

Redaktion

D. Reinhardt, München
 S. Wirth, Wuppertal

RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Risikokindern

Aktualisierte Leitlinie 2008

Anlass der Stellungnahme

Seit 1999 ist das Präparat Palivizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper der IgG₁-Subklasse, der gegen das F-Protein (Fusionsprotein) von RS-Viren (RSV, „respiratory syncytial virus“) gerichtet ist, zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im 1. bzw. zusätzlich im 2. Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) zugelassen. Diese Zulassung gründet sich im Wesentlichen auf eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie bei Frühgeborenen (Impact-Studie), die 1998 publiziert wurde [10]. Infolge einer weiteren Studie bei Kindern mit kongenitaler Herzerkrankung unter 2 Jahren wurde die Zulassung 2003 erweitert, eine dementsprechende Anwendungsempfehlung hat die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) herausgegeben [6, 16]. Zur Prophylaxe ist Palivizumab für 5 Injektionen im Abstand von 1 Monat während der RSV-Saison (normalerweise Oktober/November–März/April) zugelassen [1]. Seit Juni 2008 liegt eine „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ von Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses vor [4].

Begründung für den Bedarf einer RSV-Prophylaxe

RSV ist der häufigste Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren. Bei 216 Säuglingen, die in der Wintersaison 1993/1994 (De-

zember–Mai) mit den Einweisungsdiagnosen Bronchiolitis, obstruktive Bronchitis oder interstitielle Pneumonie in 17 westfälischen Kinderkliniken stationär behandelt wurden, wurde in 61% bzw. 35% bzw. 30% der Fälle RSV mittels Antigentestung nachgewiesen [8]. In einer deutschlandweiten Erhebung (ESPED) von RSV-hospitalisierten intensivpflichtigen Kindern wurden in der Wintersaison 1999/2000 (Januar–April) 113 Patienten bis zu einem Alter von 3 Jahren gemeldet, die im Rahmen einer RSV-Infektion intubiert/beatmet werden mussten. Von diesen 113 intensivpflichtigen Patienten verstarben 5, 3 während, 2 kurz nach der Krankenhausbehandlung [7]. Jeder 5. Patient hatte die Infektion nosokomial erworben, jeder 2. war frühgeboren (< 37 SSW).

In einer Studie mit 1568 prospektiv dokumentierten RSV-Hospitalisierungen bei Kindern in Deutschland im Zeitraum 1999–2005 [20] waren 26% Frühgeborene, 3% hatten eine chronische Lungenerkrankung und 5% waren von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. Von den 1568 RSV-erkrankten Kindern verstarben 7 (0,4%), 2 der Reifgeborenen und 5 der Frühgeborenen. Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist daher, bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion, gering.

Wirksamkeit von Palivizumab und Nebenwirkungsrisiken

Die biologische Wirksamkeit von Palivizumab wurde in vitro und in vivo im Tierversuch nachgewiesen: Palivizumab bindet das F-Protein des Virus, welches

für das Eindringen in die Körperzelle wichtig ist [17].

Bisher gibt es eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Studie, in welcher die klinische Wirksamkeit von Palivizumab bei Frühgeborenen geprüft wurde. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie [Impact, RCT („randomized controlled trial“), n=1502, Evidenzstufe I b] [10] lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW sank die Rate der stationären Einweisungen wegen RSV-Infektion von 10,6% auf 4,8% (55% Reduktion, $p < 0,001$). Um den stationären Aufenthalt bei einem Kind zu vermeiden, mussten folglich 17 dieser Risikokinder im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten [20].
- Die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe bezüglich der Vermeidung stationärer Behandlungen war in der durch RSV-Infektionen am meisten gefährdeten Patientengruppe der ehemaligen Frühgeborenen < 32 SSW mit BPD geringer (12,8 auf 7,9%; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen ohne BPD (8,1 auf 1,8%; 78% Reduktion).
- Insgesamt war die Zahl der intensivmedizinisch betreuten Patienten sehr gering, jedoch in der Placebogruppe (3%) im Vergleich zur Palivizumabgruppe (1,3%) etwas höher ($p = 0,026$). Die Zahl der beatmeten oder verstorbenen Patienten war zwischen der Palivizumab- und der Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Impact-Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Ver-

