

Palivizumab: un anticorpo monoclonale umanizzato contro il virus respiratorio sinciziale

LUCIANO DE SETA, GIUSEPPE ORSO

Divisione di Pediatria e Centro di Broncopneumologia e Allergologia, Ospedale "SS. Annunziata", Napoli

L'anticorpo monoclonale palivizumab, frutto dell'ingegneria genetica, produce una immunità passiva verso il VRS e previene l'infezione relativa, se somministrato mensilmente. Oggetto dell'intervento protettivo sono i bambini a rischio: neonati di peso molto basso, bambini con displasia broncopulmonare, lattanti con fibrosi cistica. I costi molto elevati richiedono però una rigorosa selezione dei bambini da sottoporre a questa profilassi.

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è la più frequente causa di infezione delle vie respiratorie nelle prime epoche della vita. È responsabile del 10% delle laringiti e di oltre il 50% delle bronchioliti. Negli Stati Uniti ogni anno si verificano 90.000 ricoveri e 4500 decessi per infezione da VRS in età infantile. Le categorie a più alto rischio di infezione grave sono i nati pretermine e i bambini affetti da displasia broncopulmonare (DBP), fibrosi cistica, deficit immunologici e cardiopatie congenite.

L'esistenza di diversi sottogruppi antigenici dei ceppi A e B del VRS e la scarsa risposta immunologica nei loro confronti da parte del neonato hanno impedito lo sviluppo di un vaccino efficace. In sua assenza l'interesse dei ricercatori si è pertanto focalizzato sull'immunoprofilassi passiva, essendo nota la correlazione positiva tra anticorpi materni anti-VRS e resistenza all'infezione.

L'efficacia delle immunoglobuline umane policlonali VRS specifiche (VRS-IGEV, RespiGam MedImmune Inc.) nel prevenire l'infezione da VRS nei bambini a rischio è stata valutata in due estesi trial controllati: NIAID-trial¹ e PREVENT-study². In seguito alla loro somministrazione mensile, alla dose di 750 mg/kg e nel periodo novembre-aprile, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del numero e della durata dei ricoveri ospedalieri per infezione da VRS, ma non della mortalità.

Sulla base di tali risultati, nel 1997, l'Accademia Americana di Pediatria (AAP)³ ha raccomandato la profilassi

PALIVIZUMAB: A MONOCLONAL RSV ANTIBODY

(Medico e Bambino 18, 491-494, 1999)

Key words

Respiratory Syncytial Virus, Palivizumab, Broncopulmonary dysplasia, Preterm babies

Summary

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is the main cause of respiratory infections in the first years of life. Preterm infants and those affected by broncopulmonary dysplasia (BPD) represent the categories at highest risk of severe RSV infections. Palivizumab is a monoclonal RSV antibody recently proposed for the prevention of RSV infections in at risk infants. The Authors discuss the results of controlled trials. The cost/benefit profile of the preventive use of palivizumab is not favorable and more studies are needed for evaluating the preventive efficacy of palivizumab on the RSV related morbidity and mortality.

con VRS-IGEV nelle seguenti categorie di bambini considerati ad alto rischio di contrarre gravi infezioni da VRS:

- lattanti affetti da DBP, con età inferiore ai 24 mesi, all'inizio della stagione autunnale;
- nati pretermine di età gestazionale compresa tra 29 e 32 settimane, con età inferiore ai 6 mesi;
- nati pretermine di età gestazionale inferiore o uguale a 28 settimane, con età inferiore ai 12 mesi.

Diverse considerazioni, di fatto, limitano l'uso delle VRS-IGEV:

- richiedono mensilmente l'ospedalizzazione per la loro somministrazione per via endovenosa;
- sebbene gli effetti collaterali non siano frequenti, il paziente deve essere at-

tentamente monitorato, per il rischio, tra l'altro, di andare incontro a edema polmonare per sovraccarico di liquidi;

- sono controindicate in bambini con cardiopatie congenite, in quanto è stata riportata in tali soggetti un'alta incidenza di cianosi da aumentata viscosità del sangue e, se affetti da cardiopatie con shunt destro-sinistro, un maggior numero di decessi dopo il trattamento chirurgico⁴;
- esiste la possibilità teorica di trasmissione di agenti patogeni;
- possono interferire con la risposta immune nei confronti di alcuni virus vaccinali vivi. Le vaccinazioni anti-morbillo e anti-varicella devono pertanto essere rinviate a 9 mesi dopo l'ultima somministrazione delle VRS-IGEV⁵.

