

Aanbeveling passieve immunoprofylaxe tegen RSV-ziekte met Palivizumab

RSV infectie is een belangrijke oorzaak voor luchtweg infecties bij jonge kinderen. Hiervoor kan opname in een ziekenhuis en soms zelfs op een IC met eventueel beademing nodig zijn. Palivizumab ter voorkoming van een ernstige RSV infectie is mogelijk. Kinderen met andere gezondheidsproblemen zouden meer risico hebben op complicaties van een RSV infectie en derhalve ook baat kunnen hebben bij Palivizumab.

In 2005 heeft de NVK een standpunt hierin aangenomen:

De huidige indicaties voor toediening van Palivizumab in NL zijn:

- Ex-prematuren met bronchopulmonale dysplasie.
- Kinderen met een ernstige vorm van bronchopulmonale dysplasie en behandelingsbehoefte in het tweede levensjaar.
- Ex-prematuren die geboren zijn na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken zonder bronchopulmonale dysplasie (BPD).
- Sommige kinderen met ernstige aandoeningen die al in het eerste jaar ernstige pulmonale problemen hebben (o.a. cystic fibrosis, bepaalde aangeboren hartafwijkingen en afweerstoornissen).

In 2014 kwam de American Academy of Pediatrics (AAP) met een nieuwe richtlijn:

- Palivizumab is NIET aanbevolen bij “gezonde” prematuren met $GA \geq 29$ wk
- Het geven van Palivizumab wordt WEL aanbevolen:

In het eerste levensjaar

- prematuren < 29 wk, met een leeftijd < 1 jaar bij de start van RSV seizoen
- prematuren < 32 wk met BPD (28 dagen > 21% FiO₂)
- kinderen met een hemodynamisch significante CHD

In het tweede levensjaar:

- prematuren < 32 wk met BPD die de 6 mnd voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn met O₂, diuretica, corticosteroiden en/of bronchodilatoren.

Doel van deze nieuwe aanbeveling is om te onderzoeken of wij ons in Nederland ook moeten conformeren aan deze nieuwe Amerikaanse richtlijn of dat dat wij voor een andere strategie moeten kiezen. Wij zullen ons in deze aanbevelingen dan ook voornamelijk focussen op de groep prematuren geboren bij een amenorroeduur tussen 29 en 32 weken.

Bij prematuren < 29 weken is er vooralsnog geen reden om geen Palivizumab aan te bieden. Prematuren > 32 weken komen volgens de huidige richtlijn niet in aanmerking voor Palivizumab en dit blijkt ook niet kosteneffectief (Blanken 2018).

In de Cochrane van 2013 wordt vermeld dat het toepassen van Palivizumab profylaxe een significante reductie geeft van ziekenhuis opnames ten opzichte van placebo (met een RR van 0.49 (0.37-0.64)). Als echter gekeken wordt naar kosteneffectiviteit dan is er geen eenduidigheid omdat studies onderling niet goed vergelijkbaar zijn en omdat elk land zijn eigen kosten-effectiviteitsdrempels heeft.

De Amerikaanse richtlijn is gebaseerd op onderstaande literatuur:

- Hall et al.(2013) vonden in een prospectieve populatie based studie het hoogste percentage ziekenhuisopnames bij kinderen < 29 wk. Echter, bij een zwangerschapsduur < 30 wk werd ook een hoog opname percentage gezien. Het nadeel van deze studie is dat het hier slechts om kleine aantallen gaat. Ook is er helaas geen subanalyse per afzonderlijke zwangerschapsweek gemaakt (tabel 1).

TABLE 1 Average RSV Hospitalization Rates Among Children Younger Than 24 Months (2000–2005)³⁴

Children <24 mo	N ^a	RSV Hospitalization Rate/1000	95% CI
All infants regardless of gestational age	559 ^b	5.2	4.8–5.7
All term infants (≥37 wk gestation)	479	5.3	4.9–5.8
All preterm infants (<37 wk gestation)	56	4.6	3.4–5.8
≥35 wk gestation	494	5.1	4.7–5.5
32–34 wk gestation	23	6.9	4.3–10.1
29–31 wk gestation	6	6.3	2.0–12.4
<29 wk gestation	12	19.3	8.4–34.0
All very preterm (<30 wk gestation)	15 ^c	18.7	10.0–30.0

^a Among 2149 enrolled hospitalized children from a birth cohort of 132 085 children.

