

המלצות הועדה מטעם האיגוד לרפואת ילדים לבחינת ההתוויות בישראל לחיסון הפסיבי Palivizumab ("Synagis") כנגד: Respiratory Syncytial Virus

דצמבר 2014

חברי הועדה:

פרופ' יחיאל שלזינגר, יו"ר החוג למחלות זיהומיות בילדים, יו"ר הועדה.
פרופ' יעקב אמיר, מנהל מח' ילדים ג', בי"ח לילדים "שניידר", נציג האיגוד לרפואת ילדים.
פרופ' נדב דוידוביץ, יו"ר איגוד רופאי בריאות הציבור.
פרופ' אלי זלצשטיין, יו"ר האיגוד לקרדיולוגיית ילדים.
ד"ר אלחנן נחום, יו"ר האיגוד לטיפול נמרץ ילדים.
ד"ר שמואל צנגן, יו"ר האיגוד לניאונטולוגיה.
פרופ' אמיר קוגלמן, יו"ר החברה לרפואת ריאות ילדים.
פרופ' איתמר שליט, נציג הועדה המייעצת למשרד הבריאות לחיסונים ומחלות זיהומיות.

אורחים שהופיעו בפני הועדה:

פרופ' אשר טל, מנהל מח' ילדים א' ויחידת ריאות ילדים, סורוקה.
פרופ' אריק שינוול, מנהל מח' ילודים, צפת.
פרופ' דוד גרינברג, היחידה למחלות זיהומיות בילדים, סורוקה.

רקע:

הועדה מונתה באוגוסט 2014 ע"י פרופ' אלי סומך, יו"ר החוג לרפואת ילדים, ע"מ להתייחס להמלצות החדשות של ה- American Academy of Pediatrics (AAP) לגבי השימוש בנוגדנים מונוקלונאליים בתכשיר Palivizumab כחיסון פסיבי כנגד תחלואה ב- Respiratory Syncytial Virus (RSV) בילדים בסיכון גבוה לתחלואה קשה עקב זיהום זה (1). המלצות אלו הופיעו בשנית בנייר עמדה של ה AAP המוקדש לגישה הכוללנית לברונכיוליטיס שהופיעו בסוף אוקטובר 2014 (2).

ההנחיות הראשונות של ה- American Academy of Pediatrics (AAP) לטיפול זה יצאו כבר ב-1998 (3) ע"ס 2 עבודות מובילות באיכות גבוהה (4, 5) שהראו הפחתה בשיעור האשפוזים עקב RSV מ-10.6% ל-4.8% באוכלוסיית הפגים עד שבוע 35 וירידה דומה מ-9.7% ל-5.3% בתינוקות עם מום לב. על סמך עבודות אלו נכנס טיפול זה בעולם המערבי כחלק מהטיפול הסטנדרטי לילדים בקבוצות סיכון שונות. ההנחיות האמריקאיות עודכנו ב-2009 (6). בישראל הוכנס החיסון לראשונה בשנת 2001 עם התוויות מוגבלות יחסית, אך הוא הורחב בהדרגה משך השנים והחל משנת 2014 כולל את כל הפגים שנולדו עד שבוע 34 + 6 ימים. נספחות למסמך זה טבלאות המראות את הרחבת האינדיקציות לאורך השנים ואת ההנחיות האחרונות של משרד הבריאות שיצאו בנובמבר 2014. כיוון שיש יותר פגים הנולדים בשבועות מתקדמים ושרידותם גבוהה יותר, כל שבוע הרחבה של קבוצת היעד מגדיל את ההוצאה בצורה ניכרת.

