

Original Article

## 손위형제 또는 자매가 있는 소아에서 Palivizumab 투여 여부에 따른 임상적 효과 분석

김진여, 박지은, 정민재, 김재송, 김수현, 손은선<sup>†</sup>  
연세대학교의료원 세브란스병원 약무국

### Analysis of Clinical Effects of Palivizumab for Children with Older Siblings

Jin Yeo Kim, Ji Eun Park, Min Jae Jung, Jae Song Kim, Soo Hyun Kim and Eun Sun Son<sup>†</sup>

*Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yon-sei University Health System,  
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Republic of Korea*

**Background :** Palivizumab is an intravenous monoclonal antibody which is used in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection. It is currently recommended for infants who are at high-risk for RSV infections due to preterm birth or other medical conditions such as congenital heart disease. Palivizumab is a humanized monoclonal antibody directed against an epitope in the antigenic site A of the protein F of RSV particles. Palivizumab is given once a month via intramuscular (IM) injection throughout the duration of the RSV season. Since palivizumab is known to have preventive effects against RSV infection for children with older siblings, the insurance coverage for palivizumab was expanded in October 2016.

**Methods :** The electronic medical records of children under 2 years old who have older siblings who visited or were admitted to the Severance Hospital from October 2015 to May 2016 and from October 2016 to May 2017 were reviewed retrospectively. The data were then divided into two groups depending on the palivizumab administration.

**Results :** A total of 67 patients were enrolled in this study. The effectiveness in the reduction of hospi-

talization was statistically significant ( $p=0.009$ ). Palivizumab decreased respiratory symptoms such as cough, rhinorrhea, and fever in patients with older siblings ( $p<0.05$ ).

**Conclusions :** In this study, palivizumab administration was effective in preventing RSV infection in infants with older siblings. Expanding palivizumab-prophylaxis administration to infants with older siblings may be effective in the prevention of upper respiratory infections.

**[Key words]** Palivizumab, RSV (Respiratory Syncytial Virus), Siblings

호흡기세포융합바이러스(Respiratory Syncytial Virus, 이하 RSV)는 유아의 세기관지염과 폐렴 발병의 주요 원인이며 심각한 이환율과 사망에 이르는 결과를 초래할 수 있는 호흡기 매개 바이러스이다.<sup>1-3)</sup> 신생아의 원내 RSV 감염은 사망률과 관련이 있으며, 중환자실 재원중인 소아의 환기 사용기간과 재원기간을 유의하게 증가시킨다.<sup>4)</sup> RSV 감염은 재태기간이 35주 미만이며 신생아 집중치료실 입원일력이 있는 소아에서 병원에 재입원하는 주요 원인 중 하나라는 보고가 있다.<sup>1)</sup> RSV 감염은 통계적으로 매년 10월에 시작되어 11월과 12월에 최고치에 이르고 다음해 4월 또는 5월까지 지속되는 경향을 보이며, 통상 10월부터 다음해 3월까지를 RSV 계절이라 정의한다.<sup>5)</sup> 특히 손위형제 또는 자매가 존재할 경우 RSV 감염의 위험이 증가하며, RSV에 감염된 소아의 약 45%는 손위형제 또는 자매와 연관이 있다는 연구결과가 있다.<sup>6)</sup>

이러한 RSV 감염을 예방하기 위한 목적으로 palivizumab을 사용할 수 있다. Palivizumab은 monoclonal antibody 제제로 수동면역을 제공하지만, 약 100만 원에 이르는 고가의 약제이며, 보험급여 기준 적용대상이 제한적이었다. 그러나 palivizumab (Synagis®)의 국내 보험급여 기준이 2016년 10월부터 다음의 두 가지 기준에도 확대 적용되었다.<sup>7)</sup> 첫 번째 확대 대상은 재태기간이 36주 미만(35주+6일)이며, 1명 이상의 손위형제 또는 자매가 있는 RSV 계절 출생 소아로서 보험급여 기준 확대 전에 없었던 대상이다. 두 번째 대상은 유행성 심부전 또는 중등도 이상의 폐동맥 고혈압 또는 청색성 심장질환이 있는 1세 미만에서 2세 미만 소아이다. 기존과 동일하게 유지되는 보험급여 기준은 재태기간이 32주 미만인 생후 6개월 이하의 소아 또는 기관지폐이형성증의 치료가 필요했던 2세 미만의 소아이다(Fig. 1).