^b The total of 559 children hospitalized with RSV includes 24 whose gestational age could not be verified.

^c Personal communication, Geoffrey A. Weinberg, MD.

Daarnaast is er gekeken naar de leeftijd van opname bij een RSV infectie. Hierbij bleek de hoogste incidentie onder de leeftijd van 1 maand te zijn:

<1 mnd	25.9/1000 (CI 21.3-30.8)
≤ 2 mnd	17.9/1000 (CI 15.7-20.1)
3-5 mnd	8.0/1000 (CI 6.6-9.5)
6-11 mnd	3.9/1000 (CI 3.2-4.7)

Bij 6 maanden zit het omslagpunt. Dit komt overeen met onze huidige richtlijn van RSV profylaxe. Er werd geen verschil gezien tussen geslacht en ras op de leeftijd < 6 maanden. 73% van de opnames waren in december, januari en februari, maar per land kan deze “piek” nog wel verschillen.

- Boyce et al. (2000) laten in een retrospectieve cohort studie zien dat in elke risicogroep RSV-geassocieerde hospitalisatie het hoogst is in de eerste 6 levensmaanden. Deze neemt af bij een langere zwangerschapsduur (tabel 2).

TABLE 2 RSV Hospitalizations per 1000 Children From >248 000 Child-Years of Follow-up³⁸

Age Stratum/Risk Group	0 to <6 mo	6 to <12 mo	12 to <24 mo	IRR (95% CI) for 0 to <6 mo	Adjusted IRR (95% CI) for first 12 mo
Low-risk infants	44.1	15.0	3.7	Comparator	Comparator
Infants with CHD	120.8	63.5	18.2	2.7 (2.2–3.4)	2.8 (2.3–3.3)
Infants with CLD	562.5	214.3	73.4	12.8 (9.3–17.2)	10.7 (8.4–13.6)
≤28 wk gestation	93.8	46.1	30.0	2.1 (1.4–3.1)	2.4 (1.8–3.3)
29 to <33 wk gestation	81.8	50.0	8.4	1.9 (1.4–2.4)	2.2 (1.8–2.7)
33 to <36 wk gestation	79.8	34.5	10.8	1.8 (1.5–2.1)	1.8 (1.6–2.1)
Other condition ^a	122.3	55.2	24.1	2.8 (2.5–3.1)	2.3 (2.1–2.6)

IRR, incidence rate ratio.

^a Asthma, cystic fibrosis, cancer, HIV infection, immunodeficiency, steroid therapy, chronic renal disease, diabetes mellitus, congenital anomalies of the respiratory tract, or respiratory distress syndrome.

Alleen bij de BPD groep (= CLD in tabel 2) is het grootste risico op RSV gerelateerde opname gedurende de eerste 2 levensjaren.

Bij CHD en prematuriteit is er geen verhoogd risico na het eerste levensjaar;

92/1000 kinderen met CHD worden opgenomen gedurende het 1^e levensjaar en 18.2/1000 in het 2^e levensjaar. Dit is lager dan de low-risk opname op < 6 maanden (44.1/1000).

Conclusie: In het 2^e levensjaar wordt Palivizumab bij de kinderen met een hemodynamisch significante CHD niet aanbevolen.

- Stevens et al. (2000) laat in een historisch cohort studie zien dat de incidentie van RSV gerelateerde opnames stijgt met afname van de zwangerschapsduur (tabel 3).

