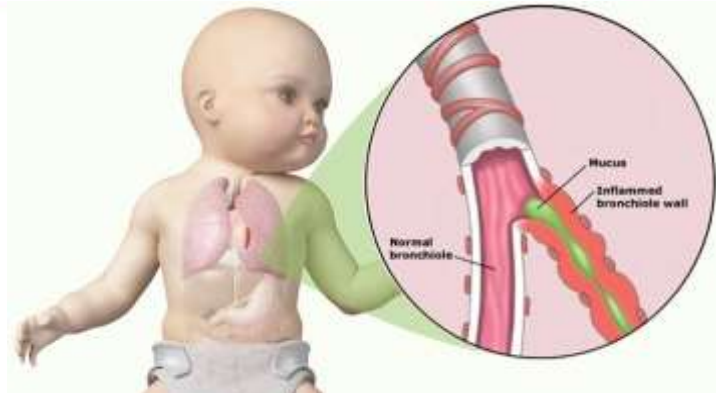
Premature luchtweg

Berekeningen van longmetingen bij geboorte			
Longmeting	30 wGA (% t.o.v. à terme)	34 wGA (% t.o.v. à terme)	À terme (op 100% gezet)
Longvolume (ml)	68 (34)	94 (47)	200 (100)
Longoppervlakte (m <sup>2</sup> )	1.0 (25)	2.0 (50)	4.0 (100)
"Air space wall" dikte (µm)	28 (164)	23 (135)	17 (100)

1. Moore et al. The respiratory system, in: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7 ed.; 2003:245. 2. Langston C, et al. Am Rev Respir Dis. 1984;129:607-613. 3. Colin AA, et al. Pediatrics. 2010;126(1):115-28.

franciscus  
Instituut & VZW

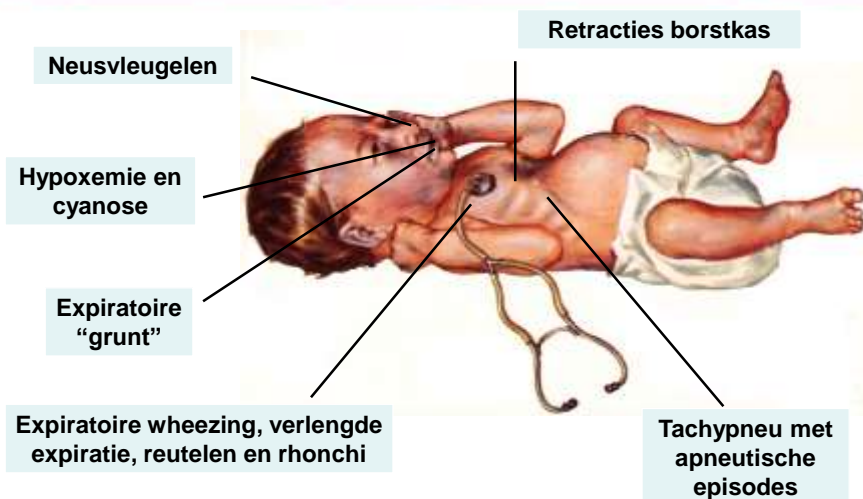
## RSV Bronchiolitis



Door zwelling van de bronchiale wanden ontstaat een belemmerde, piepende uitademing en hoest

franciscus  
ziekenhuis & verpleeghuis

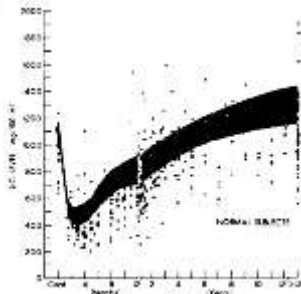
## Ernstige RSV-ziekte: tekenen van ademnood<sup>1,2</sup>



1. American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 2006;118(4):1774. 2. Gross, Oski's Pediatrics: Principles and Practice, 3rd ed., 1999:249.

franciscus  
ziekenhuis & verpleeghuis

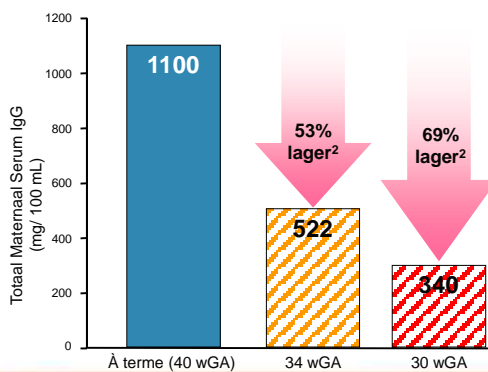
## Prematuriteit: onrijp immuunsysteem



### • A terme geboorte:

- Pasgeborene bij geboorte evenveel IgG als moeder
- Deze niveaus dalen meteen. Na 3 à 4 maanden dieptepunt.
- Hierna stijgt hoeveelheid eigen IgG. Na ca. 8 jaar "volwassenenniveau" bereikt<sup>1</sup>

