

# Preventie van RS-virusinfecties voor zuigelingen en ouderen

Sarah Hak, Joanne Wildenbeest

## Samenvatting

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is de meest voorkomende oorzaak van lage luchtweginfecties bij jonge kinderen. In Europa wordt ongeveer 1,8 procent van alle gezonde, à terme zuigelingen in het eerste levensjaar opgenomen vanwege een RSV-infectie. Daarnaast hebben ook ouderen (van 60 jaar en ouder) een verhoogd risico op ernstige RSV-infecties. Tot voor kort was palivizumab, een kortwerkend monoklonaal antilichaam, het enige geregistreerde middel voor de preventie van RSV-infecties bij zuigelingen en alleen beschikbaar voor hoogrisicogroepen. Inmiddels zijn er twee veelbelovende preventieve opties beschikbaar, waarmee bescherming van alle zuigelingen mogelijk wordt: langwerkende monoklonale antilichamen en maternale vaccinatie. Ook zijn er sinds 2023 twee RSV-vaccins voor ouderen goedgekeurd voor de Europese markt. We bespreken de achtergrond, effectiviteit, toepassing en eventuele implementatie van deze nieuwe preventieve middelen.

## Summary

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of lower respiratory tract infections in young children. In Europe, approximately 1.8 percent of all healthy, full-term infants are hospitalized during the first year of life due to an RSV infection. Additionally, older adults (60 years and older) also face an increased risk of severe RSV infections. Until recently, palivizumab, a short-acting monoclonal antibody, was the sole registered intervention for preventing RSV infections in infants, available only for high-risk groups. Meanwhile, two promising preventive options have emerged, enabling protection against RSV for all infants: long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. Furthermore, two RSV vaccines for older adults have been approved for the European market in 2023. This article explores the background, effectiveness, application, and potential implementation of these new preventive measures.

## De ziektelast van het RS-virus

Het RS-virus is de voornaamste oorzaak van acute lage luchtweginfecties bij jonge kinderen [1]. Naar schatting veroorzaakt het RS-virus wereldwijd jaarlijks 33 miljoen acute lage luchtweginfecties, 3.6 miljoen ziekenhuisopnames en 127.700 overlijdens onder kinderen jonger dan 5 jaar [1]. Van deze RSV-geassocieerde overlijdens komt 97 procent voor in lage- en middeninkomenslanden, waarbij geschat wordt dat meer dan 80 procent buiten het ziekenhuis plaatsvindt [1].

Gedurende het eerste levensjaar bezoekt ongeveer 1 op de 7 gezonde, a term geboren zuigelingen in Europa een arts vanwege een RSV-infectie en wordt 1 op de 56 in het ziekenhuis opgenomen [2]. Dit betreft ongeveer 50 procent van alle ziekenhuisopnames voor luchtweginfecties in deze leeftijdscategorie. De meerderheid van deze kinderen (circa 60 procent) is jonger dan drie maanden. Naast jonge leeftijd zijn prematuriteit, longafwijkingen (onder meer bronchopulmonaire dysplasie), congenitale hartafwijkingen, syndroom van Down en immuundeficiënties risicofactoren voor een ernstig beloop [3].

Ook ouderen (vanaf 60 jaar) hebben een verhoogd risico op ernstige RSV-infecties. Naar schatting belandt jaarlijks 1 tot 2 op de 1000 ouderen vanwege een RSV-infectie in het ziekenhuis, met een mortaliteit van 7,1 procent [4]. Voor zowel jonge kinderen als ouderen beperkt de behandeling van (ernstige) RSV-infecties zich over het algemeen tot ondersteunende zorg, waaronder het waarborgen van vocht- en voedingsinname en eventuele zuurstoftoediening (low- of highflow) of mechanische ventilatie [5].

Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht, Utrecht, afdeling Kinderinfectieziekten en -immunologie, drs. S.F. Hak, arts-onderzoeker, dr. J.G. Wildenbeest, kinderinfecioloog-immunoloog. Correspondentieadres: dr. J.G. Wildenbeest (j.g.wildenbeest@umcutrecht.nl).