TABLE 3 RSV Hospitalizations Among 1029 Infants Born at or Before 32 Weeks' Gestation³⁸

Gestational Age, wk	No. of Infants	No. of RSV Admissions	% Admitted	P vs 30–32 Weeks' Gestation
≤26	165	23	13.9	<.001
27–28	171	17	9.9	.007
>28–30	240	18	7.5	.12
>30–32	453	20	4.4	Comparator
Total	1029	78	7.6	Not applicable

In deze laatste 2 studies is ook geen subanalyse per zwangerschapsweek gedaan. Daarnaast is de referentiegroep in de laatste studie > 30-32wk waarop de p-waarden zijn berekend.

Gezien bovenstaande concludeert de werkgroep dat er onvoldoende bewijs is om de grens, voor passieve immunoprofylaxe met Palivizumab, bij 29 wk zwangerschapsduur te leggen.

Overige studies die niet vermeld zijn in de publicatie van de nieuwe richtlijn van de AAP in 2014 laten het volgende zien:

- In Frankrijk toonde een studie van Grimaldi (2007) een NNT van 6 (95% CI: 4–11) bij prematuriteit ≤ 30 wk en een NNT van 13 (95% CI: 4–8) bij prematuriteit ≤ 30 wk EN BPD om 1 hospitalisatie voor RS te voorkomen.
- In Canada toonde een studie van Robinson (2016) een NNT van 18 voor prematuren ≥ 30 weken. De Canadezen leggen in hun update van de richtlijn in 2016 de grens voor passieve immunoprofylaxe dan ook op 30 weken (dit houdt in: indicatie voor Palivizumab < 30 wk).
- In Italië werd de richtlijn in 2016 aangepast en de grens op 29 weken zwangerschapsduur gelegd (Bollani 2015). Echter is in Italië voor het seizoen 2017-2018 dit op onduidelijke gronden weer teruggedraaid naar de oude richtlijn (AIFA 2016 en 2017).
- In Spanje liet een door Abbvie gesponsorde studie (Pedraz 2003) zien dat er een reductie is van 13,25% RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij geen immunoprofylaxe met Palivizumab naar 3,95% RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij wel immunoprofylaxe met Palivizumab in de groep prematuren ≤ 32 wk en een leeftijd < 6 mnd. Dit geeft een NNT van 10. Hierbij werd overigens niet gekeken naar de kosteneffectiviteit hiervan.

Studies gedaan na de implementatie van de nieuwe richtlijn van de AAP in 2014 laten het volgende zien:

- In America werd in de observationele studie van Farber (2016) gekeken naar de effectiviteit van Palivizumab na de implementatie van de nieuwe richtlijn van de AAP in 2014. Hierin werd bij de groep prematuren (29-32 6/7 wk) gezien dat er een significante afname is, in het eerste levensjaar, van RSV gerelateerde ziekenhuis opname bij de kinderen die immunoprofylaxe hebben gehad (van 5.0% \rightarrow 3.1% ($p=0.04$); NNT is 53). Daarentegen was er een significante toename van prematuren met een niet-RSV bronchiolitis (1.9 \rightarrow 3.3%; $p=0.05$). Dit werd niet gezien bij de groep prematuren van 33-36 wk.
- Een retrospectieve observationele studie (single-center) in America van Rajah (2017) heeft gekeken naar ziekenhuisopnames en de ziekte-ernst van RSV-gerelateerde opnames vóór en na invoering van de nieuwe AAP-richtlijn in de groep prematuren van 29-34 6/7 weken ($n=91$). Helaas zijn er in de eerste groep (dus vóór invoering van de nieuwe richtlijn) alleen prematuren van 31 0/7 weken en ouder opgenomen en in de tweede groep (dus na invoering van de nieuwe richtlijn) is het jongste kind 29 5/7 weken. Er is ook geen verdere opsplitsing gemaakt naar aantallen kinderen per zwangerschapsduur, waardoor deze studie voor het onderzoeken van onze studiepopulatie (prematuuren van 29 tot 32 weken) niet bijdragend is. Wel laat deze studie zien dat hoe jonger de kinderen zijn bij opname wegens RSV, hoe groter de morbiditeit (meer noodzaak tot extra O2-toediening, meer PICU-opnames, meer beademing en langere opname-duur).
- Anderson (2016) laat in een observationele multicenter cohort studie het effect zien van zwangerschapsduur en chronologische leeftijd op IC-opname en noodzaak voor mechanische ventilatie. Dit is de groep prematuren van 29-35 6/7 weken met bewezen RSV gerelateerde ziekenhuis opname die geen immunoprofylaxe hebben gehad. In deze studie staat het risico (in Odds Ratio) op RSV gerelateerde IC opname vermeld. Er werd ook gezien dat de RSV gerelateerde IC-opname en noodzaak tot mechanische ventilatie het meest voorkwam op jongere leeftijd (jonger dan 3 maanden leeftijd, ongeacht amenorroeduur bij geboorte).