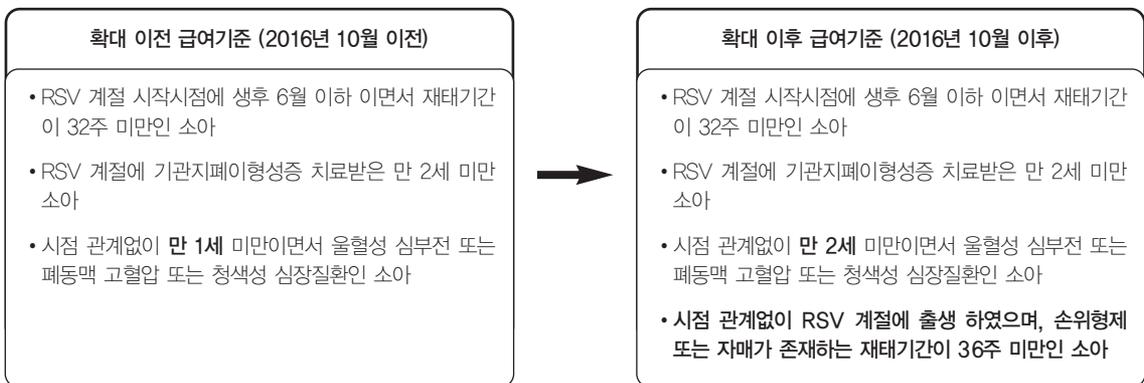


Fig. 1 Palivizumab insurance standards before and after October 2016

따라서 본 연구를 통해 2016년 10월 확대된 palivizumab의 보험급여 기준에 따라 처방율의 변화를 확인하고, 그 중 손위형제 또는 자매가 있는 소아의 경우 palivizumab 투여에 따른 임상적 효과 차이 여부를 분석하고자 한다.

**연구 방법**

**1. 자료 수집 기간**

RSV 계절 6개월과 추적 관찰 기간 2개월을 포함한 8개월 동안으로 2015년 10월 1일부터 2016년 5월 31일까지와 2016년 10월 1일부터 2017년 5월 31일까지 기간 동안 한 상급종합병원에 내원한 소아를 대상으로 연구를 진행하였다.

**2. 대상 환자**

1) 보험급여 기준 확대 적용 전 후의 palivizumab 처방현황 분석

**가. 선정기준**

Palivizumab 처방현황 조사를 위해 내원한 소아 중 출생부터 전자의무기록이 존재하는 2세 미만의 소아를 대상으로 하였다.

**나. 제외기준**

전자의무기록에서 확인이 불가능한 소아는 대상에서 제외하였다.

2) 손위형제 또는 자매가 있는 소아의 임상적 효과 분석

**가. 선정기준**

Palivizumab 처방현황 분석 대상자 중 재태기간 36주 미만으로 RSV 계절에 출생하였으며 2016년 10월에 확대된 보험급여 기준에 해당하는 손위형제 또는 자매가 있는 소아를 선별하여, 보험급여 기준 확대 시기와 palivizumab의 투여 여부에 따라 시험군과 대조군으로

분류하여 분석하였다.

시험군은 2016년 10월~2017년 5월에 내원한 소아 중 palivizumab을 투여한 소아, 대조군은 2015년 10월~2016년 5월에 내원한 소아 중 palivizumab을 투여하지 않은 소아로 선정하였다.

**나. 제외기준**

보험급여 기준이 확대 적용 되기 전 급여 기준에 해당되는 소아로서 다음 중 하나에 해당되는 경우는 제외하였다.