Tab. 1 Hospitalisierungsraten durch RSV-Erkrankung bei Frühgeborenen ohne BPD

Saison/Kind (Jahre Studiendauer insgesamt)	Rehospitalisierungsrate (Aufnahmerate/Jahr)				Studie/Ort/Referenz
Gestationsalter (SSW)	<25	26–28	29–32	32–35	
2 (2)	8/141 (5,7%)	25/349 (7,2%)	64/1307 (4,9%)	121/4003 (3,0%)	Hospitalisierungsinzidenz prospektiv; Schweden [13]
2 (10)	12/168 (7,1%)		35/498 (6,8%)	50/1133 (3,7%)	Kohorte (Universitätsklinik, laut Autoren allerdings bevölkerungsrepräsentativ), retrospektiv, Finnland [9]
2 (2)	3/66 (4,5%)		8/224 (3,6%)	15/308 (4,8%)	Prospektiv rekrutierte Kohorte aus 9 neonatologischen Kliniken, Münchner Raum [12]

Frühgeborene mit BPD wurden ausgeschlossen, Gestationsaltersklassen entsprechend AAP American Academy of Pediatrics, BPD bronchopulmonale Dysplasie, RSV „respiratory syncytial virus“, SSW Schwangerschaftswoche. (Nach [3])

um- und Placebogruppe bei den erfassten Nebenwirkungen (Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Unruhe und selten Transaminasenerhöhung).

Nach der Zulassung von Palivizumab wurden selten (>1/10.000, <1/1000) Apnoen und sehr selten (<1/10.000) anaphylaktische Reaktionen und Urtikaria berichtet [1].

Rehospitalisierungsrisiko

Es muss ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass alle Schlussfolgerungen, die aus der Impact-Studie [10] abgeleitet sind, von einer Studie an einer überwiegend amerikanisch/kanadischen Frühgeborenenkohorte ausgehen. In dieser Studienkohorte, in der besonders viele Frühgeborene mit BPD aufgenommen (etwa 50%) wurden, betrug die Hospitalisierungsrate an allen beteiligten Orten mindestens 10% bei Frühgeborenen <35 SSW. Es ist davon auszugehen, dass die RSV-Rehospitalisierungsrate eines unselektierten Frühgeborenenkollektivs niedriger liegt. So betrug die Rehospitalisierungsrate in einer Kohorte von 1103 Frühgeborenen <35 SSW aus dem Münchner Raum 5,2% und bei Frühgeborenen mit BPD 15,0% [12]. **Tab. 1** zeigt Rehospitalisierungsraten (RSV-Luftwegsinfektionen) bei Frühgeborenen ohne chronische Lungenerkrankung bezogen auf die Gestationsdauer aus verschiedenen europäischen Ländern.

In Deutschland wurden zuerst in der Münchner RSV-Studie [12] bei einer Kohorte von 1103 Frühgeborenen <35 SSW folgende unabhängige Risikofaktoren identifiziert: männliches Geschlecht, chronische Lungenerkrankung oder BPD, Entlassung aus der Neonatologie zwischen

Oktober und Dezember und Kindergartenbesuch der Geschwister des Frühgeborenen. Durch das Zusammenführen der Daten von 2 großen Kohorten aus Bayern und Österreich konnte bei Frühgeborenen zwischen 29 und 35 SSW eine Erhöhung des Rehospitalisierungsrisikos aufgrund einer RSV-Infektion durch folgende Risikofaktoren gesichert werden [5]:

- Schwere neurologische Erkrankung (z. B. periventrikuläre Leukomalazie, intraventrikuläre Hämorrhagie)
- Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter
- Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember
- Männliches Geschlecht

Risikofaktoren für eine Rehospitalisierung wegen RSV-Infektion speziell für Frühgeborene von 33–35 SSW wurden aus der spanischen FLIP-Kohorte ermittelt und an der Münchner Kohorte validiert [19]. Gefunden wurden: Alter bei RSV-Saisonbeginn, Geburtsgewicht, Geschwisterzahl über 2 Jahre, Atopie oder Giemen bei Familienmitgliedern, Stillen weniger als 2 Monate, männliches Geschlecht und Kripfenbesuch. Die Verwendung eines Rechenmodells ergab eine prädiktive Genauigkeit der Vorhersage einer RSV-Rehospitalisierung von 75%. Eine einfach zu handhabende Version zur Bestimmung des individuellen Risikos von Frühgeborenen in der Praxis steht noch aus.

Auch bei anderen Kindern im 1. und 2. Lebensjahr mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen [24], pulmonalen oder Systemerkrankungen (Immundefekte, Stoffwechselerkrankungen) besteht prinzipiell das Risiko schwer verlaufender RSV-Erkrankungen.