LA PROFILASSI PASSIVA
CON ANTICORPI MONOCLONALI

Per ovviare in tutto o in parte ai limiti della profilassi anti-VRS con immunoglobuline umane iperimmuni, negli ultimi anni è stata avviata la sperimentazione di un anticorpo monoclonale anti-VRS. È stato infatti dimostrato che gli anticorpi monoclonali diretti verso la glicoproteina F del VRS posseggono una notevole attività neutralizzante nei confronti dei diversi ceppi di RSV dei gruppi A e B⁶.

Dopo i risultati non positivi della sperimentazione riguardante l'anticorpo monoclonale "SB 209763", (come riportato da Meissner e coll.⁷), ne è stato messo a punto un altro, denominato *palivizumab* o MEDI-493 (SYNAGIS, MedImmune Inc.). Il punto di partenza per la sua sintesi è stato l'allestimento di un ibridoma murino ottenuto con la fusione di una linea cellulare di mieloma murino con linfociti derivati dal topo BALB/c immunizzato con ceppi umani di RSV A2. Al fine di ridurre al minimo l'immunogenicità della molecola l'anticorpo monoclonale murino così ottenuto (Mab 1129) è stato "umanizzato".

Facendo, infatti, ricorso alla tecnologia del DNA ricombinante, il suo sito di ricognizione dell'antigene è stato inserito su un'immunoglobulina umana IgG1, ottenendo così una molecola (*palivizumab*), costituita da una sequenza aminoacidica per il 95% di origine umana e per il 5% di origine murina, pressoché incapace di evocare una risposta immunitaria (anticorpo antiidiotipo). Tale molecola conserva l'affinità di legame e la specificità dell'anticorpo monoclonale murino da cui ha origine nei confronti di un epitopo della glicoproteina F del RSV, proteina in grado di promuovere la fusione del rivestimento virale con la membrana cellulare dell'ospite durante la fase precoce dell'infezione.

Come risultato della sua potenza (50-100 volte maggiore delle VRS-IGEV) e della sua concentrazione elevata (100 mg/ml), il *palivizumab* può essere somministrato in piccoli volumi di liquidi e quindi anche per via intramuscolare. In lattanti pretermine, con o senza malattia cronica polmonare, la sua somministrazione intramuscolare, al dosaggio di 15 mg/kg, è in grado di determinare livelli sierici superiori al valore considerato efficace nell'uomo (40 mcg/ml)⁸.

La prima dose deve essere somministrata a novembre, prima che inizi il periodo di massima incidenza dell'infezio-

ne da VRS; le quattro dosi successive, avendo la molecola un'emivita di 20 giorni, vanno somministrate mensilmente fino al mese di marzo.

L'efficacia del *palivizumab* nel prevenire malattie gravi da VRS in lattanti ad alto rischio è stata valutata nel vasto trial clinico "IMPACT-RSV study"⁹. In questo studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, sono stati arruolati 1502 bambini (provenienti da 139 centri di USA, Canada e UK) appartenenti a due gruppi ad alto rischio: a) bambini nati pretermine (< 35 settimane di età gestazionale) di età < 6 mesi; b) bambini di età < 24 mesi con diagnosi clinica di DBP richiedenti trattamento medico (ossigenoterapia, steroidi, broncodilatatori, o diuretici) nei precedenti 6 mesi. Sono stati esclusi dallo studio i bambini con cardiopatia congenita non corretta. I 1002 bambini randomizzati per la terapia hanno ricevuto un'iniezione intramuscolare di *palivizumab* al dosaggio di 15 mg/kg ogni 30 giorni per 5 dosi (il 99% ha completato lo studio). Per quanto riguarda l'obiettivo primario del trial, è stata osservata una riduzione del 55% dell'incidenza dell'ospedalizzazione da VRS (10,6% del gruppo placebo contro 4,8% dei trattati con *palivizumab*, $p < 0,001$). Nei bambini pretermine, non affetti da DBP, la riduzione è stata del 78% (8,1% vs 1,8%, $p < 0,001$), in quelli con DBP del 39% (12,8% vs 7,5%, p