לפי ההמלצות הנוכחיות בישראל התכשיר מומלץ לשימוש בעונת פעילות היתר של ה- RSV בישראל, מ-1 בנובמבר עד 31 במרץ (סה"כ 5 טיפולים) לאינדיקציות הבאות (נספח מס' 1):

1. עד גיל שנתיים: ילדים שנולדו פגים הלוקים במחלת ריאות כרונית הזקוקים לטיפול בחמצן.
2. עד גיל שנה:
 - א. ילדים שנולדו בטרם מלאו להם 32 שבועות הריון + 6 ימים.
 - ב. ילדים שנולדו פגים הלוקים במחלת הריאות (BPD broncho-pulmonary dysplasia) שאובחנה אצלם ע"י צילום חזה אופייני וסימנים קליניים בגיל מתוקן של 36 שבועות הריון ושנזקקו לטיפול באחד מאלה: חמצן, משתנים, קורטיקוסטרואידים או מרחיבי סמפונות.
 - ג. ילדים הסובלים ממחלת לב מולדת ובהתקיים אחד מאלה:
 1. ילדים המקבלים טיפול תרופתי לאי ספיקת לב.
 2. ילדים עם יתר לחץ דם ריאתי בינוני עד חמור.
 3. ילדים עם מחלת לב כחלונית.
 - ד. ילדים ללא תלות בשבוע הלידה, שנולדו במשקל נמוך מ-1 ק"ג.
 - ה. ילדים ללא תלות בשבוע הלידה, הסובלים ממחלת ריאות כרונית קשה.
3. עד גיל חצי שנה: ילדים שנולדו בטרם מלאו להם 34 שבועות הריון + 6 ימים.

בשנת 2014 הוציא ה AAP הנחיות חדשות (1, 2), שצמצמו באופן ניכר את ההתוויות לחיסון. ההתוויות החדשות כוללות:

1. פגים עד שבוע 29+0 בלבד.
2. תינוקות עם מום לב מולד בעל משמעות המודינמית, או כאלו עם מחלת ריאות כרונית של פגות (CLD) המוגדרים כאלו שנולדו עד שבוע 32+0 עם צריכת חמצן מעל 21% למשך לפחות 28 ימי החיים הראשונים.
3. ההתוויה לשימוש בחיסון היא רק לשנת החיים הראשונה למעט פגים עם CLD שנזקקו לחמצן, או משתנים, או סטרואידים בהנשפה עד 6 חדשים לפני תחילת עונת ה-RSV (נובמבר).
4. אין המלצה לתת את התכשיר כשיגרה לילדים עם תסמונת דאון, לייפת כסייתית (ציסטיק פיברוזיס), אבנורמליות ריאתיות, מחלות נירו-מוסקולריות או חסרים חיסוניים. יחד עם זאת במקרים חריגים ניתן לשקול את מתן החיסון במצבים אלו.

הרציונל לשינוי ההמלצות ע"י ה-AAP: במסמך ההמלצות של ה-AAP (1) מובאים הנימוקים לשינוי בהמלצות מהעבר. המסמך מציין כי 21 (!) ועדות וועדות משנה, בנוסף ליועצי חוץ ישבו על המדוכה טרם ההמלצות החדשות. הוועדה מנמקת את המידע החדש שגרם לשינוי ההמלצות בשורה של נימוקים. המרכזיים שבהם הם נתונים חדשים על מספר אשפוזים נמוך יותר בארה"ב בעקבות RSV ברונכיוליטיס בארה"ב, בעיקר בפגים שמעל שבוע 30 (7), על תמותה פחותה ממה שחשבו בעבר (8), על המשמעות הקלינית הנמוכה של הפחתת הצפופים שאכן הוכחה סטטיסטית במאמרים מהשנה האחרונה (9, 10) ועל הערכות חוזרות של עלות-תועלת שאינן מצדיקות הוצאה כה גדולה למניעת אשפוזים (11, 12). מחברי נייר העמדה של ה-AAP קובעים כי השימוש בחיסון זה לא ישפיע על מפת האשפוזים מ-RSV בהיבט של בריאות הציבור (שכן רב האשפוזים הם בילדים בריאים), וכי עקב שיקולי עלות תועלת יש לשמור אותו רק עבור הקבוצות בסיכון מירבי כפי שתוארו לעיל. הוועדה נפגשה פעמיים בתאריכים 2.9.2014 ו-30.12.2014, ומסמך זה הינו פרי עבודתה. מסמך זה לא נכנס לסקירה ממצה של הרקע הרפואי של הנגיף וסיבוכיו, ומניח שהגורמים המוסמכים לקבל החלטות בנושא בקיאים בו היטב. קיימים מאמרים רבים בכל ההיבטים של החיסון הפסיבי ל-RSV, אשר לעיתים קרובות ממצאיהם סותרים זה את זה בעיקר עקב בעיות מתודולוגיות. בדיון שלהלן יובאו רק עיקרי הדברים, תוך ניסיון לצטט מספר מאמרים מועט ולהתמקד בעיקר במאמרים היותר חדשים בנושא, ובמחקרים שבוצעו בישראל.