Meerdere Amerikaanse retrospectieve cohort studies tonen aan dat het niet geven van immunoprofylaxe middels Palivizumab de frequentie van algemene ziekenhuis opname verhoogd bij de groep ex-prematuren en met name bij de jongere kinderen (< 3mnd). Nadeel is dat er in de studies wisselend gekeken is naar groepen van zwangerschapsduur; soms wordt gekeken naar de groep 29-32 wk, soms naar de groep 29-35 wk en soms wordt nog een andere groep gebruikt.

- Blake (2017) laat een NNT van 20 zien voor immunoprofylaxe middels Palivizumab voor het voorkomen van een RSV gerelateerde ziekenhuisopname bij de groep prematuren tussen de 29-31 6/7 week, maar dit was niet kosteneffectief in de Amerikaanse setting (hospitalisatie was veel goedkoper dan behandeling met Palivizumab).
- Een studie van Capizzi (2017), met mede-auteurs die consultant zijn van Abbvie, toont geen significante toename van het aantal RSV-gerelateerde hospitalisaties, maar dit wordt toegeschreven aan te kleine studie-aantallen.
- Een door de farmaceutische industrie gesponsorde studie van Kong (2018) concludeert dat sinds de invoering van de Amerikaanse richtlijn er minder kinderen RS immunoprofylaxe hebben gekregen en dat er een toename is van het aantal RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames van kinderen geboren bij een termijn van 29-34 weken en jonger dan 3 maanden leeftijd. Dit is uiteraard volgens verwachting als je de richtlijn bijstelt en minder kinderen immunoprofylaxe gaat geven.
- Een post hoc analyse van de Impact-RSV trial, uitgevoerd door Abbvie (Notario 2014) laat de reductie zien van het relatieve risico voor RSV gerelateerde opname per zwangerschapsduur bij prematuren zonder BPD met een leeftijd < 6 maanden die immunoprofylaxe hebben gehad. In deze studie wordt gezien dat er een significante reductie is van RSV gerelateerde opname van 7,7% naar 1,6% bij de groep prematuren (n=373) zonder BPD van 29-32 6/7 wk zwangerschapsduur die immunoprofylaxe hebben gehad.
- Er is 1 studie (Blanken 2018) over kosten-baten analyse in Nederland maar alleen bij moderate preterm infants, dat wil zeggen de groep prematuren tussen de 32-35 6/7 wk zwangerschapsduur. Dat is dus niet de doelgroep van deze richtlijn. Hieruit blijkt dat het bij deze groep op dit moment niet kosten effectief is.
- Een van de weinige niet-gesponsorde studies betreft een single-center studie van Grindeland (2016); deze liet geen toename zien van het aantal RSV gerelateerde opnames na de invoering van de AAP richtlijn in 2014. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt in zwangerschapsduur. Wel werd er een duidelijke afname gezien van toediening van immunoprofylaxe na de wijziging van de richtlijn van de AAP in 2014.
- Een niet-gesponsorde, retrospectieve single-center studie van Picone (2018) heeft de frequentie van bronchiolitis en karakteristieken van de bronchiolitis-gerelateerde opnames in 2 opeenvolgende seizoenen vergeleken. Na het eerste seizoen vond de Italiaanse wijziging in de richtlijn plaats. In de groep kinderen met een zwangerschapsduur van 30-32 6/7 weken werd geen significant verschil aangetoond in opname en noodzaak tot beademing voor bronchiolitis in het algemeen in het eerste levensjaar bij de kinderen die wel of geen immunoprofylaxe hadden gehad.