## Virologie, circulatie en transmissie

RSV is een omhuld, enkelstrengs RNA-virus dat behoort tot de familie *Pneumoviridae*. Het virus heeft twee belangrijke oppervlakteglicoproteïnen: het G-eiwit stelt RSV in staat om aan gastheercellen te binden en het F-eiwit maakt de fusie tussen het virus en het celmembraan mogelijk [6]. RSV wordt vaak ingedeeld in een A- en B-subtype. Beide subtypen kunnen elk jaar gelijktijdig circuleren tijdens het RSV-epidemische seizoen en er zijn geen grote verschillen in ziekte-ernst [7]. De meeste landen hebben seizoensgebonden RSV-epidemieën in de winter, terwijl RSV-circulatie in subtropische gebieden een meer endemisch patroon vertoont [8]. RSV wordt overgedragen door het inademen van luchtdruppels en aerosolen geproduceerd door geïnfecteerde personen. Het virus kan op hard oppervlak tot maximaal zes uur in leven blijven [9]. De incubatieperiode is meestal tussen de drie en zes dagen [10].

## Pathofysiologie

RSV infecteert epitheelcellen in de nasofarynx, wat leidt tot destructie van trilhaarepitheel in de luchtwegen en de kenmerkende vorming van syncytia (vandaar de naam van het virus). Syncytia zijn meerkernige cellulaire structuren, die ontstaan door fusie van meerdere cellen. De infectie kan beperkt blijven tot de bovenste luchtwegen, maar kan zich ook snel verspreiden naar de lagere luchtwegen. Daar veroorzaakt de acute ontstekingsreactie ten gevolge van virale replicatie, capillaire lekkage, interstitiële zwelling en overmatige slijmproductie [11]. Dit kan leiden tot ernstige benauwdheid en *air trapping*, vooral in de kleine luchtwegen van zuigelingen.

## Geschiedenis RSV-vaccinontwikkeling

Gezien de beperkte behandelingsmogelijkheden voor RSV-infecties wordt de ontwikkeling van preventieve middelen als een wereldwijde prioriteit beschouwd [12]. De zoektocht naar een RSV-vaccin kwam op gang na de ontdekking van het humane RS-virus in 1957 [13]. De vaccinontwikkeling werd echter gecompliceerd door zorgen over ernstigere ziekte na vaccinatie als gevolg van een versterkte immuunrespons bij RSV-naïeve zuigelingen. Dit ontstond in de jaren 60 van de vorige eeuw naar aanleiding van een kandidaatvaccin op basis van geïnactiveerd RS-virus. Dit vaccin werd getest op

zuigelingen en leek aanvankelijk veilig en effectief [14]. Toen de gevaccineerde kinderen werden blootgesteld aan het RS-virus ontwikkelde een groot deel van hen echter een ernstige RSV-infectie. Ongeveer 80 procent van de gevaccineerde kinderen moest worden opgenomen in het ziekenhuis en enkele kinderen overleden.

In de 60 jaar die volgden, bereikten slechts twee preventieve middelen de kliniek: RSV-IVIG in 1992, gevolgd door palivizumab in 1998. RSV-IVIG bestond uit maandelijkse intraveneuze toediening van antilichamen van donors aan zuigelingen met verhoogd risico op ernstige RSV-infecties. Met de komst van palivizumab, een monoklonaal antilichaam (mAb) specifiek tegen het F-eiwit van het RS-virus, werd RSV-IVIG niet langer meer gebruikt [15]. Palivizumab (Synagis) heeft een halfwaardetijd van circa 20 dagen en moet daarom maandelijks worden toegediend door middel van intramusculaire injecties. Wegens de hoge kosten wordt palivizumab alleen vergoed voor hoog-risicogroepen [16].