0,038) (Tabella I). Inoltre, i bambini trattati hanno presentato una significativa riduzione del numero di giorni totali di degenza e del numero di giorni in cui si è resa necessaria l'ossigenoterapia, oltre che una più bassa incidenza di ricoveri in terapia intensiva. Non è stato, di contro, evidenziato un minor ricorso alla ventilazione meccanica e la mortalità è risultata bassa in entrambi i gruppi, senza differenze significative.

Il *palivizumab* è risultato ben tollerato. La febbre, che si verifica in circa il 6% dei soggetti riceventi VRS-IGEV, è stata osservata nel 2,8% dei trattati rispetto al 3% dei controlli. Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda rashes e anomalie della funzione renale ed epatica. Soltanto in 3 bambini (0,3%) si è dovuto interrompere la terapia: in due casi per vomito e diarrea, in uno per indurimento nella sede dell'iniezione. I risultati favorevoli circa la sicurezza d'uso del *palivizumab* concordano in pieno con quelli riportati da altri due importanti trials multicentrici^{8,10}.

Sulla base dei risultati dell'IMPACT RSV-study l'FDA, nel giugno '98, ne ha approvato l'uso per la profilassi dell'infezione da VRS nelle categorie a rischio. Il *palivizumab* è, pertanto, il primo anticorpo monoclonale introdotto nella pratica clinica per la prevenzione di una malattia infettiva.

IMPACT-STUDY: INCIDENZA DI OSPEDALIZZAZIONE DA VRS NEI SOTTOGRUPPI				
Sottogruppo	Placebo (N° = 500)	Palivizumab (N° = 1002)	Riduzione	p
TUTTI (N° = 1502)	10.6%	4.8%	55%	<0.001
BAMBINI con DBP (N° = 762)	12.8%	7.9%	39%	0.038
PRETERMINE <32 settimane (N° = 1111)	11%	5.8%	47%	0.003
PRETERMINE senza DBP (N° = 740)	8.1%	1.8%	78%	<0.001
PRETERMINE 32-35 settimane (N° = 373)	9.8%	2%	80%	<0.001
PRETERMINE senza DBP 32-35 settimane (N° = 335)	10%	1.8%	82%	<0.001

Tabella I

Nella *Tabella II* sono riportate le raccomandazioni dell'AAP sulle categorie di bambini a rischio da sottoporre a immunoprofilassi con palivizumab¹¹.

L'immunoprofilassi con palivizumab potrebbe, inoltre, essere presa in considerazione anche nei bambini di età inferiore a 2 anni affetti da fibrosi cistica, in quanto la bronchiolite può contribuire al deterioramento della funzionalità polmonare già compromessa dalle infezioni batteriche recidivanti¹².

VANTAGGI DEL PALIVIZUMAB RISPETTO ALLE VRS-IGEV

Il palivizumab presenta un'attività neutralizzante da 50 a 100 volte superiore rispetto a quella delle VRS-IGEV. Come già detto, il basso dosaggio richiesto, contenuto in volumi ridotti (0,15 ml/kg/mese), ne permette la somministrazione intramuscolare, evitando di dover ricorrere all'ospedalizzazione del bambino. Esiste il vantaggio di non interferire con il calendario delle vaccinazioni. Non essendo di derivazione umana, viene evitata la possibilità di trasmissione di agenti patogeni. Dovrebbe teoricamente essere sicuro anche nei bambini con cardiopatia congenita in quanto non induce alcun aumento della viscosità del sangue. Tuttavia, non essendo ancora noti i risultati di un vasto trial randomizzato teso a valutare la sua sicurezza in neonati con cardiopatie sintomatiche, è opportuno che in questi pazienti non venga impiegato, limitandone l'uso, per ora, solo ai bambini pretermine o affetti da DBP con cardiopatie congenite asintomatiche.