- **Premature geboorte:** overdracht maternale antilichamen onderbroken<sup>2</sup>
- Maternale IgG-antilichamen lager in laat-premature kinderen dan in à terme kinderen<sup>3</sup>



1. Stehm ER, Fudenberg HH. Pediatrics. 1966;37(5):715-22. <sup>2</sup>Zarbock E, Eberly X et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(10):891-899. 3. Yeung et al. Lancet. 1968;1(7553):116

franciscus  
ziekenhuis & vestiging

## B. Bronchopulmonale dysplasie (BPD)

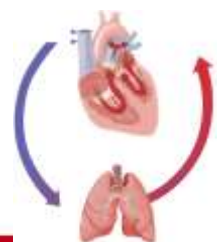


Verminderde longcapaciteit  
Bronchiale hyperreactiviteit



franciscus  
ziekenhuis & vestiging

## C. Hemodynamisch significante aangeboren hartafwijkingen (HS-CHD)



o.a. pulmonale hypertensie



franciscus  
ziekenhuis & verpleeghuis

## Kinderen met verhoogd risico op RSV-hospitalisatie

Voornaamste aandoeningen <sup>1-3</sup>	Pathofysiologie
a. Prematuriteit (t/m 35 <sup>6/7</sup> wGA)	Onderbroken longontwikkeling Onrijp immuunsysteem Cardiovasculaire misvormingen
b. Bronchopulmonale dysplasie (BPD)	Verminderde longcapaciteit Bronchiale hyperreactiviteit
c. Hemodynamisch significante aangeboren hartafwijkingen (HSCHD)	Pulmonale hypertensie
Overige aandoeningen <sup>1-4</sup>	Pathofysiologie
Cystische fibrose	Verminderde longcapaciteit Bronchiale hyperreactiviteit
Immuundeficiëntie	Verminderde immuniteit
Down Syndroom	Verminderde immuniteit Hartafwijkingen Luchtwegafwijkingen
Neuromusculaire ziekte	Verminderde respiratoire spierkracht en uithoudingsvermogen

1. Hall et al. Respiratory Syncytial Virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005:1.

2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics. 2006;118(4):1099-1112.

3. Arnold et al. Pediatr Infect Dis J.

2006;118(4):999-1006.

4. Wejerman et al. Eur J Pediatr. 2010;189(12):1445-52.

franciscus  
ziekenhuis & verpleeghuis



## Behandeling RSV-ziekte



### RSV-behandeling: niet-ernstige vs ernstige RSV-infectie

- RSV-infecties: vrijwel altijd mild van aard<sup>1</sup>
- In volwassenen en gezonde kinderen kan een RSV-infectie asymptomatisch verlopen<sup>2</sup>
- Symptomen lijken op die van een gewone verkoudheid<sup>1</sup>
  
- Geen genezende behandeling voor ernstige RSV-infectie<sup>3</sup>
- Behandeling is uitsluitend symptomatisch en bestaat met name uit
  - Intraveneuze hydratatie
  - Zuurstof
  - Mechanische ventilatie

1. Hall et al. Respiratory Syncytial Virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005;1:2. Ogra PL. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S119-S126. 3. Tregoning et al. Clin Microbiol Rev. 2010;23(1):74-98.

## RSV-preventie: infecties in de maatschappij beperken

- Basis hygiënemaatregelen:<sup>1</sup>
  - Regelmatig handen wassen
  - Handalcohol
  - Respiratoire hygiëne
    - Mond bedekken (met elleboog) bij hoesten en niezen
    - Wegwerpzakdoeken gebruiken om respiratoire secreties op te ruimen
- Haalbare & goedkope manieren om RSV-verspreiding te voorkomen:<sup>1</sup>
  - Handen (laten) wassen voor aanraken baby
  - Baby's weghouden van groepen mensen (met name kinderen)
  - Speelgoed en beddengoed vaak wassen

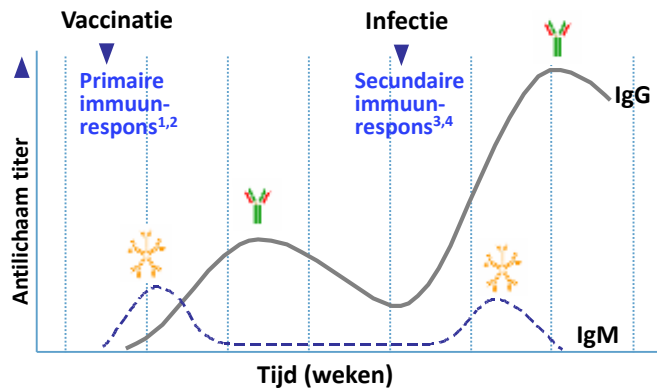
1. Hall et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed., 2005:1.