Vorüberlegung zur Stellungnahme

Unterzieht man die Beobachtungsdaten der Münchner RSV-Studie einer pharmako-ökonomischen Betrachtung [15], ist die präventive Gabe von Palivizumab an alle Kinder, für die Palivizumab laut Fachinformation indiziert ist [1], mit einem sehr hohen, finanziellen Aufwand (hoher Preis des Produkts) verbunden.

Die Prophylaxekosten (zur Vermeidung eines Falls, der bei RSV-Infektion im Krankenhaus wieder aufgenommen werden muss) für eine Frühgeborenen-Gruppe sind umso höher, je niedriger das Ausgangsrisiko einer Hospitalisierung in dieser Gruppe ist.

Die publizierten Kosten-Nutzen-Analysen beziehen sich nur auf die RSV-Erkrankung selbst. In all diesen Betrachtungen konnte bislang nicht das Risiko von Langzeitlungenschäden (Einschränkung der Lebensqualität, lang dauernde teure Therapien) mit einberechnet werden, da es bisher nicht ausreichend geklärt ist, inwieweit pulmonale Langzeitschäden durch RSV-Infektionen nach der Neonatalperiode mittels einer RSV-Prophylaxe verhindert werden können. Es ist jedoch plausibel, die höchsten Risiken hierfür bei den Kindern mit chronischer Lungenerkrankung bzw. bronchopulmonaler Dysplasie zu sehen. Es gibt erste Hinweise aus einer Fall-Kontroll-Studie bei Kindern mit BPD [23], dass die Prävention schwerer RSV-Infektionen durch Palivizumab möglicherweise einen präventiven Einfluss auf später auftretende, rezidivierende obstruktive Atemwegserkrankungen („recurrent wheezing“) haben kann. Eine weitere prospektive, offen kontrollierte Studie konnte zeigen, dass die mit Palivizumab behandelten Frühgeborenen über einen Zeitraum von 2 Jahren eine signifikante Reduktion an Episoden mit Giemen aufwiesen

(13% vs. 26%; [18]). Art und Umfang beider Studien lassen eine zuverlässige Schätzung der Effektstärke jedoch bisher nicht zu, sodass mit Einbeziehung dieses zusätzlichen wichtigen Behandlungsendpunkts die Indikationsstellung augenblicklich noch nicht geschärft werden kann.

Im mitteleuropäischen Raum gibt es verschiedene Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe, die sich z. T. erheblich unterscheiden. Ein Konsensusstatement zwischen Neonatologen, Infektiologen und Pneumologen aus der Schweiz empfiehlt den Einsatz von Palivizumab ausschließlich bei Säuglingen ≤ 12 Monaten mit heimsauerstoffpflichtiger oder mittelschwerer bis schwerer BPD [2]. Demgegenüber wurde in einem Konsensuspapier österreichischer Kollegen eine wesentlich breitere Indikationsstellung vorgeschlagen. Hier wird die Palivizumabprophylaxe nicht nur für alle Frühgeborenen mit therapiepflichtiger, BPD (chronischer Lungenerkrankung) ≤ 24 Monaten empfohlen, sondern auch für alle Frühgeborenen ≤ 28 SSW bis zu einem Alter von 12 Monaten und bei Frühgeborenen von 29–35(+6) SSW in einem Alter von ≤ 6 Monaten unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren mit Hilfe eines Scoresystems [14].

Während es in den meisten internationalen Empfehlungen eine Übereinstimmung bezüglich der Empfehlung der RSV-Prophylaxe für Frühgeborene mit chronischer Lungenerkrankung sowie einem Gestationsalter von ≤ 28 SSW gibt, bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich einer Empfehlung für Frühgeborene zwischen 29 und 35 SSW. Diese Leitlinie bezieht sich diesbezüglich wesentlich auf die in Deutschland/Österreich erhobenen Risikofaktoren.

Stellungnahme

Kinder mit *hohem Risiko*, eine schwere RSV-Erkrankung (z. B. mit Hospitalisierung) zu erleiden, sind:

- Kinder im Alter ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie (■ **Tab. 2**, [11, 21]) oder anderer schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität (s. oben) bis wenigstens 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden.
- Kinder im Alter ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison mit hä-

Monatsschr Kinderheilkd 2009 · 157:61–64
DOI 10.1007/s00112-008-1926-1

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) · Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) · Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) · Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Risikokindern. Aktualisierte Leitlinie 2008