VALUTAZIONE DEL RAPPORTO COSTO/BENEFICI

Alcune valutazioni sul rapporto costo/benefici dell'immunoprofilassi con palivizumab sono state effettuate in letteratura basandosi sulla determinazione di due parametri utilizzati per valutare i benefici di un trattamento negli studi controllati: l'AAR e il NNT¹³. (*)

Nell'Impact-study l'incidenza dell'ospedalizzazione è risultata del 10,6% nel gruppo controllo e del 4,8% nel gruppo trattato, con conseguente rischio assoluto di riduzione (AAR) di 5,8% e NNT di 17,2. Questo significa, in pratica, che all'incirca 17 bambini devono essere trattati con il palivizumab per prevenire 1 ospedalizzazione da VRS. È da tener

GRUPPI DI BAMBINI A RISCHIO DA SOTTOPORRE A PROFILASSI CON PALIVIZUMAB SECONDO L'ACCADEMIA AMERICANA DI PEDIATRIA (1998)

1. Bambini di età < 24 mesi con malattia cronica polmonare, che abbiano richiesto trattamento medico nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica;
2. Bambini nati tra 28 e 32 settimane di età gestazionale senza malattia cronica polmonare che abbiano meno di 6 mesi all'inizio della stagione epidemica;
3. Bambini nati a 28 settimane o meno di età gestazionale che abbiano meno di 12 mesi all'inizio della stagione epidemica;
4. Bambini nati tra 32 e 35 settimane di età gestazionale senza malattia cronica polmonare, con meno di 6 mesi di vita, che abbiano fattori addizionali di rischio (età scolare dei fratelli, esposizione passiva al fumo in casa, gemellarità, affollamento in casa).
La profilassi non è indicata al momento per bambini con malattia cardiaca congenita, eccetto per quelli con anomalie emodinamicamente non significative (es. dotto arterioso pervio, piccolo difetto settale) che rientrano in una delle precedenti categorie, per prematurità o malattia cronica polmonare. I bambini affetti da gravi deficit immunitari (es. immunodeficienza severa combinata, HIV) possono trarne vantaggio.

Tabella II

presente, tuttavia, che il NNT non tiene conto dell'effetto placebo, per cui esso può essere sovrastimato qualora l'effetto dell'intervento e quello del placebo vadano nella stessa direzione¹⁴. Se si considera, ad esempio, l'incidenza dell'ospedalizzazione nei gruppi controllo dei tre più importanti trial in cui è stata valutata l'immunoprofilassi anti-VRS, si può osservare come essa si riduca dal 20,2% del NIAID-trial¹, in cui il gruppo controllo non assumeva placebo, al 13,5% del PREVENT-trial² e al 10,6% dell'IMPACT-RSV-study⁹ in cui i gruppi controllo assumevano il placebo. Questa riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione può, in parte, essere messa in relazione con il carattere più mite dell'epidemia, ma verosimilmente deriva anche dal miglioramento delle misure preventive (riduzione dell'esposizione al fumo, del sovraffollamento ecc.) adottate dai familiari nei confronti dei lattanti del gruppo controllo che assumevano il placebo¹⁵. Conseguentemente l'incidenza dell'ospedalizzazione da VRS nel gruppo controllo-placebo può risultare più bassa di quella della popolazione generale, l'NNT viene sovrastimato e l'effetto benefico della profilassi sottostimato. Eppes¹⁶ osserva, a proposito, che il rapporto costo-benefici diventa sensibilmente più favorevole qualora si assuma come reale incidenza dell'ospedalizzazione da VRS quella riportata dal NIAID-trial (20,2%), in cui il gruppo controllo non assumeva placebo. In questo caso, infatti, si ottiene un NNT di 6, cioè solo 6 bambini devono essere sottoposti a profilassi per prevenire 1 ospedalizzazione.