De afgelopen 15 jaar heeft de toegenomen kennis van de structuur van het RS-virus een revolutie teweeggebracht in de ontwikkeling van RSV-vaccins. Een van de belangrijkste ontdekkingen betreft die van het F-eiwit (fusie-eiwit) op de oppervlakte van het RSV-membraan. Men ontdekte dat dit F-eiwit twee verschillende vormen kan aannemen: een pre- en post-fusieconformatie [6]. Het pre-F-eiwit blijkt een bijzonder effectief doel voor nieuwe RSV-vaccins en mAb's. Daarnaast zijn onderzoekers erin geslaagd mAb's met een verlengde halfwaardetijd te produceren, waarmee een eenmalige injectie gedurende een RSV-seizoen (vijf maanden) bescherming biedt.

## Passieve immunisatie met langwerkende monoklonale antilichamen

Passieve immunisatie berust op de toediening van antilichamen, zoals palivizumab, gericht tegen een specifiek pathogeen met als doel dit pathogeen te neutraliseren. Zeker voor zuigelingen is deze strategie waardevol ter bescherming tegen RSV, omdat zij vanwege hun immature immuunsysteem in de eerste weken/maanden na geboorte nog onvoldoende eigen antistoffen kunnen produceren na actieve vaccinatie. Recent is nirsevimab (Beyfortus®) als eerste langwerkende mAb door het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) toegelaten tot de Europese markt [17]. Nirsevimab richt zich op het RSV pre-F-

eiwit en heeft een fors langere halfwaardetijd ten opzichte van palivizumab (circa 69 dagen versus 20 dagen). In fase III-onderzoek bleek nirsevimab veilig en effectief in het voorkomen van RSV-infecties onder zowel gezonde als hoogrisicozuigelingen (zie *tabel 1*). Een eenmalige intramusculaire injectie met nirsevimab

gaf een afname van 79,5 procent (95 procent betrouwbaarheidsinterval (BI): 65,9-87,7) van RSV-infecties waarvoor medische hulp werd gezocht en een afname van 77,3 procent (95 procent-BI: 50,3-89,7) van RSV-geassocieerde ziekenhuisopnames, gedurende 150 dagen na toediening [18]. Bovendien

**Tabel 1.** Kenmerken van langwerkende monoklonale antilichamen en maternale vaccinatie.

	Langwerkende monoklonale antilichamen	Maternale vaccinatie
<b>Werkingsmechanisme</b>	Immunoprofylaxe (passieve immunisatie)	Transplacentaire overdracht van maternale antistoffen
<b>Wijze van toediening</b>	Intramusculair, eenmalig	Intramusculair (bij moeder), eenmalig
<b>Tijdstip van toediening</b>	Meerdere mogelijkheden. In geval van een seizoensgebonden aanpak: toediening vlak na geboorte aan zuigelingen geboren tijdens het RSV-seizoen en bij aanvang van het RSV-seizoen aan zuigelingen geboren buiten het seizoen.	Gedurende zwangerschap tijdens het tweede of begin derde trimester
<b>Tijd tot werking</b>	Direct na toediening	Direct na geboorte
<b>Geregistreerd middel en effectiviteit<sup>a</sup></b>	Nirsevimab (Beyfortus™) [18]  <b>Gedurende 150 dagen na injectie:</b> <u>Afname RSV OLWI waarvoor doktersbezoek:</u> 79,5 procent (95 procent-BI: 65,9-87,7) <u>Afname RSV-geassocieerde ziekenhuisopname:</u> 77,3 procent (95 procent-BI: 50,3-89,7)	Bivalent pre-F matернаal vaccin (Abrysvo™)[20]  <b>Gedurende 90 dagen na geboorte:</b> <u>Afname RSV OLWI waarvoor doktersbezoek:</u> 57,1 procent (99,5 procent-BI: 14,7-79,8) <u>Afname RSV-geassocieerde ziekenhuisopname:</u> 67,7 procent (99,2 procent-BI: 15,9-89,5) <u>Afname ernstige RSV-geassocieerde OLWI:</u> 81,8 procent (99,5 procent-BI: 40,6-96,3)  <b>Gedurende 150 dagen na geboorte:</b> <u>Afname RSV OLWI waarvoor doktersbezoek:</u> 52,5 procent (99,5 procent-BI: 28,7-68,9) <u>Afname ernstige RSV OLWI:</u> 70,9 procent (99,5 procent-BI: 44,5-85,9)
<b>Kosten</b>	Onbekend	196 euro
<b>Overwegingen</b>		Mogelijk minder effectief in geval van premature bevalling of moeder met verminderde afweer

