

Stellungnahme zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Anlass der Stellungnahme

Seit 1999 ist das Präparat Palivizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper der IgG1-Subklasse, gerichtet gegen das F-Protein von RS-Viren, zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten 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 (1). In Folge 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 herausgegeben (2, 3). Zur Prophylaxe ist Palivizumab für 5 Injektionen im Abstand von 1 Monat während der RSV-Saison (normalerweise Oktober/November-März/April) zugelassen (4). Seit Juni 2008 liegt eine „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ von Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses vor (5).

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 (Dezember – 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 Antigen-Testung nachgewiesen (6). I

n einer Deutschland-weiten 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. Fünf dieser 113 intensivpflichtigen Patienten verstarben, drei während der Krankenhausbehandlung, zwei kurz danach (7). Jeder fünfte Patient hatte die Infektion nosokomial erworben, jeder zweite war frühgeboren (<37 SSW). In einer Studie mit 1568 prospektiv dokumentierten RSV-Hospitalisationen bei Kindern in Deutschland 1999-2005 (8) waren 26% Frühgeborene, 3% hatten eine chronische Lungenerkrankung und 5% waren von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. 7 der 1568 RSV-erkrankten Kinder (0,4%) verstarben (2 der Reifgeborenen, 5 der Frühgeborenen). Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist daher gering, bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion.

Wirksamkeit von Palivizumab und Nebenwirkungsrisiken

Die biologische Wirksamkeit von Palivizumab wurde *in vitro* und *in vivo* im Tierversuch nachgewiesen: Palivizumab bindet das Fusions-Protein des Virus, welches für das Eindringen in die Körperzelle wichtig ist (9).

Bisher gibt es eine multinationale, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie die die klinische Wirksamkeit von Palivizumab bei Frühgeborenen geprüft hat. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie [Impact] (RCT, n = 1502, Evidenzstufe I b) (1) 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, müssten folglich 17 dieser Risikokinder im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten (8).
- Die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe bezüglich der Vermeidung stationärer Behandlungen war in der durch RSV-Infektionen am meisten gefährdeten Patientengruppe der ehemaligen Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen mit bronchopulmonaler Dysplasie geringer (12.8 auf 7.9%; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen ohne bronchopulmonale Dysplasie (8.1 auf 1.8%; 78% Reduktion).
- Insgesamt war die Zahl der intensivmedizinisch betreuten Patienten sehr gering, jedoch etwas höher in der Placebogruppe (3%) im Vergleich zur Palivizumab-Gruppe (1,3%) ($p =$

0,026). Die Zahl der beatmeten oder verstorbenen Patienten war zwischen der Palivizumab und Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich.

- Die Impact Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe bei den erfassten Nebenwirkungen (Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Unruhe und selten Transaminasen-Erhöhung).

Nach der Zulassung von Palivizumab wurden selten ($>1/10.000 < 1/1000$) Apnoen und sehr selten ($< 1/10.000$) anaphylaktische Reaktionen und Urtikaria berichtet (4).

Rehospitalisierungs-Risiko

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

Tabelle 1:
Hospitalisierungsraten durch RSV-Erkrankung bei Frühgeborenen ohne BPD

Saison/Kind (Jahre Studiendauer insgesamt)	Rehospitalisierungsrate (Aufnahmerate/Jahr)				Studie/Ort (Referenz)
	Gestations- Alter <25 SSW	26 – 28 SSW	29 – 32 SSW	32 – 35 SSW	
2 (2)	8/141 (5.7%)	25/349 (7.2%)	64/1307 (4.9%)	121/4003 (3.0%)	Hospitalisierungs-Inzidenz prospektiv; Schweden (11),
2 (10)		12/168 (7.1%)	35/498 (6.8%)	50/1133 (3.7%)	Kohorte (Universitätsklinik, laut Autoren allerdings bevölkerungs-representativ), retrospektiv, Finnland (12)
2 (2)		3/66 (4.5%)	8/224 (3.6%)	15/308 (4.8%)	Prospektiv rekrutierte Kohorte aus 9 neonatologischen Kliniken, Münchner Raum (10)

Frühgeborene mit BPD wurden ausgeschlossen. Gestationsalters-Klassen entsprechend der AAP guideline (13).