Secondo Moler e coll.¹⁷, dal momento che i dati dell'IMPACT-study dimostrano

l'efficacia del palivizumab nel ridurre solo l'incidenza di ospedalizzazione e i giorni di degenza ma non nel ridurre il ricorso alla ventilazione meccanica e la mortalità, la decisione di utilizzare questo prodotto deve essere esclusivamente legata al rapporto costo/benefici. Considerando, ad esempio, il costo medio di una dose di circa \$ 900 (L. 1.600.000), per le 5 dosi necessarie alla profilassi di un bambino si devono spendere \$ 4500 (L. 8.100.000), e per 100 bambini \$ 450.000 (L. 810.000.000). Dividendo tale cifra per l'ARR (450.000 : 5,8), si ottiene la spesa necessaria per prevenire 1 ospedalizzazione (\$ 77.000, L. 140.000.000 circa). Moler e coll. concludono che, presso il loro centro, il costo della profilassi è di circa 10 volte maggiore del costo dell'eccesso di ospedalizzazione dei bambini non trattati e soltanto la riduzione del costo del palivizumab al di sotto di \$ 100 (L. 180.000) per dose potrebbe riportare il bilancio in pareggio.

È probabile, pertanto, che la categoria dei bambini che debba essere sottoposta a profilassi con palivizumab debba essere più ristretta di quella indicata dall'AAP. Lee¹⁸ ritiene che il rapporto costo/beneficio risulti favorevole soltanto nei seguenti casi:

□ se il centro di riferimento ha riscontrato una più elevata incidenza di ospedalizzazione da VRS in una determinata categoria di bambini rispetto a quella riscontrata nel gruppo placebo dello studio pilota;

□ se la gravità della malattia da VRS nei pazienti ospedalizzati risulti significativamente maggiore di quella documentata in tale studio.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Considerato l'attuale elevatissimo costo di un ciclo completo di palivizumab negli Stati Uniti - circa \$ 5000, pari a circa L. 9 milioni calcolando il cambio a L. 1800 per dollaro - e le risorse del nostro SSN, è evidente che quando il farmaco sarà introdotto nel nostro Paese, si potrebbe adottare questo tipo di profilassi soltanto in categorie selezionate di bambini ad alto rischio. Nonostante non sia stato al momento dimostrato che l'impiego del palivizumab riduca la mortalità e il ricorso alla ventilazione assistita, riteniamo, comunque, che i criteri di inclusione in queste categorie non debbano essere dettati da valutazioni esclusivamente economiche⁹. L'impiego di questa profilassi potrà, infatti, ridurre sia il grave disagio psico-fisico di molte famiglie sottoposte alle conseguenze negative di un ricovero (stress, perdita di giornate lavorative), sia - anche se non si hanno dati a riguardo - alcune conseguenze a lungo termine delle infezioni gravi da VRS (es. asma ricorrente). Purtroppo le raccomandazioni dell'AAP a riguardo sembrano troppo ampie, anche in relazione ai risultati dell'unico studio su cui esse si sono basate⁹.

Sulla base di queste considerazioni riteniamo che l'immunoprofilassi con palivizumab potrebbe essere ragionevolmente limitata alle seguenti categorie di bambini:

1. Nati pretermine con peso alla nascita tra 1500 e 1000 g, che abbiano sofferto, in epoca neonatale, di una patologia respiratoria rilevante, di età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione autunnale;
2. Tutti i nati pretermine con peso alla nascita < 1000 g (ELBW), di età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione autunnale;
3. Bambini affetti da DBP nei primi 2 anni di vita, che richiedano trattamento medico (ossigenoterapia, broncodilatatori o cortisonici inalatori).

Secondo i dati ISTAT relativi al 1995, in Italia, su di un totale di 527.827 nascite, i pretermine con peso alla nascita tra 1500 e 1000 g hanno rappresentato lo 0,6% dei nati (3167), e gli ELBW hanno rappresentato lo 0,3% dei nati (1583). I bambini affetti da DBP rappresentano, all'incirca, il 10% dei VLBW (475/anno). Secondo una stima teorica approssimativa il numero totale di bambini da trattare sarebbe di 2850. Questa cifra è stata ottenuta sommando alla metà dei bambini appartenenti al gruppo 1 (1583) la metà di quelli del gruppo 2 (792), più il