OLWI = Onderste luchtweginfectie; BI = betrouwbaarheidsinterval;

<sup>a</sup> Gebaseerd op gepubliceerde data over huidige geregistreerde middelen Beyfortus [18] en Abrysvo [20]. Definities van uitkomstmaten in de klinische studies van beide middelen verschillen en effectiviteit van beide middelen dient dan ook niet vergeleken te worden.

werden voor kinderen die nirsevimab kregen minder doktersbezoeken (relatieve risicoreductie (RRR): 41,9 procent; 95 procent-BI: 25,7-54,6) en ziekenhuisopnames (RRR: 43,8 procent; 95 procent-BI: 18,8-61,1) gerapporteerd voor luchtweginfecties van alle aard, evenals minder antibioticumgebruik (RRR: 23,6 procent; 95 procent-BI: 3,8-39,3). Clesrovimab, een langwerkend monoklonaal antilichaam gericht op een ander epitoom (site IV) van het F-eiwit dan nirsevimab, wordt momenteel nog in fase III-onderzoek bestudeerd.

## Maternale vaccinatie

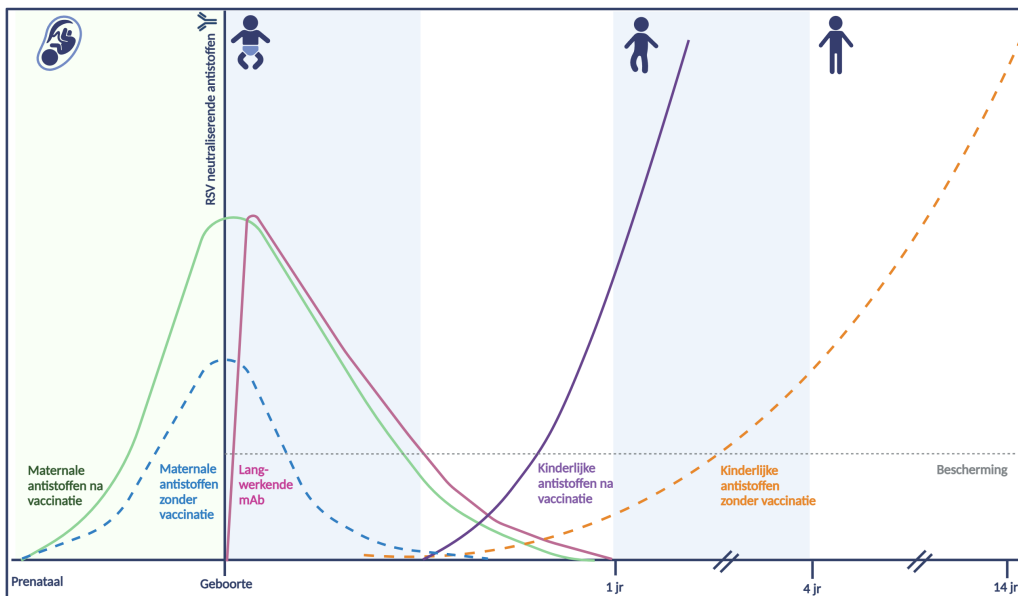
Naast passieve immunisatie is ook maternale vaccinatie een veelbelovende strategie voor bescherming van zuigelingen tegen RSV. Maternale vaccinatie, waarbij zwangere vrouwen worden gevaccineerd ten behoeve van hun ongeboren kind, wordt al toegepast ter preventie van kinkhoest en influenza. Het werkingsmechanisme berust op de overdracht van maternale antistoffen over de placenta naar de foetus. Idealiter wordt het vaccin in het tweede, of begin van het derde, trimester van de zwangerschap

toegeediend. Een belangrijke kanttekening bij maternale vaccinatie is dat een premature bevalling impact kan hebben op de effectiviteit van de vaccinatie, omdat de overdracht van antistoffen toeneemt gedurende de zwangerschap en het grootst is in de loop van het derde trimester.

