

婴幼儿呼吸道合胞病毒感染及防治研究进展

阿依努尔·玉山, 付阳, 王建荣*

新疆医科大学第五附属医院儿科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

呼吸道合胞病毒肺炎(respiratory syncytial virus pneumonia)是一种儿童常见的间质性肺炎,多发生于婴幼儿。婴幼儿由于免疫功能低下,易发生暴发感染。重症RSV感染导致更高的住院率和更高的死亡风险。截止到目前为止,尚无针对RSV感染有效的预防措施及治疗方法,且相关大样本流行病学资料不完整。

关键词

呼吸道合胞病毒, 婴幼儿, 治疗, 预防

Research Progress in Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants

Ayinuer Yushan, Yang Fu, Jianrong Wang*

Department of Pediatrics, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Respiratory syncytial virus pneumonia is a common interstitial pneumonia in children, most commonly in infants. Young children immune function is low, prone to outbreak of infection. Severe RSV infections lead to higher hospitalization rates and a higher risk of death. There is no effective prevention and treatment method for RSV infection, and the epidemiological data of related large samples are not complete.

*通讯作者。

Keywords

Respiratory Syncytial Virus, Infants, Treatment, Prevention

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性下呼吸道感染(Acute lower respiratory tract infection, ALRI)包括肺炎与毛细支气管炎, 在发展中国家是儿童住院和死亡的主要原因之一, 仅次于疟疾[1]。呼吸道合胞病毒(RSV)是导致病毒性肺炎和急性细支气管炎最常见的病原体之一[2], 柳叶刀上发布的一篇系统分析预测 2019 年全球共有 3300 万例呼吸道合胞病毒相关的急性下呼吸道感染发作, 在 0~6 个月大的婴儿中, 有 660 万次呼吸道合胞病毒相关的急性下呼吸道感染发作[3]。此外, 一篇关于台湾儿童呼吸道合胞病毒和鼻病毒性细支气管炎的临床特征及细胞因子表达差异的研究共对 184 名患儿进行了评估, 其中 163 例儿童中至少发现一种呼吸道病毒, 而 RSV 是主要的病毒病原体(占 25.5%) [4]。症状轻重不等, 轻症上呼吸道感染或中耳炎, 严重可能危及生命的 ALRI。

根据一项全球分析, RSV 感染的 5 岁以下 300 多万儿童需要住院, 其中至少有 23% 的患儿会发展成儿童哮喘[5] [6] [7], 每年有 66,000~199,000 名该年龄组的儿童因 RSV 感染而死亡, 在发展中国家 RSV 死亡率高达 9%, 占全球 RSV 死亡率的 99% [8]。目前, 尚无有效且安全的药物或疫苗治疗和预防 RSV 感染。RSV 仍然是世界性临床问题。

2. RSV 概述

RSV 属肺炎病毒科正肺病毒属, 其基因组为的非节段单负链 RNA, 主要编码 2 种跨膜蛋白在内的 11 种蛋白: 即粘附蛋白 G 和融合蛋白 F, 是病毒的两个主要保护性抗原[9]。G 蛋白介导 RSV 粘附到宿主细胞, 之后 F 蛋白使宿主和病毒质膜融合, 从而允许病毒进入宿主细胞, F 蛋白还通过融合多核细胞的质膜促进多核细胞聚集, 产生合胞体[10]。RSV 只有 1 个血清型, 有 A、B 主要结构蛋白有区别的两个亚型。RSV 对气道的大部分损伤是由免疫反应介导的, 主要损伤呼吸道上皮细胞(AEC)。

3. 临床表现、流行病学特征

3.1. 临床表现

多数患儿早期感染仅限于上呼吸道, 伴有鼻炎、咳嗽和声音嘶哑, 可能会发展为呼吸急促、喘息[11]。其中大部分 RSV 感染的患儿恢复得很顺利。但约 30% 左右的 RSV 感染患儿出现气促、剧烈咳嗽、呼吸费力和呼吸窘迫等下呼吸道症状[11]。严重的 RSV 感染患儿可出现心肌受累、心律失常、癫痫、低钠血症、呼吸道合胞病毒相关肝炎等肺外表现[12]。