מכיוון שכאמור קיימת ספרות ענפה וסותרת כמעט בכל פרמטר, ישנה חשיבות גבוהה לסיכום הנתונים הממצה (13) מ-Cochrane Database, שמצוטט פעמים חוזרות גם במסמך של ה-AAP. עקרי הממצאים של סקירה זו שאינם שנויים במחלוקת הם השימוש בחיסון אכן מפחית אשפוזים עקב המחלה הן במחלקות הילדים והן ביחידות לטיפול נמרץ,

אך איננו מפחית את הצורך בהנשמה ואת התמותה. לגבי חישובי עלות – תועלת, מאמר זה קובע כי קיים שוני עצום בין המאמרים השונים, והוא נע בין כדאיות כלכלית משמעותית מצד אחד, לבין חוסר כדאיות עם עלות גבוהה למניעת אשפוז יחיד מצד שני. המחברים מסיקים כי אי אפשר בנתונים הקיימים לקבוע עמדה גורפת בשאלה קריטית זו, וכי היא תלויה כמובן במבנה הכלכלי של מערכת הבריאות בכל מדינה ומדינה. חישובי עלות תועלת מושפעים מהמשתנים המוכנסים לתחשיב, כמו מחיר החיסון במדינה, עלות שרותי הבריאות הנלווים, אבדן ימי עבודה למשפחה, השפעה על תחלואה וצריכת שרותי בריאות בקהילה בעת המחלה וצריכה עתידית של שרותי בריאות בשל ההשפעה על צפופים בשנים שלאחר החיסון. על מנת להסיק מסקנות אמינות לצורך קבלת החלטות של מעצבי המדיניות נדרשת לכן הערכה כוללת ומדויקת במצב הנכון למדינה נתונה.

מטבע הדברים, לא הייתה תמימות דעים בין החברים. חלק מהחברים הדגישו את העובדה שלחיסון לא הייתה השפעה כוללת על מערכת הבריאות. כך למשל מאמרם של פרייס וחבריו מבי"ח שניידר (14) שנערך בכל הטיפולים הנמרצים לילדים (טנ"י) בישראל ואשר הדגים כי מרבית האשפוזים בטנ"י היו של ילדים שאינם פגים או חולים במחלות ריאה כרוניות ולכן לא היו ממילא כלולים בהמלצות למתן החיסון. עוד הראה מחקר זה כי לא היה הבדל משמעותי בין השנה שלפני הכנסת החיסון לבין השנה הראשונה לאחר הכנסתו מבחינת הנשמה ותמותה. חברים אלו טוענים גם שמניעת צפופים איננה מטרה המצדיקה את ההוצאה הגדולה של חיסון זה. לדידם של אותם חברים, לאור העדר אפקט על התחלואה מהנגיף לכלל האוכלוסייה, לאור העובדה שהחיסון איננו מפחית את הצורך בהנשמה ובוודאי לא את התמותה, ולאור העלות הגבוהה של החיסון, יש הגיון רב בכיוון שאותו מתווה ה-AAP של צמצום משמעותי של ההתוויות לשימוש בו.