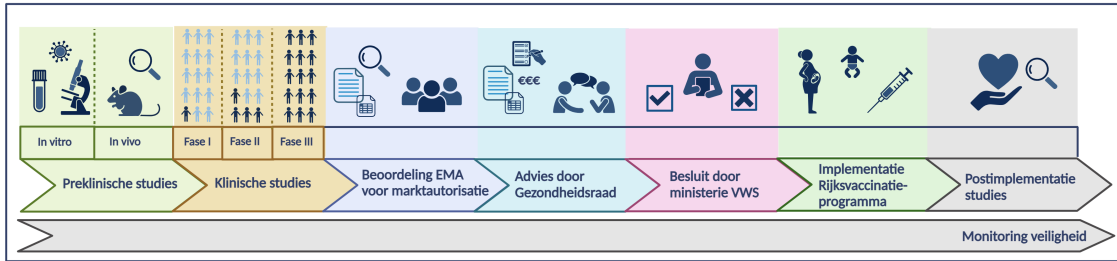
Onlangs is een eerste maternaal RSV-vaccin goedgekeurd voor de Europese markt [19]. Dit vaccin richt zich specifiek op het pre-F-eiwit. In een interimanalyse van de fase III-studie gaf dit vaccin een afname van 57,1 procent (99,5 procent BI: 14,7-79,8) van RSV-infecties waarvoor medische hulp is gezocht en 81,8 procent (99,5 procent: 40,6-96,3) van ernstige lage RSV-luchtweginfecties in de eerste 90 dagen na geboorte [20].

Een aantal belangrijke kenmerken van langwerkende mAb's en maternale vaccinatie zijn weergegeven in *tabel 1*. Beide middelen bieden geen blijvende bescherming tegen RSV-infectie, maar beschermen zuigelingen in ieder geval tijdens de eerste drie tot zes maanden, wanneer zij het meest kwetsbaar zijn (zie *figuur 1*). Er zijn aanwijzingen dat preventie van RSV

**Figuur 1.** Conceptueel overzicht van RSV-preventie met maternaal vaccin of langwerkende mAb ten opzichte van geen RSV-preventie. In dit voorbeeld wordt het langwerkende monoklonale antilichaam (mAb) direct na de geboorte toegediend; dit kan echter ook bij aanvang van het RSV-seizoen, waarmee de periode van bescherming verschuift. De hoogte van neutraliserende antistoftiter en werkingsduur van verschillende interventies in deze figuur zijn indicatief.



**Figuur 2.** Fasen van vaccinontwikkeling tot aan implementatie in de kliniek.



op jonge leeftijd een afname geeft van wheezing/ bronchiale hyperreactiviteit in het eerste levensjaar [21]. Het is echter nog onduidelijk of RSV-preventie ook bronchiale hyperreactiviteit/astma op kinderleeftijd voorkomt.

### RSV-vaccins voor ouderen

Sinds 2023 zijn er ook twee RSV-vaccins voor oudere volwassenen goedgekeurd voor de Europese markt. Het equivalent van het bovengenoemde maternale pre-F-vaccin, maar dan geregistreerd voor ouderen, vertoonde een effectiviteit van 85,7 procent (96,7 procent BI: 32,0-88,7 procent) in het voorkomen van RSV-gerelateerde lage luchtweginfecties bij ouderen boven de 60 jaar [22]. Een ander pre-F-vaccin voor ouderen liet een vergelijkbare effectiviteit zien van 82,6 procent (96,95 procent BI: 57,9-94,1 procent) in de fase III-studie [23].