Daarnaast zijn er door Abbvie gesponsorde studies (Mitchell 2017, Carbonell-Estrany 2018) over de aanvullende impact op de verzorgenden en het kind. Dit is zeker een belangrijk item maar het is moeilijk om dit in maat en getal uit te drukken.

In Nederland is in Zwolle is recent een retrospectieve cohortstudie gedaan naar opnames wegens een bronchiolitis (Kooiman 2018). Deze studie is inmiddels gepubliceerd. Het primaire doel van deze studie was om te kijken welke rol de manier waarop de ouders worden voorgelicht over de voor en nadelen van Palivizumab een rol speelt in de keuze van ouders om immunoprofylaxe toe te passen.

Recent is er nog een review uitgekomen over het gebruik van Palivizumab in de ontwikkelde landen binnen Europa (Luna 2018). Conclusie is dat Palivizumab geadviseerd wordt bij de prematuren geboren met een zwangerschapsduur van <32 weken.

Concluderend uit bovenstaande literatuur lijkt de grens voor immunoprofylaxe die nu gesteld is bij AD < 32 weken discutabel. Mede gezien het feit dat er in studies aanwijzingen zijn dat als er wel immunoprofylaxe wordt gegeven meer kinderen worden opgenomen voor andere virale infecties (Farber 2016). De werkgroep concludeert dat er op basis van de huidige beschikbare literatuur echter geen eenduidige afkapgrens van wel/geen toediening van Palivizumab gesteld kan worden. Aangezien er inmiddels ook een Europese werkgroep is opgestart lijkt dit dan ook niet het moment om de indicatiestelling voor Palivizumab bij prematuren te versmallen. Wij adviseren om het huidige beleid conform het standpunt van de NVK uit 2005 te handhaven.

Nieuwe aanbeveling passieve immunisatie met Palivizumab in NL:

Deze aanbeveling wordt ondersteund door de sectie kinderpulmonologie, kinderinfectie ziekten en kindercardiologie.

In het eerste levensjaar bij:

- *Ex-prematuren geboren < 32 0/7 wk*, met een kalenderleeftijd < 6 mnd bij de start van RSV seizoen
- *Prematuren met BPD* (28 dagen > 21% Fi O₂) die de 6 maanden voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn
- Kinderen met een hemodynamisch significante Congenitale Hart Afwijking (CHD)

Overwegen bij

1. Kinderen met ernstige aandoeningen die al in **het eerste jaar** ernstige pulmonale problemen hebben (zoals cystic fibrosis, afweer-stoornissen, etc.)

2. In het tweede levensjaar bij:

Ex-prematuren met **BPD** die de 6 mnd voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn.

3. Kinderen met een hemodynamisch significante CHD op specifieke indicatie.

De groep Overwegen is gekozen om niet bij ieder kind in deze groep standaard Palivizumab te geven maar voor elk kind afzonderlijk te kijken of er een indicatie bestaat.

Dosering en toediening: hiervoor verwijzen wij naar het Kinderformularium.

De vergoeding voor Palivizumab is van september t/m april. Daarbinnen kan de arts zelf aangeven welke periode er profylaxe gegeven moet worden.

Binnen de sectie is uitgesproken om vanaf 1 oktober te beginnen en waar nodig kan daarvan afgeweken worden.

Literatuur:

AIFA. Gazzetta ufficiale della repubblica Italiana 2016; 21 sept (n 221): 21-22.

AIFA. Gazzetta ufficiale della repubblica Italiana 2017; 9 nov (n 262): 13-14.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Pediatrics. 2014 Aug;134(2):415-20. Policy Statement. 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 Aug;134(2):e620-38. Technical Report. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection.