2 岁以下婴幼儿的病毒性 ALRI 增加随后发生哮喘的风险[13]。苏格兰一项对超过 74 万名新生儿追踪至 18 岁的研究显示, 在生命的前 2 年因呼吸道合胞病毒感染住院的儿童随后因哮喘住院的风险是对照组的 3 倍, 并且使用的抗哮喘药物明显多于对照组[14]。因呼吸道合胞病毒感染导致的细支气管炎在 PICU 住院的儿童在早期发展为儿童哮喘或喘息的风险高于在普通儿科病房住院的儿童[15]。目前这种关联是由于 RSV 引起的持续性肺损伤, 还是潜在的肺部疾病使儿童容易感染 RSV 和出现其他呼吸道疾病尚不清楚。

3.2. 流行病学

RSV 感染最常见于 2 岁以下的婴幼儿, 存在于所有地理区域和气候中, 每年都会导致可预测的暴发。RSV 疫情通常在每年的 11~12 月开始, 在 1~2 月达到高峰, 并在 3 月或 4 月结束[16]。病毒进入人体的途径主要是通过气溶胶或手接触眼睛和鼻子, 潜伏期平均为 4 至 6 天[17]。其患病率为 5.2/1000。据一项研究分析, 估计 5200 万 0~60 个月儿童的全因死亡中有 101,400 例(2%)归因于 RSV 感染, 这一比例在 28 天~6 个月儿童中最高(3.6%) [3]。发达国家 RSV 死亡率明显低于发展中国家。在发达国家, 因更好的医疗卫生条件, 高风险患儿发生严重 RSV 感染时在 ICU 病房住院时间更长, 死亡率相对较低[18]。

4. 严重呼吸道合胞病毒(RSV)感染的危险因素及保护因素

4.1. 危险因素

1) 早产(胎龄 < 35 周, 一项研究表明与足月儿相比, 早产儿的呼吸道合胞病毒感染率更高[19]); 2) 早产慢性肺病; 3) 左向右分流型先天性心脏病; 4) 免疫缺陷; 5) 低出生体重(<2500 g); 6) 社会经济地位低下; 7) 室内烟雾污染; 8) 神经肌肉疾病(神经损伤、肌肉无力); 9) 男性; 10) 多胎; 11) 与兄长兄弟姐妹同住; 12) 非母乳喂养[20] [21] [22] [23]。

4.2. 保护因素

母乳是对抗 RSV 感染的重要保护因子。母乳中含有 RSV 特异性免疫球蛋白, 有助于预防 RSV 感染[24]。经纯母乳喂养可减少婴幼儿与 RSV 相关的住院次数、呼吸衰竭以及需要进行氧气治疗的风险。研究表明, 这与母乳中的免疫球蛋白、分泌性 IgA、高水平的干扰素(IFN)- γ 、趋化因子、T 细胞等可调节适应性免疫系统有关[24] [25]。

5. 实验室检查与诊断

全血细胞计数等实验室检查对 RSV 感染的诊断没有特异性。胸部 x 线可表现为双肺纹理增多, 多数有小点片状阴影, 约为 1/3 患儿可能出现不同程度的肺气肿, 少数患儿可有肺不张。

在大多数婴幼儿中, 病毒性细支气管炎是一种轻度和自限性疾病, 一般情况下不需要对 RSV 和其他病毒进行检验。对于需要住院的患儿应对病毒进行快速诊断, 以确诊, 停止使用经验性抗生素, 进行隔离, 以最大限度地减少院感[26]。

目前对 RSV 的诊断方法主要有病毒分离、抗体检测、抗原检测、核酸检测等。① 病毒培养分离是鉴定 RSV 感染的金标准, 然而在诊断过程中该方法要求人员、场地、技术高, 鉴定时间长等缺点, 限制了其在临床诊断中的应用[27]。② 血清学检测抗体检查不能作为早期快速病原诊断方法, 是因为感染后至少在 2 周后, 更多在 3~4 周后特异性 IgM 抗体出现后抗体滴度 4 倍的增加[27]。抗体检测对流行病学研究和回顾性诊断更为有用。③ 抗原检测此方法可快速(30 分钟)获得检测结果, 但是尚不能区分呼吸道合胞病毒 A, B 亚型, 灵敏度低于核酸检测。④ 核酸检测核酸反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测, 与传统的定量方法相比更快速、灵敏、准确, 同时也能对检测的阳性标本进行分型[28]。但是, 由于检测成本高昂以及对经验和设备的要求限制了它的使用[29]。