- ① RSV 계절(10월~3월) 시작 시점에 생후 6개월 이하(당해 4월 1일 이후 출생)이면서 재태기간 32주 미만(31주+6일)인 소아
- ② RSV 계절(10월~3월) 시작 시점으로부터 이전 6개월 이내에 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia) 치료가 필요했던 만 2세 미만(24개월+0일)의 소아
- ③ 혈류역학적으로(haemodynamically) 유의한 선천성 심장질환이 있는 소아로서 RSV 계절(10월~3월) 시작 시점에 만 1세 미만(12개월+0일)이면서 다음 중 하나에 해당하는 경우
  - a. 울혈성 심부전을 조절하기 위해 약물 치료를 받고 있는 경우
  - b. 중등도 및 중증의 폐동맥 고혈압이 있는 경우
  - c. 청색성 심장질환이 있는 경우

**3. 평가 항목**

연구 대상자들로부터 연구 수집기간의 입원 또는 외래 내원 시 전자의무기록(electronic medical record, EMR)에서 다음과 같은 자료를 수집하여 후향적으로 검토하였다.

본 연구는 연세대학교의료원 세브란스병원의 IRB 승의를 통과하여 진행하였다(과제번호 : 4-2017-1018).

1) 보험급여 기준 확대 적용 전 후의 palivizumab 처방현황 분석

대상소아의 palivizumab 처방 여부를 확인하였다.

## 2) 손위형제 또는 자매가 있는 소아의 임상적 효과 분석

### 가. 일반적인 특성

재태기간(gestational age), 출생몸무게(birth weight), 생년월일, 성별, 중환자실 입실과거력, 분만형태, 손위형제 또는 자매 존재 여부, RSV 계절 출생여부를 조사하였다.

### 나. 내원당시 소아의 적응증

울혈성 심부전, 기관지폐이형성증, 폐동맥 고혈압 여부를 조사하였다.

다. 호흡기 증상을 주소로 한 내원시 임상적 지표 1차 지표로서 입원횟수와 외래횟수를 조사하였고, 2차 지표로서 재원기간, 내원일자, RSV 감염 확진 여부, 사망여부, 호흡기 증상(기침, 비루, 발열, 객담)으로 인한 내원횟수, 응급실을 통한 입원횟수를 조사하였다.

## 4. 통계분석

수집된 자료의 통계분석은 SPSS(ver. 24, IBM Corp, Armonk, NY, USA)를 이용하여 수행하였다. 연속형 변수(소아의 재태기간, 출생몸무게)는 평균과 표준편차로 나타내었고, 범주형 변수(내원횟수 및 감염 확진 여부, 사망여부)는 절대수치와 백분율로 나타내었다. 본 연구의 환자특성 중 정규성을 만족한 연속형변수는 독립표본 t-test를 시행하였고, 범주형변수는 카이제곱 검정을 시행하였다. 정규성을 만족하지 않는 palivizumab의 투여여부와 내원횟수의 인과성을 비교하기 위해서는 Mann-Whitney 검정을 시행하였다.

## 연구결과

### 1. 보험급여 기준 확대 적용 전 후의 palivizumab 처방 현황 분석

2015년 10월부터 2016년 5월 기간동안에 한 상급 종합병원에 내원한 소아는 330명, 2016년 10월부터 2017년 5월 사이에 내원한 소아는 368명이었다. 이들 중 palivizumab을 투여한 소아는 보험급여 기준 확대 전 146명, 보험급여 기준 확대 후 193명으로 47명 증가하였으며, 처방율은 44.2%에서 52.4%로 약 8.2% 증가하였다.

## 2. 손위형제 또는 자매가 있는 소아의 임상적 효과 분석

### 1) 대상군의 특성

연구기간 동안 조건을 만족하는 연구 대상군 67명의 기초 정보를 수집하였다. 이 중 보험급여 기준 확대 이후(2016년 10월부터 2017년 5월) 손위형제가 있어 palivizumab을 투여한 시험군은 30명, 보험급여 기준 확대 전(2015년 10월부터 2016년 3월) 대조군은 37명이었다(Fig. 2).