לעומתם, חברים אחרים בוועדה הדגישו היבטים שונים של הנושא, בעיקר במה שנוגע לתחלואה של הפגים המאוחרים יותר, המכונים Late preterm. אלו טוענים שמטרת החיסון אינה מערכת הבריאות בכלל אלא אוכלוסיית היעד שלה יש פגיעות יתר משמעותית בהשוואה לתינוקות בשלים (15). ישנה עבודה מישראל של גרינברג וחב' שפורסמה לאחרונה (16) אשר בניגוד לממצאיה של Hall וחב', כן הראתה עליה משמעותית של אשפוזי RSV גם ב-late preterms. כמו"כ אוזכרו 2 עבודות קטנות היקף מישראל (17,18) על מס' ילדים מצומצם ביותר שהוצגו בכינוסים מקומיים אך לא פורסמו, המראות את החלק הגבוה יחסית של late preterm בילדים שאושפזו בטנ"י ילדים בבי"ח שניידר ובמחלקת ילדים בשערי צדק. לדידם של חברים אלו, היות ואוכלוסיית היעד המקבלת חיסון, כולל תינוקות שהנם פגים מאוחרים, מאושפזת פחות, עם תחלואה פחותה בקהילה עם וללא צריכת שרותי רפואה, וסובלת מפחות צפופים בעתיד - יש הצדקה לחיסון (4,9,10,19).

מסקנות הועדה הם על כן:

- התכשיר מוריד אשפוזים עקב RSV בפגים (כולל Late preterm) הן במחלקות הילדים והן בטיפול נמרץ וכן תחלואה בקהילה.
- התכשיר איננו מוריד הנשמה בטיפול נמרץ.
- אין עדויות כי טיפול בתכשיר מוריד תמותה.
- התכשיר מפחית נטייה לצפופים (כולל Late preterm).
- העלות הגבוהה של התכשיר מחייבת בדיקת עלות-תועלת קפדנית.

אמנם ה AAP שינה ב 2014 המלצותיו, אבל:

- יש להיזהר משינויים דרמטיים ומהירים.
- האפקט של שינוי המדיניות בשטח יתכן ויתברר כבר לאחר עונת החורף הנוכחית בארה"ב שבה השתנתה מדיניות החיסון.
- במדינות רבות בעולם המערבי טרם הזדרזו לאמץ את ההמלצות החדשות.
- אין נתונים טובים מישראל.

לכן, הועדה ממליצה כי:

1. בשנת 2014-15 חלות ההמלצות הקודמות והמורחבות של משרד הבריאות.
2. מומלץ לעדכן ולהגדיר לקראת השנה הבאה בצורה מדויקת יותר מהי "מחלת ריאות כרונית קשה" לצורך מתן חיסון (נוסח מוצע בנספח מס' 3).
3. ההמלצה להרחבת האינדיקציה לעוד שבוע שהוגשה לסל – נמשכה ע"י האיגודים המקצועיים.
4. יש לייסד מסד נתונים ארצי לגבי RSV, הכולל שיעורי התחלואה, מס' האשפוזים בכלל וביחידות ט"נ בפרט, משך האשפוזים, פילוח אוכלוסיית המאושפזים וגורמי סיכון לאשפוז, שיעור המחוסנים, ומס' המקרים הקשים עם/ללא צורך בהנשמה ותמותה. לצורך השגת יעד זה נדרשת מחויבות של משרד הבריאות והקצאת כח אדם ותקציב.
5. על מנת לגבש התוויות לעונת החיסון הבאה מומלץ לקיים פגישה של צוות מומחים רב תחומי המבוסס על נציגי הוועדה הנוכחית שהתעמקו בנושא בשילוב עם מומחים ממשרד הבריאות (בעיקר בהיבט של אפידמיולוגיה וחישובי עלות תועלת בישראל) שתבחן את כל ההיבטים הקליניים והכלכליים. מומלץ כי הפגישה תיערך כבר ביולי-אוגוסט 2015. עד אז עשויים להצטבר נתונים מהחורף הנוכחי בארץ ובעולם ויהיה מספיק זמן לגיבוש ההמלצות לעונה הבאה של חורף 2015-2016.