6. RSV 感染的治疗

6.1. 一般治疗

RSV 感染的主要治疗方法是支持性治疗, 包括持续监测血氧、保持气道通畅, 补液, 病情较重者(或

血氧饱和度低于 90%时[30]需要氧疗以纠正低氧血症等。一般幼儿可给予鼻导管吸氧，重症可用面罩给氧。对呼吸道分泌物阻塞、发绀、呼吸困难等病情严重且面罩给氧时吸入氧浓度大于或等于 0.5，动脉血氧分压低于 60 mmHg 或血氧饱和度小于 90%，可考虑给予经鼻高流量吸氧治疗(HFNC)。必须准确监测液体和电解质平衡，尤其是静脉注射液体时，以避免出现低钠血症和/或 ADH 分泌不当。除此之外，注意对于具有传染性的 RSV 感染患儿进行隔离，努力防止继发细菌感染和其他病毒感染。

6.2. 抗病毒治疗

6.2.1. 利巴韦林

利巴韦林是一种三唑核苷，对 DNA 和 RNA 病毒具有广泛的抗病毒活性，可抑制流感病毒 A 和 B、麻疹病毒和 RSV 的病毒蛋白的合成。美国 FDA 批准雾化吸入利巴韦林用于 RSV 感染抗病毒治疗[31]。利巴韦林可缩短机械通气时间，减少住院天数，此外，利巴韦林的使用可能会降低 RSV 疾病后反复喘息的长期发病率[32]。但对 RSV 的有效性尚不确定且需气雾剂的形式使用，带来技术问题[33]，因此 AAP 不推荐利巴韦林常规使用于 RSV 感染患儿，可考虑选择性应用于严重 RSV 细支气管炎或患免疫缺陷、血流动力学显著异常的心肺疾病等发展为严重感染的人群[31]。

6.2.2. 重组人干扰素 α -1b

重组人干扰素 α -1b 是我国自主研发的新型基因工程类药物，该药具有抗肿瘤、抗病毒、免疫调节之效，多用于各类病毒的感染[34]。目前国内专家共识建议，在氧气吸入、平喘、抗感染等常规治疗的基础上，可试用雾化吸入重组人 α 干扰素进行抗病毒治疗[35]。

6.3. 糖皮质激素

糖皮质激素可减轻呼吸道炎症、水肿和阻塞，多年一直被用于 RSV 细支气管炎治疗，但关于全身性和吸入性类固醇治疗毛细支气管炎的大量综述表明，糖皮质激素在降低发病率和缩短住院时间或改善短期和长期预后方面无效[30]。

6.4. 雾化高渗盐水溶液

研究证明，雾化高渗 3% 盐水溶液在毛细支气管炎中的应用改善临床症状及缩短住院时间[36]。雾化高渗盐水溶液的作用机制与减少气道水肿、改善粘液纤毛清除率和降低呼吸道分泌物粘度有关[37]。因高渗盐水对该病有效、安全、低成本等优点，应用前景广阔，是治疗细支气管炎新的治疗手段。

6.5. 支气管扩张剂(β 2-激动剂和抗胆碱能药)

这些药物有心动过速和震颤等副作用且成本较高，因此临床上不建议使用。

7. 预防

RSV 病毒是在上世纪 50 年代分离出来的，目前多种呼吸道合胞病毒候选疫苗正在研发当中，其中部分疫苗正在进行临床试验，但到目前为止还没有获得许可[38]。可对某些高危患儿使用 RSV 特异性单克隆抗体——帕利珠单抗。帕利珠单抗是人源化 IgG1 单克隆抗体，可与呼吸道合胞病毒 F 蛋白结合，抑制病毒对呼吸道上皮细胞的粘附来减少 RSV 复制[39]。在发达国家，帕利珠单抗是目前唯一被许可用于预防高危婴儿(即早产儿)需要住院治疗的严重 RSV 感染的干预措施(≤ 35 周胎龄)和患有支气管肺发育不良(BPD)/慢性肺病(CLD)或先天性心脏病(CHD)的患儿[40]。在对帕利珠单抗和安慰剂的随机对照研究中，发现使用帕利珠单抗进行预防可减少因 RSV 感染所致的住院率[41]。但其目前还未在国内上市。