재태기간은 시험군에서  $34.19 \pm 1.29$ 주, 대조군에서  $34.27 \pm 1.16$ 주였다( $p=0.791$ ). 성별은 시험군에서 남아 17명(56.7%), 여아 13명(43.3%)이었고, 대조군에서 남아 22명(59.5%), 여아 15명(40.5%)이었다( $p=0.818$ ). 출생체중은 시험군  $2.21 \pm 0.5$  kg, 대조군  $2.27 \pm 0.43$  kg이었다( $p=0.594$ ). 분만 형태는 시험군에서 자연분만 10명(33.3%), 제왕절개 20명(66.75%)이었으며, 대조군에서는 자연분만 12명(32.4%), 제왕절개 25명(67.5%)이었다( $p=0.938$ ). 중환자실에서 치료를 받은 과거력이 있는 소아는 시험군 중 27명(90%), 대조군 중 36명(97.3%)이었다( $p=0.318$ ). 따라서 두 군은 조사한 모든 특성에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 2) 임상적 효과 분석

본 연구에서는 손위형제 또는 자매가 있는 소아에서 호흡기 질환의 감염 예방을 위한 palivizumab 투여 유무에 따른 임상적 효과 차이를 분석하였다. 호흡기 질환으로 인한 입원횟수는 시험군 30명 중 1건으로 대조군 37명 중 14건과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다( $p=0.009$ ). 그러나 외래 횟수

(시험군 30명 중 20건 vs 대조군 37명 중 20건)는 증가하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.752$ ). 호흡기 질환으로 인한 내원한 환자수를 비교하였을 때 시험군은 7명(23.33%), 대조군은 17명(45.95%)으로 시험군에서 감소한 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다( $p=0.127$ ) (Table 2).

대조군 중 보험급여 확대 적용 대상자이지만 2016

년 10월 이후에도 palivizumab을 투여하지 않은 2세 미만 소아가 9명이나 존재했다. RSV 감염이 있었던 소아가 치료받은 이후에는 추가적 RSV 감염은 발생하지 않았다. RSV 감염을 확진받은 소아는 대조군에서만 2명이 발생하였다. 또한 호흡기 증상으로 인하여 응급실을 통해 내원한 소아는 대조군에서만 3명 발생하였다. RSV 감염으로 인한 사망자는 두 군 모두 없었다(Table 2).