נספחים

נספח מס' 1: ההמלצות לחיסון במדינת ישראל - 2014

סביל 6

5. חיסון סביל למניעת זיהום RSV

Passive Respiratory Syncytial Virus (RSV) immunization

קיימים שני תכשירים המיועדים לחיסון סביל נגד זיהום שנגרם ע"י RSV:

- אימונוגלובולין הומני, הניתן דרך הווריד, RSV-IGIV. התכשיר אינו רשום בישראל.

- נוגדן מהומן (humanized) מונוקלונלי בשם Abbosynagis (Palivizumab), הניתן לתוך השריר, ונמצא כעת בשימוש בישראל:

5.1 טיב התכשיר*:

התכשיר בשם Abbosynagis, תוצרת חברה Abbott, מכיל Palivizumab - אימונוגלובולין "מהומן" מונוקלונלי IgG_{1k}, הפועל נגד זנים B ו-A של RSV. חומרים לא פעילים של התכשיר: histidine, glycine, mannitol. התכשיר אינו מכיל חומר משמר.

5.2 התוויות**:

התכשיר מומלץ לשימוש בעונת פעילות היתר של ה-RSV בישראל: מ-1 בנובמבר עד 31 במרץ.

א	ילדים שנולדו פגים הלוקים במחלת ריאות כרונית הזקוקים לטיפול בחמצן	עד גיל שנתיים
ב	ילדים שנולדו פגים הלוקים במחלת הריאות BPD (broncho-pulmonary dysplasia) שאובחנה אצלם ע"י צילום חזה אופייני וסימנים קליניים בגיל מתוקן של 36 שבועות הריון ושנזקקו לטיפול באחד מאלה: חמצן, משתנים, קורטיקוסטרואידים או מרחיבי סימפונות	עד גיל שנה
ג	ילדים שנולדו בטרם מלאו 32 שבועות הריון + 6 ימים.	עד גיל שנה
ד	ילדים הסובלים ממחלת לב מולדת ובהתקיים אחד מאלה: 1. ילדים המקבלים טיפול תרופתי לאי ספיקת לב 2. ילדים עם יתר לחץ דם ריאתי בינוני עד חמור 3. ילדים עם מחלת לב ציאנוטית.	עד גיל שנה
ה	ילדים ללא תלות בשבוע הלידה, שנולדו במשקל נמוך מ-1 ק"ג	עד גיל שנה
ו	ילדים ללא תלות בשבוע הלידה, הסובלים ממחלת ריאות כרונית קשה***	עד גיל שנה
ז	ילדים שנולדו בטרם מלאו 34 שבועות הריון + 6 ימים	עד גיל חצי שנה

הערות:

- התכשיר אינו מיועד לטיפול במחלה פעילה הנגרמת ע"י RSV, אלא למניעת המחלה בלבד.
- צורך במתן התכשיר ייקבע ע"י רופא מומחה (רופא ריאות, רופא קרדיולוג או מומחה אחר שמטפל בילד), אך בהתאם להתוויות לעיל.
- אם בוצע ניתוח לב במשך עונת פעילות יתר של ה-RSV, תינתן מנה נוספת של Abbosynagis סמוך לאחר הניתוח במקרים שתוארו בסעיף 5.2, ד'.
- ד. לכל הילדים הזכאים לטיפול מונע יש להמשיך ולתת את התכשיר עד תום עונת פעילות היתר של ה-RSV.