Naast de eerdergenoemde vaccins en mAb's zijn er momenteel nog meer dan 10 middelen (mAb's en vaccins) in verschillende fasen van ontwikkeling. Hieronder zijn ook vaccins specifiek gericht op oudere kinderen (ouder dan zes maanden) [24].

### Implementatie

De verschillende fasen van vaccinontwikkeling tot aan implementatie in de kliniek zijn weergegeven in *figuur 2*. Nadat een vaccin of mAb beoordeeld en goedgekeurd is door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), wordt op nationaal niveau besloten of het middel in een publiek vaccinatieprogramma wordt opgenomen. In Nederland brengt de Gezondheidsraad advies uit aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in het kader van het

Rijksvaccinatieprogramma. De Commissie Vaccinatie hanteert daarbij criteria die staan beschreven in het beoordelingskader voor vaccinaties [25]. Deze criteria omvatten onder andere de ernst en omvang van de ziektelast en de veiligheid, effectiviteit en doelmatigheid van de vaccinatie (zie *kader 1, pagina 112*).

Op 14 februari 2024 bracht de Gezondheidsraad haar advies uit over preventie van RSV bij zuigelingen, waarbij zowel de inzet van nirsevimab als het maternaal vaccin is beoordeeld. De Gezondheidsraad benadrukt dat beide middelen effectief zijn om ernstige RSV-infecties te voorkomen, maar concludeert dat nirsevimab waarschijnlijk meer gezondheidswinst oplevert [26]. De Gezondheidsraad adviseert daarom om op korte termijn passieve immunisatie met antistoffen aan te bieden aan alle zuigelingen. Voor zuigelingen geboren tijdens het RSV-seizoen, adviseert de raad om zo kort mogelijk na de geboorte (uiterlijk binnen twee weken) nirsevimab aan te bieden. Voor zuigelingen geboren buiten het RSV-seizoen is het advies nirsevimab vlak voor de start van hun eerste RSV-seizoen aan te bieden. Het kabinet heeft in de Voorjaarsnota van 15 april 2024 geld vrijgemaakt voor RSV-immunisatie vanaf 2025 [27]. De implementatie hiervan in het Rijksvaccinatieprogramma zal worden gecoördineerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Vanwege de tijd die hiervoor nodig is, zal RSV-immunisatie waarschijnlijk vanaf het najaar van 2025 beschikbaar zijn.

Naar verwachting volgt in de komende jaren ook een Gezondheidsraadadvies over de implementatie van een RSV-vaccinatie voor ouderen, aangezien er voor deze doelgroep inmiddels ook effectieve en doelmatige vaccins beschikbaar zijn.

### **Ernst en omvang van de ziektelast**

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
  - De infectieziekte is ernstig voor individuen, en
  - De infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep

### **Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie**

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
  - Het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen
  - De benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking

### **Aanvaardbaarheid van de vaccinatie**

4. De last die een individu ondervindt door de afzonderlijke vaccinatie staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel
5. De last die een individu ondervindt door het totale vaccinatieprogramma staat in een redelijk verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel

### **Doelmatigheid van de vaccinatie**

6. De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren

### **Prioritering**

7. Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend

## **Conclusie**

Het RS-virus veroorzaakt een aanzienlijke ziektelast onder jonge kinderen en oudere volwassenen. Zowel langwerkende mAb's als maternale vaccins hebben de potentie om deze ziektelast onder zuigelingen aanzienlijk te verminderen. Naar verwachting zullen langwerkende mAb's ter preventie van RSV-infecties vanaf het najaar van 2025 voor alle zuigelingen in Nederland beschikbaar zijn. De nabije toekomst zal uitwijzen of RSV-preventie ook voor ouderen beschikbaar komt in een nationaal vaccinatieprogramma.