*franciscus*  
Gasthuis & Vlietland

## Profylaxe RSV-ziekte

*franciscus*  
Gasthuis & Vlietland

## Actieve immunisatie geeft lange-termijn bescherming

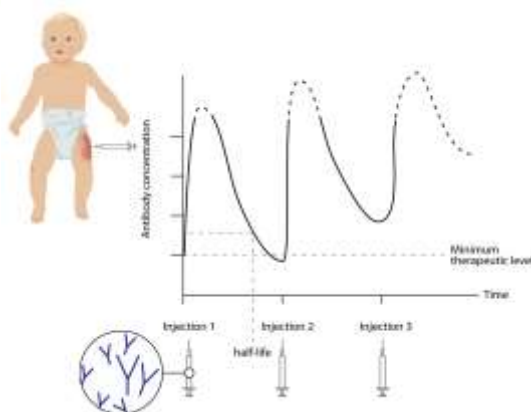


Vaccinatie resulteert in een “geheugen” voor een specifiek antigen<sup>1,2</sup>

1. Delves et al. Roitt's Essential Immunology, 11 ed.,2006:287. 2. Janeway et al. Immunobiology, 5th ed.,2001:93. 3. Janeway et al. Immunobiology, 5th ed.,2001:341. 4. Janeway et al. Immunobiology, 5th ed.,2001:381.

franciscus  
HISTORIUM & VERTIJD

## Passieve immunoprofylaxe geeft korte-termijn bescherming



Passieve immunoprofylaxe geeft korte-termijn bescherming tegen een ziekteverwekker<sup>1-3</sup>

1. Delves et al. Vaccines. In: Roitt's Essential Immunology, 11 ed.,2006:287. 2. Stedman. Stedman's Medical Dictionary, 27th ed.,2000. 3. Rang et al. Absorption, distribution and fate of drugs, in: Pharmacology, 2nd ed.,1991:72.

franciscus  
HISTORIUM & VERTIJD

## Synagis: waarom en voor wie (indicaties)?

Synagis (palivizumab) is bestemd voor de preventie van ernstige lagere luchtwegaandoeningen, waarbij ziekenhuisopname vereist is, veroorzaakt door respiratoir syncytieel virus (RSV) bij kinderen die risico lopen op RSV-ziekte:

- kinderen die geboren zijn na een zwangerschapsduur van 35 weken of minder en die bij het begin van het RSV-seizoen jonger waren dan 6 maanden
- kinderen jonger dan twee jaar die in de voorafgaande 6 maanden een behandeling voor bronchopulmonale dysplasie nodig hadden
- kinderen jonger dan 2 jaar die een congenitale hartaandoening hebben die hemodynamisch significant is

SmPC Synagis

franciscus  
institute & vzw

## Synagis: wat is het en hoe werkt het?

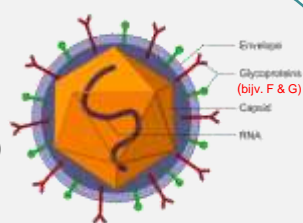
Synagis bevat het werkzame bestanddeel palivizumab: een antilichaam (=eiwit) dat specifiek werkt tegen het RS-virus

Palivizumab bindt aan het fusie-eiwit (F-eiwit) van RS-virus<sup>1,2</sup>

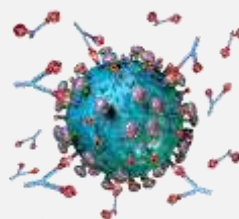
Het voorkomt daarmee:<sup>2</sup>

- Replicatie van het virus
- Vorming van syncytia ('samenklontering' longcellen)

NB. Omdat palivizumab specifiek is voor RSV, is het niet waarschijnlijk dat het interfereert met de immuunrespons op vaccins<sup>1</sup>



Schematische weergave RSV<sup>3</sup>



1. SmPC Synagis. 2. Huang K. et al J. Virol. 2010;84(16):8132-8140. 3. Collins PL, Crowe JE. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. 2007:1601-1646.

franciscus  
institute & vzw

## Synagis: oplossing voor injectie

Palivizumab oplossing voor injectie is helder of licht opaalachtig (=melkachtig).