In Deutschland wurden zuerst in der Münchner RSV-Studie (10) 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 Re-Hospitalisierungs-Risikos aufgrund einer RSV-Infektion durch folgende Risikofaktoren gesichert werden (14):

- 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 (15). Gefunden wurden: Alter bei RSV-Saisonbeginn, Geburtsgewicht, Geschwisterzahl über 2 Jahre, Atopie oder Giemen bei Familienmitgliedern, Stillen weniger als 2 Monate, männliches Geschlecht und Krippen-Besuch. Die Verwendung eines Rechenmodells ergab eine praediktive Genauigkeit der Vorhersage einer RSV-Rehospitalisation 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 ersten und zweiten Lebensjahr mit schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen (16), pulmonalen oder Systemerkrankungen (Immundefekte, Stoffwechseldefekte) besteht prinzipiell das Risiko schwer verlaufender RSV-Erkrankungen.

Vorüberlegung zur Stellungnahme

Unterzieht man die Beobachtungsdaten der Münchner RSV-Studie einer pharmako-ökonomischen Betrachtung (17), so ist die präventive Gabe von Palivizumab an alle Kinder, für die Palivizumab laut Fachinformation indiziert ist (4), mit einem sehr hohen, finanziellen Aufwand (hoher Preis des Produktes) verbunden.

Die Prophylaxe-Kosten (zur Vermeidung eines Falles, der bei RSV-Infektion im Krankenhaus wieder aufgenommen werden muss) für eine Frühgeborenenengruppe sind um so höher, je niedriger das Ausgangs-Risiko 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, langdauernde 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 (18), 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 Palivizumab behandelten Frühgeborenen über einen Zeitraum von zwei Jahren eine signifikante Reduktion an Episoden mit Giemen aufwiesen (13% versus 26%) (19). Art und Umfang beider Studien lassen eine zuverlässige Schätzung der Effektstärke jedoch bisher nicht zu, so dass mit Einbeziehung dieses zusätzlichen wichtigen Behandlungs-Endpunktes die Indikationsstellung augenblicklich noch nicht geschärft werden kann.

Im mitteleuropäischen Raum gibt es verschiedene Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe, die sich zum Teil erheblich unterscheiden. Ein Konsensus-Statement zwischen Neonatologen, Infektiologen und Pneumologen aus der Schweiz empfiehlt den Einsatz von Palivizumab ausschließlich bei Säuglingen ≤ 12 Monaten mit Heimsauerstoff-pflichtiger oder mittelschwerer bis schwerer BPD (20). Demgegenüber wurde in einem Konsensuspapier österreichischer Kollegen eine wesentlich breitere Indikationsstellung vorgeschlagen. Hier ist die Palivizumab-Prophylaxe nicht nur für alle Frühgeborenen mit therapiepflichtiger, bronchopulmonaler Dysplasie (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 (21).

Während es in den meisten internationalen Empfehlungen eine Übereinstimmung bzgl. 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 Hospitalisation) zu erleiden sind:

Kinder

- im Alter ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie [Tabelle 2] (22,23) oder anderer schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität (s.o.) bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden.

Tabelle 2: Definition/Schweregradeinteilung der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) bei Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen (nach 22).

Schweregrad

Definitionen:

Für alle Formen der BPD gilt :

Behandlung mit Sauerstoff für mindestens 28 Tage plus

Milde BPD	Kind atmet Raumluft mit 36 Wochen p. m.
Mittelschwere BPD	Kind benötigt Sauerstoffzusatz ($FiO_2 < 30\%$) mit 36 Wochen p. m.
Schwere BPD	Kind benötigt $\geq 30\%$ Sauerstoff und/oder Beatmung/CPAP mit 36 Wochen p. m.

Bei Frühgeborenen > 32 SSW wird anstelle von 36 SSW postmenstruell (p.m). 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 (23) geschärft werden. Weitere Details s. Ref.22.

- im Alter ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevantem Herzfehlern (gemäß der Empfehlung (3) der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie).

Mittleres Risiko:

- Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28 Schwangerschaftswochen oder weniger geboren wurden und keine BPD aufweisen.
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene von 29 bis 35 SSW geboren wurden, mit mindestens zwei 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.