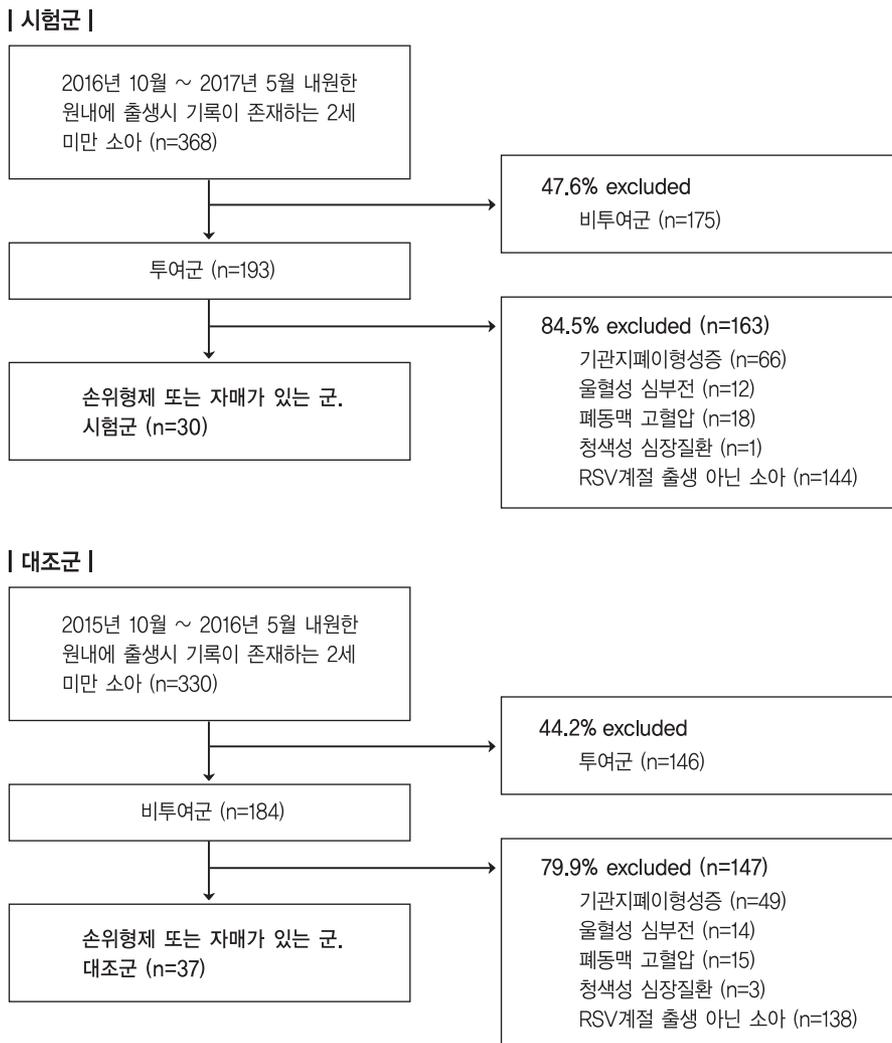


Fig. 2 Study population selection process

Table 1 Baseline characteristics of selected patients

		Total (N=67)	시험군 (N=30)	대조군 (N=37)	p-value
재태기간	mean±SD (weeks)	34.23±1.21	34.19±1.29	34.27±1.16	0.791
	32 미만	2	1	1	
	32 이상 34 미만	20	8	12	
	34 이상 36 미만	45	21	24	
성별	남성, 명 (%)	39 (58.2)	17 (56.7)	22 (59.5)	0.818
	여성, 명 (%)	28 (41.8)	13 (43.3)	15 (40.5)	
출생체중	mean±SD (kg)	2.24±0.46	2.21±0.5	2.27±0.43	0.594
	1.8 미만	13	8	5	
	1.8 이상 2.5 미만	35	15	20	
	2.5 이상	19	7	12	
분만형태	자연분만, 명	22	10	12	0.938
	제왕절개, 명	45	20	25	
중환자실 입실 과거력, 명 (%)		63 (94.0)	27 (90.0)	36 (97.3)	0.318

Table 2 Out-patient clinic visits and hospitalization status of the two groups

		시험군 (N=30)	대조군 (N=37)	p-value
호흡기 질환으로 인해 내원한 소아 수, 명 (%)		7 (23.33)	17 (45.95)	0.127
입원진료 횟수, 회		1	14	0.009
외래진료 횟수, 회		20	20	0.752
입원기간, 일		4	27	
	4일 미만, 명	0	3	
	4일 이상, 명	1	11	
응급실을 통해 내원한 소아 수, 명		0	3	
RSV 감염이 확진된 소아 수, 명		0	2	
RSV로 인해 사망한 소아 수, 명		0	0	

Table 3 Respiratory symptom presentation with or without palivizumab-prophylaxis

다음 증상을 주소로 내원한 횟수	시험군 (N=30)	대조군 (N=37)	p-value
발열	5	17	0.005
기침	11	30	0.026
비루	5	16	0.046
객담	6	13	0.756

내원한 주소가 호흡기 증상(기침( $p=0.026$ ), 비루( $p=0.046$ ), 발열( $p=0.005$ ))인 경우는 시험군에서 유의하게 감소하였다(Table 3).