Bewaren:

- In koelkast (2° C - 8° C). Niet in vriezer.
- Injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Injectieflacon niet schudden

Synagis 100 mg/ml oplossing voor injectie beschikbaar in twee verpakkingsvormen

- De 1 ml injectieflacon bevat 100 mg palivizumab.
- De 0.5 ml injectieflacon bevat 50 mg palivizumab.

SmPC Synagis



0.5 ml  
injectieflacon

1 ml  
injectieflacon

*franciscus*  
ziekenhuis & verpleeghuis

## Voorschrijven & doseren Synagis

- Palivizumab wordt door neonatologen of kinderartsen voorgeschreven
- De aanbevolen dosis palivizumab is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eens per maand toegediend gedurende te verwachte periodes van RSV-risico in de samenleving.
- Waar mogelijk moet de eerste dosis worden toegediend voor het begin van het RSV-seizoen.

SmPC Synagis

*franciscus*  
ziekenhuis & verpleeghuis

## Wanneer Synagis niet toedienen?

Overgevoeligheid voor

- de werkzame stof (palivizumab)
- voor één of meer van de hulpstoffen (histidine, glycine, water voor injectie)
- andere gehumaniseerde monoklonale antilichamen.

SmPC Synagis



SmPC Synagis

franciscus  
Instituut & Vasteland

Bijzetter Synagis

## Wanneer extra voorzichtig zijn met Synagis?

- Een *matige tot ernstige acute infectie of koortsandoening* kan een aanleiding zijn om het gebruik van palivizumab uit te stellen, tenzij, volgens de mening van de arts, niet toedienen van palivizumab een groter risico inhoudt.
  - Een milde koortsandoening, zoals milde bovenste luchtweginfectie is meestal geen reden om de toediening van palivizumab uit te stellen.
- Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van palivizumab aan patiënten met *trombocytopenie of stollingsziekten*.

SmPC Synagis

franciscus  
Instituut & Vasteland

## Mogelijke bijwerkingen Synagis

### Samenvatting veiligheidsprofiel

Meest ernstige bijwerkingen:

- anafylaxie
- andere acute overgevoelighedsreacties

Vaak voorkomende bijwerkingen:

- koorts
- uitslag
- reactie op de injectieplaats

Bijwerkingen uit klinische studies* en uit postmarketingtoezicht bij pediatriche patiënten		
MedDRA systeemorganklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfatischstoornissen	soms	leukocytopenie <sup>†</sup>
Immuunsysteemstoornissen	niet bekend	anafylaxie, anafylactische shock (in enkele gevallen is een latente afwijking mogelijk) <sup>†</sup>
Zenuwstelselstoornissen	soms	convulsies <sup>†</sup>
Ademhalingsstelsel-, borst- en mediastinumstoornissen	vaak	apnoe <sup>†</sup>
Huid- en onderhuidstoornissen	zeer vaak	uitslag
Algemene stoornissen en infectieagglutinaties	soms	artificiële koorts
	zeer vaak	koorts
	vaak	reactie op de injectieplaats

\* Van een volledige beschrijving van de studie, zie onlineboek 5.1. Klinische studies

<sup>†</sup> Bijwerkingen bepaald uit postmarketingtoezicht



SmPC Synagis

franciscus  
Instituut & VZW

## Vorbereiding toediening Synagis: Bereken dosering & kies injectieflacon (s)

Wat is de aanbevolen dosering voor een baby met een lichaamsgewicht van 3 kg?

- Aanbevolen dosering is 15mg/kg lichaamsgewicht
- 3 x 0,15 ml = 0,45 ml
- Gebruik injectieflacon Synagis 50 mg/0.5 ml



Wat is de aanbevolen dosering voor een baby met een lichaamsgewicht van 6 kg?

- 6 x 0,15 ml = 0,90 ml Synagis
- Gebruik injectieflacon Synagis 100 mg/1 ml



SmPC Synagis

franciscus  
Instituut & VZW

## Toediening Synagis

- Palivizumab wordt intramusculair toegediend, bij voorkeur anterolateraal in de dij.
- De musculus gluteus dient niet routinematig als injectieplaats gebruikt te worden vanwege het risico op beschadiging van de nervus sciaticus.
- Bij het geven van de injectie moet een standaard aseptische techniek gebruikt worden.
- Injectiehoeveelheden groter dan 1 ml dienen in verdeelde doses te worden gegeven.



SmPC Synagis

*franciscus*  
Gasthuis & Vlietland



*franciscus*  
Gasthuis & Vlietland