Anderson EJ, Krilov LR, DeVincenzo JP, Checchia PA, Halasa N, Simões EA, Domachowske JB, Forbes ML, Pannaraj PS, McBride SJ, McLaurin KK, Kumar VR, Ambrose CS. Am J Perinatol. 2017 Jan;34(1):51-61.

Sentinel 1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis.

Blake SM et al. Adv Neonatal Care. 2017;17(4):292-298.

Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus.

Blanken MO, Frederix GW, Nibbelke EE, Koffijberg H, Sanders EAM, Rovers MM, Bont L; Dutch Neonatal Network.

Eur J Pediatr. 2018 Jan;177(1):133-144. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants.

Bollani et al. Italian Journal of Pediatrics 2015; 41:97

Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV).

Boyce J et al. J Pediatr. 2000 Dec;137(6):865-70

Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid.

Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco O. Ital J Pediatr. Aug 14;43(1):71.

The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence.

Carbonell-Estrany, et al. Acta Paediatr. 2018 Jan.

Interaction between healthcare professionals and parents is a key determinant of parental distress during childhood hospitalisation for respiratory syncytial virus infection (European RSV Outcomes Study [EROS]).

Cochrane 2013

Committee on Infectious Diseases. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):1694-701.

From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections.

Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, Valadez AM, Ruiz T, Alonzo J, Henry A, Cos-Okpalla N, Nguyen K, Brendel W, Small J, Glomb WB. *Pediatrics* 2016 Aug;138(2).

Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants.

Mitchell Goldstein, MD1 Leonard R. Krilov, MD2 Jaime Fergie, MD3 Kimmie K. McLaurin, MS4, Sally W. Wade, MPH5 David Diakun, BS6 Gregory M. Lenhart, MS6 Adam Bloomfield, MD4, Amanda M. Kong, MPH6. *Am J Perinatol.* 2018 Dec;35(14):1433-1442. doi: 10.1055/s-0038-1660466.

Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Preterm Infants Compared with Term Infants Before and After the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance on Immunoprophylaxis: 2012–2016.

Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Mar;42(3):189-92.

Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia.

Grindeland CJ, Mauriello CT, Leedahl DD, Richter LM, Meyer AC
Pediatr Infect Dis J. 2017 Jul;35(7):728-32. Association Between Updated Guideline-Based Palivizumab Administration and Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus Infections.

Hall CB et al. *N Engl J Med.* 2009 February 5; 360(6): 588–598.

The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children.

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. *Pediatrics.* 2013 Aug;132(2):e341-8.

Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age.

Kong et al. *Am J Perinatol.* 2018;35(2):192-200.

The 2014-2015 National Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance for Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis on Preterm Infants Born in the United States.

Kooiman LMP, Kamps AWA, Dassel ACM, Brand PLP, Bekhof J. *Acta Paediatr.* 2018 Dec 11. doi: 10.1111/apa.14689.

Practice variation among Dutch paediatricians in palivizumab prescription rates: the importance of parental counselling approach.

Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, Chawla R, Dotta A, Fernández RR, Resch B, Carbonell-Estrany X. *Paediatric Respiratory Reviews* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.00>.

Expert Consensus on Palivizumab use for Respiratory Syncytial Virus in Developed Countries.

Meissner HC. *N Engl J Med* 2016; 374: 1793-4.

Viral bronchiolitis in children.

Mitchell I et al. *Can Respir J.* 2017;2017:4521302.

Burden of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Canada.

Notario G et al. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2014;5, 44-48.

Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RSV trial by gestational age group. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2014;5, 44-48.

Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):823-7.

Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants.

Picone S, Fabiano A, Roma D, Paolillo P.

Ital J Pediatr. Jan 2018 16;44(1):11. Comparing of two different epidemic seasons of bronchiolitis.

Website RIVM

Gebruikte afkortingen:

GA = gestational age = zwangerschapsduur

CHD = congenital heart disease = aangeboren hartafwijkingen

NNT = number needed to treat

Wk = weken

Juni 2019; RSV werkgroep: T. Pols en R. Swarte in samenwerking met afgevaardigden van de sectie kinderpulmonologie, kindercardiologie en de sectie kinder-infectieziekten