* על פי עלון היצרן.

** התוויות לשימוש בתכשיר Abbosynagis הכלולות בסל השירותים של קופות החולים.

*** מחלת ריאות כרונית קשה מוגדרת בילד המצוי בתחילת עונת RSV, כאשר הינו זקוק לטיפול במחלת הריאה הכרונית באחד מהבאים: חמצן, משתנים, סטרואידים בשאיפה, מרחיבי סימפונות בשאיפה, סטרואידים במתן סיסטמי.

נספח מס' 2: תהליך הרחבת ההתוויות לתכשיר שהוכנסו לסל הבריאות לאורך השנים

טבלה 2: התפתחות הכללת התכשיר Palivizumab בסל הבריאות בשנים 2001-2009: התקציב ומספר הזכאים המוערך ¹⁷			
שנה	תקציב (במיליוני ש"ח)	מספר הזכאים	זכאות
2001	5.000	200	1. פגים ותינוקות שנולדו פגים עד גיל שנתיים הלוקים במחלות ריאות כרונית וזקוקים לטיפול בחמצן; 2. פגים ותינוקות שנולדו פגים עד גיל שנה הלוקים במחלת ריאות (BPD) שאובחנה בצילום חזה בגיל מתוקן של 36 שבועות היריון ונוקקו לטיפול באחד מאלה: חמצן, משתנים, קורטיקוסטרואידים או מרחיבי סימפונות; 3. פגים ותינוקות שנולדו פגים וטרם מלאה להם שנה, אם נולדו בטרם מלאו 28 שבועות היריון
2005	1.202	50	ילדים הסובלים ממחלות לב מולדות
2008	2.715	150	תינוקות שנולדו במשקל נמוך מ-1 ק"ג, ללא תלות בשבוע הלידה
2009	6.030	645	תינוקות הסובלים ממחלת ריאות כרונית קשה, ללא תלות בשבוע הלידה
2009	16.641	890	פגים שנולדו עד השבוע ה-28 להיריון – הרחבה מחצי שנה עד שנה מהלידה
			פגים שנולדו בין השבוע ה-29 להיריון והשבוע ה-31 + שישה ימים – עד שנה מהלידה
סה"כ		31.588	מיליון ₪

המלצות הועדה הציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות - עדכון 2014

שם מסחרי	שם גנרי	התוויה	הערות	עלות נצו למטופל	היקף חולים	עלות כוללת (מיליון ₪)
בריאות הנפש						
69	Zyprexa / Olanzapine Teva / Zappa	Olanzapine	טיפול בסכיזופרניה - הרחבת מסגרת ההכללה בסל - מתן גם כקו טיפול ראשון	1,297.27 ₪	8,200.0	10.638 ₪
70	Quetiapine Teva / Seroquel	Quetiapine				
71	Aripiprazole	Aripiprazole				
72	Fanapt	llopendone				
73	Saphris	Asenapine	טיפול בסכיזופרניה - קו טיפול שני			ללא תוספת עלות
לב וכלי דם						
74	Pradaxa	Dabigatran	מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור עליות - הרחבת מסגרת ההכללה בסל (CHADS score בערך של 3 ומעלה)	4,056.22 ₪	4,330.0	17.563 ₪
75	Eliquis	Apixaban				
76	Xarelto	Rivaroxaban				
77			התקן לתיקון דלף מיטרי בגישה מילערתית לחולים עם Severe MR שהם בעלי סיכון גבוה לניתוח	162,955.00 ₪	80.0	13.036 ₪
חיסונים						
78	Abbsynagis	Palivizumab	הרחבת מסגרת ההכללה בסל עבור פגים ומי שנולדו פגים ושלא מלאה להם חצי שנה, אם נולדו בטרם מלאו 34 שבועות היריון + 6 ימים	22,727.46 ₪	793.5	18.034 ₪
79	Gardasil	Quadrivalent HPV (types 6, 11,16,18)	חיסון כנגד HPV - הרחבת מסגרת ההכללה בסל - גברים בסיכון גבוה	246.14 ₪	760.0	0.187 ₪
מזון רפואי						
80	GA		טיפול תזונתי בילדים ומבוגרים עם יתר חומצה גלוטמית			0.014 ₪
81	Glycosade		טיפול תזונתי במחלות אגירת גליקוגן I GSD ו-II GSD	27,505.12 ₪	60.0	1.650 ₪
82	Similac		מזון כולי לתינוקות הסובלים מאלרגיות ואי סבילות למזון עבור חולי סייטיק פיברוזיס (CF)			ללא תוספת עלות
83	Alimentum		מזון כולי לתינוקות הסובלים מאלרגיות ואי סבילות למזון עבור חולי דיסאוסונומיה משפחתית			ללא תוספת עלות