Prophylaxe-Empfehlung

Die Kinder mit hohem Risiko sollen die Prophylaxe erhalten, 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 kann den aktuellen epidemiologischen Bedingungen angepasst werden. Die RSV-Saison hat eine Rhythmizität, meist folgt einer frühen (Beginn Oktober) eine spät (Januar) beginnende Saison (24). Für eine noch exaktere Bestimmung des Prophylaxe-Beginns kann die aktuelle epidemiologische Information über lokale, mikrobiologische Labors mit hohem RSV-Antigen-Testaufkommen bezogen werden. Alternativ kann eine Klinik ihre eigene Aufnahmerate (mindestens 2 RSV-erkrankte Kinder in einer Woche bei einer mittelgroßen Klinik) als Indikator für den RSV-Saison-Beginn heranziehen. Bei prolongiertem Saisonverlauf kann eine 6. Palivizumab-Injektion erwogen werden.

Zusätzliche Maßnahmen für Risiko-Kinder 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 Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition aufzuklären. Hierzu gehört 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.

Erstellung der Leitlinie:

Die der Leitlinie zugrunde liegende Evidenz wurde systematisch folgendermaßen gesucht: Für die Wirksamkeit der Prophylaxe nach kontrollierten klinischen Studien, für die Inzidenz der Hospitalisierung von Frühgeborenen wegen RSV-Erkrankung nach prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien. Weiterhin wurden die deutsch- und englischsprachigen Leitlinien zur Palivizumab-Prophylaxe auf Informationen zu den beiden oben genannten Punkten untersucht.

Der moderierte Konsensusprozess (nominaler Gruppenprozess/AWMF) fand am **29.8.2008** statt.

Diese Stellungnahme soll spätestens im Sommer 2010 aktualisiert werden.

Autoren:

Johannes Forster (DGPI*)

Egbert Herting (GNPI)

Johannes Liese (DGPI*)

Stefan Zielen (GPP)

* federführend

Interessenkonflikte:

JF:

EH:

JL:

SZ:

Literatur

1. The Impact study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102: 531-537
2. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143: 532-540
3. Schmaltz AA. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie zur RSV Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis®) <http://www.dgkj.de/452.html> (1.9.2008)
4. Fachinformation Synagis : Stand Juni 2007 (Abbott GmbH) : <http://www.fachinfo.de>
5. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab; 19. Juni 2008: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab.pdf> (1.9.2008)
6. Gross M, Brune T, Jorch G, Rabe H, Hentschel R. Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life. *Infection* 2000;28: 34-37
7. Forster J, Rump D. Intubationsbedürftige RSV-Erkrankungen bei Kindern unter 3 Jahren in Deutschland 2000. *Kinderärztliche Praxis* 2000;71: Abstracts 8. Jahrestagung DGPI:8(V40)
8. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, Peltner HU, Seiffert P, Süß-Grafeo A, Groothuis JR, Liese J, Pallacks R, Müller A; DSM RSV Paed Study Group. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1273-83
9. Scott LJ, Lamb HM. Palivizumab. *Drugs* 1999;58: 305-11; discussion 312-3
10. Liese JG, Grill E, Fischer B, Röckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH and The Munich RSV Study Group. Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162: 230–236

11. Naver L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden, *Acta Paediatr* 2004; 93:1470-73
12. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implication for Palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* Ed 2005;90 F64-68
13. American Academy of Pediatrics and Committee on Infectious Diseases and Committee on the Fetus and the Newborn. Revised indications for the use of Palivizumab and respiratory syncytial virus intravenous immune globuline for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003;112:1442-6
14. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BM, Burdach S, Resch R, Liese J. The risk of Respiratory Syncytial Virus related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks gestational age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1188-90
15. Simoes et al. A predictive model for respiratory syncytiyl virus (RSV) hospitalization of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spansih FLIP study. *Respiratory Research* 2008, im Druck
16. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, Stephan V, Rieger C, Herting E, Wygold T, Hornschuh F, Groothuis JR, Simon A; DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:485-91
17. Röckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH and The Munich RSV Study Group. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162: 237–244
18. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EAF. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globuline. *Am J Med* 2002;112: 627-633
19. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*. 2007;151:34-42, 42.e1

20. Aebi C, Barazzone C, Günthardt J, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfammatter JP, Pfister RE. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis ®) – Update 2004. *Paediatrica* 2004;15: 12-16
21. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156:381-3
22. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729
23. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114:1305-1
24. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection*. 2002;30:186-92.