Zusammenfassung

Seit 1999 ist der humanisierte monoklonale Antikörper Palivizumab zur Prophylaxe von RSV („respiratory syncytial virus“-)Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im 1. bzw. zusätzlich im 2. Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie und Kinder mit hämodynamisch relevantem Herzfehler zugelassen. Begründet wird der Bedarf einer solchen Prophylaxe damit, dass RSV die häufigste Ursache von schwer verlaufenden Infektionen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren ist. Die präventive Gabe von Palivizumab an alle Kinder, für die die Substanz laut Fachinformation indiziert ist, ist jedoch mit einem sehr hohen finanziellen Aufwand verbunden. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit begrenzt. Aufgrund neuer epidemiologischer und klinischer Daten wurde die zuletzt 2006 veröffentlichte deutsche Leitlinie zur RSV-Prophylaxe aktualisiert. Laut dieser

gilt: Kinder mit hohem Risiko, z. B. mit therapiepflichtiger bronchopulmonaler Dysplasie, sollen, Kinder mit mittlerem Risiko, z. B. Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 28 SSW oder zusätzlichen Risikofaktoren, können die Prophylaxe erhalten. Bei der individuell zu fällenden Entscheidung wird der Wert der Vermeidung einer stationären Behandlung dem Aufwand der Prophylaxe gegenübergestellt. Zusätzlich wird für Risikokinder nachdrücklich empfohlen, sie zu stillen, in ihrer Umgebung nicht zu rauchen, sie von größeren Personenansammlungen und Kinderkrippen fernzuhalten und ihnen die allgemein empfohlenen aktiven Impfungen inklusive der Influenzaschutzimpfung ab dem 6. Lebensmonat anzubieten.

Schlüsselwörter

„Respiratory syncytial virus“- Schwere RSV-Erkrankung · Prophylaxe · Palivizumab · Leitlinie

RSV prophylaxis with Palivizumab in high-risk children. Updated German national guidelines 2008

Abstract

The humanized monoclonal antibody Palivizumab has been approved since 1999 for prophylactic use against RSV (respiratory syncytial virus) infection in premature infants (≤ 35 gestational week) for the first and the second years of life in infants requiring treatment for bronchopulmonary dysplasia, as well as infants affected by congenital heart disease. The need for such prophylaxis is established on the basis that RSV is the most common cause of lower airway complications in the first two years of life. However, preventive administration of Palivizumab to all children for whom there is an indication according to licensure entails significant costs. Based on new clinical and epidemiological data, the German guidelines on RSV prophylaxis of 2006 have been updated. According to the new guidelines, high-risk children e. g.

children with chronic lung diseases, requiring oxygen therapy, should receive – and medium-risk children e. g. preterm infants born at ≤ 28 weeks of gestational age or presenting additional risk factors can receive – prophylaxis. Decisions to use the prophylaxis will be made on the basis of establishing the risk of complicated RSV infection in individual patients. Furthermore it is stressed that high-risk children should be breast-fed, kept away from cigarette smoke, large groups of people and nursery schools, and should receive the generally recommended active immunizations, including vaccination against influenza, as soon as possible.

Keywords

Respiratory syncytial virus · Severe RSV infection · Prophylaxis · Palivizumab · Guidelines

Tab. 2 Definition/Schweregradeinteilung der BPD bei Frühgeborenen <32 SSW. (Nach [11])

Schweregrad	Definitionen
Für alle Formen der BPD gilt: Behandlung mit Sauerstoff für mindestens 28 Tage plus	
Milde BPD	Kind atmet Raumluft mit 36 Wochen postmenstruell
Mittelschwere BPD	Kind benötigt Sauerstoffzusatz ($F_{iO_2} < 30\%$) mit 36 Wochen postmenstruell
Schwere BPD	Kind benötigt $\geq 30\%$ Sauerstoff und/oder Beatmung/CPAP mit 36 Wochen postmenstruell

Bei Frühgeborenen > 32 SSW wird anstelle von 36 SSW postmenstruell ein Lebensalter von 8 Wochen (56 Tagen) postnatal zur Definition herangezogen. Werden Frühgeborene bereits vor 36 SSW nach Hause entlassen, wird der Status zu diesem Zeitpunkt erfasst. Die Beurteilung der Sauerstoffbedürftigkeit kann zusätzlich durch pulsoximetrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung [21] geschärft werden. Weitere Details s. [11]; BPD bronchopulmonale Dysplasie, CPAP „continuous positive airway pressure“, SSW Schwangerschaftswoche

modynamisch relevanten Herzfehlern (gemäß der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie [16]).

