

Respiratoir syncytieel virus en recidiverende piepende ademhaling bij gezonde prematuren

Bron: Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.

Auteur: dr. K.M. Dolman, kinderarts-reumatoloog/immunoloog, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:168-169)

Inleiding

Met name gedurende de wintermaanden is een infectie met het respiratoir syncytieel virus (RSV) een belangrijke oorzaak van lageluchtweginfecties (bronchiolitis) en ziekenhuisopname in het eerste levensjaar.¹ Na een doorgemaakte bronchiolitis vertonen kinderen regelmatig aanvallen van piepende ademhaling en benauwdheid en bovendien kunnen ze op latere leeftijd astma ontwikkelen.²⁻⁶

De precieze pathogenese is niet duidelijk. De RSV-infectie kan leiden tot lokale schade in de longen alsook de ontwikkeling van het nog immature immuunsysteem beïnvloeden. Bovendien kan bij kinderen met een genetische aanleg of kwetsbare longen een RSV-infectie de eerste aanleiding zijn voor de piepende ademhaling.⁷ De monoklonale antistof palivizumab (Synagis) is effectief gebleken bij de behandeling van RSV-infecties bij kinderen met een verhoogd risico, onder wie prematuren, kinderen met een congenitaal corvitium, bronchopulmonale dysplasie (BPD), syndroom van Down en andere aangeboren afwijkingen.

De auteurs hebben een dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie verricht waaraan kinderafdelingen van één universitair ziekenhuis en vijftien perifere ziekenhuizen in Nederland hebben deelgenomen. Totaal 1.550 premature neonaten (zwangerschapsduur 33-35 weken) werden gescreend van wie er uiteindelijk 429 werden geïncludeerd in de studie.

De helft van deze kinderen (n = 214) ontving maandelijks palivizumabinjecties gedurende het RSV-seizoen. De andere helft (n = 215) ontving een placebo. Behalve het geslacht (58% mannelijke neonaten in de RSV-preventiegroep tegenover 44% in de placebogroep) waren beide groepen vergelijkbaar ten aanzien van de basiskarakteristieken zoals geboortegewicht en familiale atopie.

Vervolgens registreerden de ouders gedurende het eerste levensjaar het aantal dagen waarop hun kind klachten van een piepende ademhaling had. Van de kinderen uit de RSV-preventiegroep werd 0,9% in het ziekenhuis

opgenomen met een RSV-infectie, tegen 5,1% in de placebogroep.

Ouders van de kinderen die maandelijks palivizumab hadden ontvangen, meldden in het eerste levensjaar totaal 61% minder dagen waarop hun kind last had gehad van piepende benauwdheid. Dit effect was dus ook buiten het RSV-seizoen en maanden na toediening van palivizumab merkbaar.

Het aantal kinderen met recidiverende aanvallen van benauwdheid en piepende ademhaling bleek significant kleiner in de RSV-preventiegroep in vergelijking met de placebogroep (11,2% versus 20,9%, $p = 0,005$). Bovendien bleek de behoefte aan luchtwegverwijdende medicatie in de RSV-preventiegroep 13% tegen 23% in de placebogroep ($p < 0,001$).

Het effect van RSV-preventie op het totale aantal dagen van benauwdheid en piepende ademhaling bleek niet gerelateerd aan een positieve familieanamnese voor atopie. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Commentaar

In deze studie is aangetoond dat preventieve behandeling van gezonde premature kinderen, geboren na een zwangerschapsduur van 33-35 weken, met een monoklonale antistof tegen het RSV kan leiden tot een aanzienlijke reductie van klachten van piepende ademhaling in het eerste levensjaar.

Ofschoon de relatie tussen RSV-infectie en piepende ademhaling al eerder was aangetoond, duidt de studie van Blanken et al. op een duidelijke rol van een RSV-infectie in de pathogenese van piepende ademhaling en benauwdheidsklachten in deze populatie. Mogelijk veroorzaakt RSV directe schade aan het luchtwegepitheel en lokale beïnvloeding van het immuunsysteem die uiteindelijk leiden tot verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor externe prikkels en piepende ademhaling. In dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat RSV-infecties inderdaad kunnen leiden tot overgevoeligheid

van de longen, chronische inflammatie en schade. In de veranderde immuunrespons blijkt interleukine-10 (IL-10) een belangrijke rol te vervullen.

De auteurs vermoeden dat het doormaken van een RSV-infectie op jonge leeftijd leidt tot lokale veranderingen van het longweefsel en de lokale afweer met een verhoogde gevoeligheid voor externe prikkels en respiratoire virussen tot gevolg.

Omdat het onderzoek is uitgevoerd in een zeer specifieke patiëntenpopulatie, is het vooralsnog niet duidelijk of ook bij gezonde, à terme pasgeborenen preventieve behandeling met palvizumab zal leiden tot afname van piepende ademhaling en benauwdheidsklachten in het eerste levensjaar en mogelijk astma op latere leeftijd.

Referentie

1. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*

2009;360:588-98.

2. Stensball LG, Simonsen JB, Thomsen SF, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:131-7.

3. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:964-6.

4. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV-bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:386-92.

5. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:91-100.

6. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.

7. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.