נספח מס' 3: הגדרת מחלת ריאות כרונית לצורך ההמלצות.

היות וכיום ההגדרה של מחלת ראות כרונית בישראל מעט עמומה, ובהתחשב בהמלצה זו של ה AAP מומלץ בהנחיות לשנה הבאה לאמץ הגדרה יותר ברורה להתוויה לחיסון במקרים חריגים בהתאם לנוסח הבא:

"מחלת ראות כרונית קשה לצורך מתן חיסון בשנת החיים הראשונה הינה מחלה ריאתית או בדרכי הנשימה הפוגעת ביכולת פינוי הפרשות מדרכי הנשימה או שהחולה בה הינו ללא רזרבה נשימתית לעמוד בזיהום ב-RSV על פי המלצת מומחה ראות ילדים עם תיעוד אובייקטיבי לחומרת המחלה ותכלול: מחלה ברונכי-אקטטית (ציסטיק פיברוזיס, הפרעה ראשונית בתנועתיות הציליה, או חסר חיסוני), מחלת ראות אינטרסטיציאלית, מחלה חסימתית קשה (ברונכיוליטיס אובליטרנס), טרכאוסטמיה, סטרידור מולד משמעותי או היפוטוניה קשה".

ביבליוגרפיה:

1. 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.
2. Ralston SL et al. [Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis](#). *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1474-502
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics*.1998;102:1211–1216.
4. 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;102:531-7.
5. Feltes TL et.al. Palivizumab Congenital Heart Disease Study: RSV Hospitalization Rates. *J. Pediatr*. 2003;143(4):532-40.
6. 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.
7. 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;132(2):e341-8.

8. Byington CL, Wilkes J, Sheng X, Korgenski K. Respiratory syncytial virus associated mortality in hospitalized United States infants and children less than 2 years of age. Presented at the Pediatric Academic Societies Annual Meeting; May 4–7, 2013; Washington, DC. Abstract 2915.181
9. 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. 368:1791-9.
10. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA; C-CREW Investigators. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013 Nov;132(5):811-8.
11. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huysman MW, de Groot R, Moll HA. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2010 Jul;95:493-8.
12. H. Cody Meissner and David W. Kimberlin. RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost? *Pediatrics* 2013;132:915-8.
13. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrcina V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD006602.
14. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. [Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey.](#) *Chest*. 2005 Oct;128(4):2765-71.
15. Kugelman A, Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-51
16. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Bar-Ziv J, Givon-Lavi N. Increased risk for respiratory syncytial virus-associated, community-acquired alveolar pneumonia in infants born at 31-36 weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:381-6.
17. Adam D et al. Prospective observational study of PICU hospitalizations due to RSV related bronchiolitis in 2008-2012. Presented at HIPAP conference, Feb 2012.
18. Joseph L et al. Rates of hospitalization for RSV bronchiolitis for all degrees of prematurity in a single medical Center (Shaare-Zedek). Presented at HIPAK conference, Feb 2014.

19. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000 Dec;137(6):865-70