Kinder mit *mittlerem Risiko*, eine schwere RSV-Erkrankung zu erleiden, sind:

- Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28 SSW oder weniger geboren wurden und keine BPD aufweisen.
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene von 29–35 SSW geboren wurden, mit mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren:
 - a) Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison,
 - b) Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung,
 - c) schwere neurologische Erkrankung.

Prophylaxeempfehlung

Kinder mit hohem Risiko sollen, Kinder mit mittlerem Risiko können die Prophylaxe erhalten.

Nach Aufklärung der Eltern muss eine individuelle Entscheidung gefällt werden, die den Wert der Vermeidung einer stationären Behandlung den Nachteilen der Prophylaxe (Aufwendungen, Injektionen für das Kind) gegenüberstellt.

Beginn und Ende der Prophylaxe können den aktuellen epidemiologischen Bedingungen angepasst werden. Die RSV-Saison hat eine Rhythmisiertheit, meist folgt einer frühen (Beginn Oktober) eine spät (Januar) beginnende Saison [22]. Für eine noch exaktere Bestimmung des Prophylaxebeginns kann die aktuelle epidemiologische Infor-

mation über lokale, mikrobiologische Labors mit hohem RSV-Antigen-Testaufkommen bezogen werden. Alternativ kann eine Klinik ihre eigene Aufnahmequote (mindestens 2 RSV-erkrankte Kinder in 1 Woche bei einer mittelgroßen Klinik) als Indikator für den RSV-Saison-Beginn heranziehen. Bei prolongiertem Saisonverlauf kann eine 6. Palivizumabinjektion erwogen werden.

Zusätzliche Maßnahmen für Risikokinder unabhängig von der Größe des Risikos

- In ihrer Umgebung soll nicht geraucht werden.
- Stillen ist zu empfehlen.
- Risikokinder sollten größere Personenansammlungen und Kinderkrippen vermeiden.

Im Krankenhaus sind Personal und Eltern besonders über infektionshygienische Alltagsmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition aufzuklären. Hierzu gehören v. a. die regelmäßige Händedesinfektion und die Kohortierung.

Neben den allgemein empfohlenen Impfungen soll auch die Indikationsstellung für eine Impfung gegen Influenza (ab vollendetem 6. Lebensmonat) unbedingt geprüft werden.

Literatur

1. Abbott GmbH (2007) Fachinformation Synagis: Stand 2007. Abbott GmbH, Ludwigshafen, <http://www.fachinfo.de>
2. Aebi C, Barazzone C, Günthardt J et al (2004) Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis) – Update 2004. Paediatrica 15:12–16
3. American Academy of Pediatrics and Committee on Infectious Diseases and Committee on the Fetus and the Newborn (2003) Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus intravenous immune globuline for the prevention of respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 112:1442–1446

4. Bundesministerium für Gesundheit (2008) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab; 19.06.2008. BAnz 181: 4260, <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab.pdf> (Zugriff 01.09.2008)
5. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BM et al (2006) The risk of respiratory syncytial virus related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. Pediatr Infect Dis J 25:1188–1190
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 143:532–540
7. Forster J, Rump D (2000) Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland 2000. Abstracts, 8. Jahrestagung DGPI. Kinderarztl Prax 71:8(V40)
8. Gross M, Brune T, Jorch G (2000) Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life. Infection 28:34–37
9. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L et al (2005) Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implication for palivizumab prophylaxis. Arch Dis Child 90:F64–F68
10. Impact Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 102:531–537
11. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 163:1723–1729
12. Liese JG, Grill E, Fischer B et al (2003) Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. Eur J Pediatr 162:230–236
13. Naver L, Eriksson M, Ewald U et al (2004) Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. Acta Paediatr 93:1470–1473
14. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) (2008) Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. Monatsschr Kinderheilkd 156:381–383
15. Röckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E et al (2003) Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. Eur J Pediatr 162:237–244
16. Schmaltz AA (2008) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie zur RSV Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Berlin, <http://www.dgkj.de/452.html> (Zugriff 01.09.2008)
17. Scott LJ, Lamb HM (1999) Palivizumab. Drugs 58:305–313
18. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X et al (2007) Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent recurrent wheezing. J Pediatr 151:34–42.e1
19. Simoes EA et al (2008) A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalization of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. Respir Res, in press
20. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A et al (2007) Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. Eur J Pediatr 166:1273–1283
21. Walsh MC, Yao Q, Gettner P et al (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics 114:1300–1301
22. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ (2002) Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. Infection 30:186–192
23. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EAF (2002) Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globuline. Am J Med 112:627–633
24. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O et al (2007) Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. Pediatr Infect Dis J 26:485–491