numero, che esprime la stima teorica annuale, dei soggetti affetti da DBP, che in parte contribuiscono anche a formare i gruppi 1 e 2 (475). È necessario tener presente che il palivizumab, una volta introdotto nella farmacoepia italiana, potrebbe essere acquistato dal Servizio Sanitario Nazionale a un costo dimezzato. Pertanto il costo medio della profilassi sarebbe di L. 4.500.000 per singolo bambino e di L. 450.000.000 per 100 bambini. Assumendo nel nostro Paese, rispetto ai dati dell'IMPACT-RSV-Study, un'incidenza di ospedalizzazione per infezione da VRS identica nei soggetti trattati e doppia nei non trattati, si ottiene un AAR di circa 17%. La spesa necessaria per prevenire l'ospedalizzazione (L. 450.000.000:17 = L. 26.500.000) risulta di gran lunga superiore al costo medio di un ricovero di 10 giorni (L. 500.000 x 10 = 5.000.000). È evidente, quindi, che, anche tenendo conto del costo economico aggiuntivo (giornate lavorative perse dai genitori) e del costo delle giornate di degenza in Unità di Terapia Intensiva, l'immunoprofilassi con palivizumab non sembra, al momento, un trattamento economicamente vantaggioso. Per poter effettuare una valutazione scientificamente corretta del rapporto costo/benefici è necessario, comunque, che vengano effettuati studi controllati volti a definire nel nostro Paese la reale incidenza dell'ospedalizzazione e l'esatto rapporto tra morbosità e mortalità per infezione da VRS nelle categorie a rischio prese in considerazione.

(*L'AAR (Absolute Risk Reduction) esprime la differenza dell'incidenza di un evento (es. ospedalizzazione) tra il gruppo controllo e il gruppo trattato. Il NNT (Number Need to Treat) indica il numero di soggetti che devono essere sottoposti a una determinata terapia (es. palivizumab) per prevenire un evento non desiderato (es. ospedalizzazione). Viene determinato calcolando il reciproco dell'AAR.

Bibliografia

1. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, et al: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *NEJM* 329, 1524-30, 1993.
2. The Prevent Study Group: Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globuline prophylaxis. *Pediatrics* 99, 93-99, 1997.
3. American Academy of Pediatrics: Committee on Infectious Disease and Committee on Fetus and Newborn: Respiratory virus syncytial immune globulin intravenous: indications for use. *Pediatrics* 99, 645-9, 1997.

4. Simoes EAF, Sondheimer HM, Top FH, et al: Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 133, 492-9, 1998.
5. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al: Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 15, 1059-68, 1996.
6. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al: Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 176, 1215-24, 1997.
7. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al: Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Ped Inf Dis J* 18, 223-31, 1999.
8. Saez-Llorens X, Castano E, Null D: Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Ped Inf Dis J* 17, 787-91, 1998.
9. The IMPACT-RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102, 531-37, 1998.
10. Siva Knsubramanian, Weisman LE, Rodhes T: Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Ped Inf Dis J* 17, 110-5, 1998.
11. American Academy of Pediatrics: Committee on Infectious Disease and Committee on Fetus and Newborn: Prevention of respiratory syncytial virus infection: indication for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 102, 1211-16, 1998.
12. Abman SH, Ogle W, Buttlar-Simon N, et al: Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatrics* 113, 826-30, 1988.
13. Cook RJ, Sackett DL: The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 310, 452-54, 1995.
14. de Craen AJM, Vickers AJ, Tijssen JGP, et al: Number-needed-to-treat and placebo-controlled trials. *Lancet* 351, 310, 1998.
15. Storch GA: Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 102, 648-51, 1998.
16. Eppes SC: Question about palivizumab (Synagis). *Pediatrics* 103, 534, 1999.
17. Moler FW, Brown RW, Faix RG, et al: Comments on palivizumab (Synagis). *Pediatrics* 103, 495-6, 1999.
18. Lee SL, Robinson JL: Question about palivizumab (Synagis). *Pediatrics* 103, 535, 1999.
19. Zerr DM, Frenkel LM: Advances in antiviral therapy. Current opinion in *Pediatrics* 11, 21-7, 1999.