参考文献

- [1] Morikawa, M., Derynck, R. and Miyazono, K. (2016) TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>
- [2] Ghazaly, M., Abu, F.N., Raafat, D.M., Mohammed, N.A. and Nadel, S. (2021) Acute Viral Bronchiolitis as a Cause of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 1229-1234. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03852-9>
- [3] Li, Y., Wang, X., Blau, D.M., et al. (2022) 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. *Lancet*, **399**, 2047-2064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0)
- [4] Lee, C.Y., Sung, C.H., Wu, M.C., et al. (2023) Clinical Characteristics and Differential Cytokine Expression in Hospitalized Taiwanese Children with Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus Bronchiolitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **56**, 282-291. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.013>
- [5] Sigurs, N., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F., Kjellman, B. and Björkstén, B. (1995) Asthma and Immunoglobulin E Antibodies after Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Prospective Cohort Study with Matched Controls. *Pediatrics*, **95**, 500-505. <https://doi.org/10.1542/peds.95.4.500>
- [6] Folkerts, G., Walzl, G. and Openshaw, P.J. (2000) Do Common Childhood Infections ‘Teach’ the Immune System Not to Be Allergic? *Trends in Immunology*, **21**, 118-120. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(00\)01582-6](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(00)01582-6)
- [7] Sigurs, N., Bjarnason, R., Sigurbergsson, F. and Kjellman, B. (2000) Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **161**, 1501-1507. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9906076>
- [8] Walker, C.L.F., Rudan, I., Liu, L., et al. (2013) Global Burden of Childhood Pneumonia and Diarrhoea. *The Lancet*, **381**, 1405-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6)
- [9] 林立, 李昌崇. 呼吸道合胞病毒感染发病机制[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 673-675.
- [10] Piedimonte, G. and Perez, M.K. (2014) Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatrics in Review*, **35**, 519-530. <https://doi.org/10.1542/pir.35.12.519>
- [11] Tregoning, J.S. and Schwarze, J. (2010) Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clinical Microbiology Reviews*, **23**, 74-98. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>
- [12] Eisenhut, M. (2006) Extrapulmonary Manifestations of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection—A Systematic Review. *Critical Care*, **10**, Article No. R107. <https://doi.org/10.1186/cc4984>
- [13] Kenmoe, S., Atenguena, O.E., Takuissu, G.R., et al. (2022) Association between Early Viral Lower Respiratory Tract Infections and Subsequent Asthma Development. *World Journal of Critical Care Medicine*, **11**, 298-310. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i4.298>
- [14] Coutts, J., Fullarton, J., Morris, C., et al. (2020) Association between Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Infancy and Childhood Asthma. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 1104-1110. <https://doi.org/10.1002/ppul.24676>
- [15] Be’er, M., Bushmitz, S., Cahal, M., et al. (2022) Asthma Risk after a Pediatric Intensive Care Unit Admission for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology*, **57**, 1677-1683. <https://doi.org/10.1002/ppul.25953>
- [16] Baraldi, E., Checucci, L.G., Costantino, C., et al. (2022) RSV Disease in Infants and Young Children: Can We See a Brighter Future? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **18**, Article ID: 2079322. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2079322>
- [17] Ball, T.M., Castro-Rodriguez, J.A., Griffith, K.A., et al. (2000) Siblings, Day-Care Attendance, and the Risk of Asthma and Wheezing during Childhood. *The New England Journal of Medicine*, **343**, 538-543. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008243430803>
- [18] Scheltema, N.M., Gentile, A., Lucion, F., et al. (2017) Global Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Young Children (RSV GOLD): A Retrospective Case Series. *The Lancet Global Health*, **5**, e984-e991. <https://doi.org/10.26226/morressier.5ad774e1d462b80296ca6e1d>
- [19] Packnett, E.R., Winer, I.H., Oladapo, A. and Wojdyla, M. (2023) Risk of RSV-Related Hospitalization Is Associated with Gestational Age in Preterm (Born at 29-34 wGA) Infants without Outpatient Palivizumab Administration. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **19**, Article ID: 2252289. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2252289>
- [20] Azzari, C., Baraldi, E., Bonanni, P., et al. (2021) Epidemiology and Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections in Children in Italy. *Italian Journal of Pediatrics*, **47**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01148-8>
- [21] Checchia, P. (2008) Identification and Management of Severe Respiratory Syncytial Virus. *American Journal of*