## 고찰

Palivizumab의 보험급여 기준이 확대 적용된 이후 처방율이 전년도에 비해 8.2% 증가하여 보험급여 적용 확대에 따라 이 약제를 투여한 소아가 증가했음을 알 수 있었다. 이 약제를 투여한 환자수의 증가는 보험급여 적용대상이 두 가지 기준에서 더 확대되었기 때문이다. 첫 번째 적용 대상자는 손위형제 또는 자매가 있어서 새롭게 보험급여를 인정받은 소아이고, 두 번째는 울혈성 심부전 또는 폐동맥 고혈압 또는 청색성 심장질환을 가졌지만 이전 보험급여 기준에 적용이 안되었던 1세 이상 2세 미만 소아이다(Fig. 1). 2016년 10월부터 2017년 3월 사이에 palivizumab을 투여한 소아 193명 중에 첫 번째 기준에 해당하는 소아가 30명(32.3%)이고, 두 번째 기준에 해당하는 소아가 4명(2.1%)으로 조사되어 첫번째 기준 확대에 의해 혜택을 받은 소아가 더 많았다. 두 번째 기준으로 투약이 이루어진 소아가 적은 것은 1세 이전 이미 투약이 실시되었기 때문인 것으로 추정되지만 이번 연구에서는 후향적 연구로서 전자의무기록에 기록된 정보만을 기반으로 하였기 때문에 이에 대해 조사할 수 없는 한계점이 있었다.

본 연구에서 소아 1인 당 호흡기 질환으로 인한 입원 진료 횟수가 시험군에서 유의하게 감소( $p=0.009$ )하였고, 시험군에서 호흡기 증상(기침, 비루, 발열)을 주소로 내원한 횟수가 유의하게 감소하였으므로( $p<0.05$ ), 손위형제 또는 자매가 있는 건강한 소아에서 palivizumab을 투여하는 것이 호흡기 질환으로 인한 내원 횟수를 감소시킨다는 것을 확인할 수 있었다. 시험군에서 RSV에 감염된 경우는 없었으며, 대조군에서만 RSV 감염을 확진받은 경우가 있었음을 고려할 때, palivizumab의 유효성 측면에서 palivizumab 투여시 RSV 감염 예방에 효과적이라는 기존의 연구들과 유사한 결론을 내릴 수 있다.<sup>9,9)</sup> 그러나 본 연구결과와 유사한 결과를 나타냈던 여러 선행연구에서도 palivizumab의 투여가 소아의 RSV 감염 및 호흡기 질환으로 인한 내원횟수 감소에 효과가 있었다고 보고했음에도 불

구하고,<sup>8)-10)</sup> 보험급여 기준 적용 확대 전에는 투여 대상이 아니었으나, 확대 후에는 적용대상에 속했지만 투여하지 않은 소아가 9명(24.3%)이나 조사되었다. 이들 중 1명(11.1%)이 RSV 감염 확진을 받았다는 점에서, 앞으로 병원약사의 적극적 처방중재 활동을 통해 보험급여 기준 적용대상 소아들에게 투여가 될 수 있도록 의료진에게 독려가 필요할 것으로 보인다. 또한 응급실을 통해 입원한 소아가 대조군에서만 3명 발생하였고, 이들 3명 모두 유일하게 공통적인 위험요인이 손위형제 또는 자매의 존재였다는 점을 고려할 때, palivizumab의 보험급여 적용확대 대상환자에 대해 보다 적극적 홍보가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 국내에서 손위형제 또는 자매가 있는 소아에 대한 palivizumab 및 RSV 감염 여부와 관련된 주제로 처음 시도되었다는 점에서 의의가 있다.<sup>11)</sup> 캐나다, 스페인 등 국외에서는 손위형제 및 자매라는 위험요소에 더욱 관심을 가지고 연구를 해왔으며, 기존 연구들에 따르면 손위형제 또는 자매가 있는 경우 뿐만 아니라 다운중후군이거나, 산모가 만성 심장질환 또는 아토피 질환이 있는 경우도 RSV 감염의 위험요소로 밝혀진 바 있다.<sup>12)-14)</sup> 이러한 위험요소들은 RSV에 의한 사망과도 유의한 관계성을 가진다는 결과가 보고되었다.<sup>15,16)</sup> 그러므로 위에 언급한 위험요소들이 존재하는 국내 소아들을 대상으로 예방 목적의 palivizumab 보험급여 확대의 필요성에 대한 추가 연구도 필요하다. 반면에 하기도 감염 기왕력이 있는 소아에게 RSV 감염 예방 목적으로 이 약제를 적용하여도 RSV 감염의 확산방지에 충분한 효과가 있었다는 연구도 존재한다.<sup>17,18)</sup> 따라서 전세계적으로 끊임없이 제기되고 있는 다양한 위험요소를 규명하기 위한 추가 연구의 진행이 필요하며, 소규모 환자를 대상으로 한 후향적 연구라는 본 연구의 한계점을 극복한 대규모 전향적 연구의 진행이 필요하다.