Een eerdere versie van dit artikel, getiteld 'Preventie van RS-virusinfecties voor alle zuigelingen', verscheen in *Praktische Pediatrie* nr. 1, jaargang 2024.

## **Conflict of interest / potentiële belangenverstrengeling**

Joanne Wildenbeest is als onderzoeker betrokken bij meerdere studies die gesponsord worden door farmaceutische bedrijven waaronder AstraZeneca, Merck, Pfizer, Sanofi en Janssen. Daarnaast heeft ze deelgenomen aan adviesraden van Sanofi en Janssen. Alle vergoedingen zijn betaald aan het UMC Utrecht.

## **Referenties**

1. Li Y, Wang X, Blau DM, 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. *The Lancet*. 2022;399(10340):2047-64.
2. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;2600(22):1-13.
3. Welliver RC, Willison DF, Scott CA. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*. 2003;143(5 SUPPL.):112-7.

4. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1).
5. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). NVK Richtlijn Bronchiolitis.; 2012. Accessed July 3, 2023. <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen>.
6. McLellan JS, Yang Y, Graham BS, Kwong PD. Structure of Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein in the Postfusion Conformation Reveals Preservation of Neutralizing Epitopes. *J Virol*. 2011;85(15):7788-96.
7. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, et al. Clinical Profiles of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A and B among Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):808-10.
8. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1356-64.
9. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Possible Transmission by Fomites of Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis*. 1980;141(1):98-102.
10. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):291-300.
11. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of rsv: An updated review. *Viruses*. 2021;13(12).
12. WHO. RSV Vaccine Research and Development Technology Roadmap: Priority Activities for Development, Testing, Licensure and Global Use of RSV Vaccines, with a Specific Focus on the Medical Need for Young Children in Low-and Middle-Income Countries.; 2018. Accessed June 30, 2023. <https://www.who.int/publications/item/WHO-IVB-17.12>
13. Chanock R, Finberg I. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). *Am J Epidemiol*. 1957;66(3):291-300.
14. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422-34.
15. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. Published online April 25, 2023.
16. Caserta MT, O'leary ST, Munoz FM, Ralston SL. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. [http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/152/1/e2023061803/1493811/peds\\_2023061803.pdf](http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/152/1/e2023061803/1493811/peds_2023061803.pdf)
17. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(2):181-7.
18. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, 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;7:180-9.
19. Pfizer Inc. European Commission Approves Pfizer's ABRYSVOTM to Help Protect Infants through Maternal Immunization and Older Adults from RSV. Published August 24, 2023. Accessed August 29, 2023. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european-commission-approves-pfizers-abrysvotm-help-protect>
20. 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(16):1451-64.
21. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791-9.
22. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-77.
23. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
24. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot. Published June 2, 2023. Accessed June 30, 2023. [https://media.path.org/documents/RSV-snapshot\\_02JUN2023\\_clinical-stage\\_dBtD8W3.pdf](https://media.path.org/documents/RSV-snapshot_02JUN2023_clinical-stage_dBtD8W3.pdf).
25. Gezondheidsraad. Beoordelingskader Voor Vaccinaties.; 2020. Accessed June 29, 2023. <https://www.gezondheidsraad.nl/over-ons/documenten/overige/2020/12/21/beoordelingskader-voor-vaccinaties>
26. Gezondheidsraad. Immunisatie Tegen RSV in Het Eerste Levensjaar.; 2024. Accessed April 29, 2024. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2024/02/14/immunisatie-tegen-rsv-in-het-eerste-levensjaar>
27. Ministerie van Financiën. Voorjaarsnota 2024.; 2024. Accessed April 29, 2024. <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/overheidsfinancien/documenten/publicaties/2024/04/15/voorjaarsnota-2024>
28. Rijksoverheid. Werkagenda Advisering Vaccinaties Gezondheidsraad 2023 - 20 Juni 2023.; 2023. Accessed June 29, 2023. <https://open.overheid.nl/documenten/ca2b74d0-5909-4630-ae88-afe624888ff8/file>.