- Health-System Pharmacy*, **65**, S7-S12. <https://doi.org/10.2146/ajhp080439>
- [22] Weisman, L. (2003) Populations at Risk for Developing Respiratory Syncytial Virus and Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Severity: Infants with Predisposing Conditions. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **22**, S33-S39. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000053883.08663.e5>
- [23] Welliver, R.C. (2003) Review of Epidemiology and Clinical Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *The Journal of Pediatrics*, **143**, S112-S117. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00508-0](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00508-0)
- [24] Dixon, D.L. (2015) The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness. *Children*, **2**, 289-304. <https://doi.org/10.3390/children2030289>
- [25] Demers-Mathieu, V., Lueangsakulthai, J., Qu, Y., *et al.* (2020) Binding and Neutralizing Capacity of Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Specific Recombinant IgG Against RSV in Human Milk, Gastric and Intestinal Fluids from Infants. *Nutrients*, **12**, Article 1904. <https://doi.org/10.3390/nu12071904>
- [26] Drysdale, S.B., Green, C.A. and Sande, C.J. (2016) Best Practice in the Prevention and Management of Paediatric Respiratory Syncytial Virus Infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, **3**, 63-71. <https://doi.org/10.1177/2049936116630243>
- [27] 刘文宽. 广州儿童呼吸道病原体流行与气候相关性及呼吸道合胞病毒诊断技术研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2017.
- [28] 傅生芳, 王云瑾, 朱传凤, 等. 呼吸道合胞病毒 TaqMan(R)实时定量 RT-PCR 检测方法的建立[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(11): 1257-1261, 1267.
- [29] Somerville, L.K., Ratnamohan, V.M., Dwyer, D.E., *et al.* (2015) Molecular Diagnosis of Respiratory Viruses. *Pathology*, **47**, 243-249. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000240>
- [30] Baraldi, E., Lanari, M., Manzoni, P., *et al.* (2014) Inter-Society Consensus Document on Treatment and Prevention of Bronchiolitis in Newborns and Infants. *Italian Journal of Pediatrics*, **40**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-65>
- [31] 董琳, 李海燕. 呼吸道合胞病毒感染治疗的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(4): 444-447.
- [32] Ventre, K. and Randolph, A.G. (2007) Ribavirin for Respiratory Syncytial Virus Infection of the Lower Respiratory Tract in Infants and Young Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **24**, CD000181. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000181.pub3>
- [33] De Clercq, E. (2015) Chemotherapy of Respiratory Syncytial Virus Infections: The Final Breakthrough. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **45**, 234-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.025>
- [34] 徐炯炯, 吴安娜, 倪舒芹. 重组人干扰素治疗儿童呼吸道合胞病毒感染的临床疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2861-2864, 2868.
- [35] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(4): 241-250. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070-20200225-00243>
- [36] Kuzik, B.A., Al-Qadhi, S.A., Kent, S., *et al.* (2007) Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Viral Bronchiolitis in Infants. *The Journal of Pediatrics*, **151**, 266-270, 270-271. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.010>
- [37] Mandelberg, A. and Amirav, I. (2010) Hypertonic Saline or High Volume Normal Saline for Viral Bronchiolitis: Mechanisms and Rationale. *Pediatric Pulmonology*, **45**, 36-40. <https://doi.org/10.1002/ppul.21185>
- [38] Na'Amnih, W., Kassem, E., Tannous, S., *et al.* (2022) Incidence and Risk Factors of Hospitalisations for Respiratory Syncytial Virus among Children Aged Less than 2 Years. *Epidemiology & Infection*, **150**, e45. <https://doi.org/10.1017/S0950268822000152>
- [39] Mazur, N.I., Higgins, D., Nunes, M.C., *et al.* (2018) The Respiratory Syncytial Virus Vaccine Landscape: Lessons from the Graveyard and Promising Candidates. *The Lancet Infectious Diseases*, **18**, e295-e311. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30292-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30292-5)
- [40] Luna, M.S., Manzoni, P., Paes, B., *et al.* (2020) Expert Consensus on Palivizumab Use for Respiratory Syncytial Virus in Developed Countries. *Paediatric Respiratory Reviews*, **33**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.001>
- [41] Garegnani, L., Styrnisdottir, L., Roson, R.P., *et al.* (2021) Palivizumab for Preventing Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, CD013757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2>