Palivizumab이 기준에 많이 처방되지 않는 이유 중 하나는 높은 비용 때문이다. 이와 관련하여 2017년 미국의 Hernández-Gago Y의 연구에서는 palivizumab을 저위험군 소아에 투여했을 때 비용효과가 낮았다는 결과를 발표했다.<sup>18)</sup> 인종 및 국가에 따라 비용효과가 다를 수 있기 때문에, 국내 의료환경에서 적응증에 따른 palivizumab의 비용효과를 분석한 연구의 진행이

필요할 것으로 사료된다.

## 결론

보험급여 기준의 확대에 따라 실제 palivizumab 처방횟수가 증가하였고, RSV 감염 예방요법으로서 이 약제의 투여가 손위형제 또는 자매가 있는 소아에서 호흡기 질환의 예방에 효과적임을 확인하였다. 이에 본 연구를 바탕으로 소아의 효과적인 호흡기 감염 예방을 위하여 예방 목적으로 palivizumab 투여를 권장하는 것이 필요하다. 앞으로 본 연구의 한계점을 극복한 다기관 대규모 전향적 임상연구가 이루어지기를 기대한다.

## 참고문헌

- 1) Park HW, Lee BS, Kim AR et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in infants born at less than thirty-five weeks of gestational age. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):e99-e104.
- 2) Lee YI, Peng CC, Chiu NC et al. Risk factors for acute respiratory syncytial virus infection of lower respiratory tract in hospitalized infants; *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49(5):737-742.
- 3) Pangesti KNA, Abd El Ghany M, Walsh MG et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus; *Rev Med Virol*. 2018;28(2); doi:10.1002/rmv.1968.
- 4) Thorburn K, Eisenhut M, Riordan A et al. Mortality and morbidity of nosocomial respiratory syncytial virus (RSV) infection in ventilated children-A ten year perspective; *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(7):782-789.
- 5) Rose EB, Wheatley A, Langley G et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(2):71-76.
- 6) Jacoby P, Glass K, Moore HC et al. Characterizing the risk of respiratory syncytial virus in infants with older siblings: a population-based birth cohort study; *Epidemiol Infect*. 2017;145(2):266-271.
- 7) Health insurance review & assurance service: insurance approval standard page [Internet]: Palivizumab inj; 2016 October 1 [updated 2016 October 1; cited 2016 October 1]. Available from <http://www.hira.or.kr/rd/insuadctrtr/InsuAdtCtrrList.do?pgmid=HIRAA030069000000>.
- 8) Mochizuki H, Kusuda S, Okada K et al. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing: 6 Year Follow up Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(1):29-38.
- 9) Kurz H, Herbich K, Janata O et al. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2008;70(3):246-252.
- 10) Castillo LM, Bugarin G, Arias JC et al. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(5):467-474.
- 11) Chang SG, Park MS, Yu JE. Outcomes of Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Children with Bronchopulmonary Dysplasia at a Single Hospital in Korea from 2005 to 2009. *J Korean Med Sci*. 2010;25(2):251-256.
- 12) Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144-154.
- 13) Chan P, Li A, Paes B et al. Adherence to Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus

- Prevention in the Canadian Registry of Palivizumab. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(12):e290–297.
- 14) Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M et al. Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Healthy Preterm Infants: Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(7): e229–238.
  - 15) Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee, *Pediatrics.* 2014;134(2):e620–638.
  - 16) Alan S, Erdeve O, Cakir U et al. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2186–2193.
  - 17) Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R et al. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007–2012. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(2):122–129.
  - 18) Hernández-Gago Y, Lombardero-Pin M, Ortega de la Cruz C. Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants. *Farm Hosp.* 2017;41(2):169–186.