

Diplomarbeit

**Respiratory-Syncytial- und Influenza-Virusinfektion  
im ersten Lebensjahr**

**eine retrospektive Untersuchung an hospitalisierten  
Säuglingen der Kinderklinik Graz**

eingereicht von

**Monika Eibisberger**

Mat.Nr.: 0433272

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinische Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch**

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlichen entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.09.2010

Monika Eibisberger

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei all jenen bedanken, die mich während des Studiums unterstützt und mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit zur Seite gestanden sind.

Herzlichen Dank möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch für die großartige Betreuung und freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit aussprechen. Er half mir stets mit großem Engagement, erweckte mein Interesse für das wissenschaftliche Arbeiten und ich habe von ihm viel gelernt.

Ganz besonderer Dank gilt darüber hinaus meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht, mich bei all meinen Aufgaben und Träumen stets unterstützt und immer an mich geglaubt hat. Oft haben mich meine Eltern und mein Bruder in schwierigen Momenten motiviert, mir neue Kraft gegeben und mich auf meinem Weg bestärkt.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mit mir Höhen und Tiefen der Studienzeit durchstanden und mir eine unvergessliche Zeit mit sehr vielen wunderschönen Erinnerungen bescherten.

All diesen Menschen möchte ich noch einmal ein herzliches Dankeschön aussprechen, denn ohne sie wäre dies nicht möglich gewesen!

# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>I</b>
<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>II</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>V</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 <i>Geschichtliches</i> .....	2
1.1.2 <i>Ätiologie</i> .....	3
1.1.2.1 <i>Klassifikation</i> .....	3
1.1.2.2 <i>Struktur und antigenetische Charakteristik</i> .....	3
1.1.2.3 <i>Replikation und Laboreigenschaften</i> .....	4
1.1.3 <i>Epidemiologie</i> .....	4
1.1.3.1 <i>Geographische Verteilung und saisonales Muster</i> .....	4
1.1.3.2 <i>Virusstrang-Variationen</i> .....	5
1.1.3.3 <i>Verbreitung der Infektion (Übertragung/Transmission)</i> .....	6
1.1.3.4 <i>Prävalenz und Inzidenz</i> .....	6
1.1.4 <i>Pathologie und Pathogenese</i> .....	8
1.1.5 <i>Immunologie</i> .....	9
1.1.5.1 <i>Unspezifische Immunabwehr</i> .....	9
1.1.5.2 <i>Spezifische Immunabwehr</i> .....	10
1.1.6 <i>Klinische Manifestation</i> .....	11
1.1.7 <i>Komplikationen</i> .....	13
1.1.7.1 <i>Akute Komplikationen</i> .....	13
1.1.7.2 <i>Persistierende bzw. langandauernde Komplikationen</i> .....	14
1.1.8 <i>Diagnostik</i> .....	14
1.1.9 <i>Therapie</i> .....	15
1.1.10 <i>Prophylaxe</i> .....	16
<b>1.2 INFLUENZAVIREN</b> .....	<b>17</b>
1.2.1 <i>Geschichtliches</i> .....	17
1.2.2 <i>Ätiologie</i> .....	17
1.2.2.1 <i>Klassifikation</i> .....	17
1.2.2.2 <i>Struktur und antigenetische Charakteristik</i> .....	18
1.2.3 <i>Epidemiologie</i> .....	19
1.2.3.1 <i>Geographische Verteilung und saisonales Muster</i> .....	19
1.2.3.2 <i>Verbreitung der Infektion (Übertragung/Transmission)</i> .....	19
1.2.3.3 <i>Prävalenz und Inzidenz</i> .....	20
1.2.4 <i>Pathologie und Pathogenese</i> .....	21
1.2.5 <i>Immunologie</i> .....	22
1.2.5.1 <i>Antikörper Immunantwort</i> .....	22
1.2.5.2 <i>Zell-vermittelte Immunantwort</i> .....	23
1.2.6 <i>Klinische Manifestation</i> .....	23

1.2.6.1	Klinische Symptome bei Säuglingen, Klein- und Kindergartenkindern (< 5 Jahren).....	24
1.2.7	<i>Komplikationen</i> .....	26
1.2.8	<i>Diagnostik</i> .....	27
1.2.9	<i>Therapie</i> .....	28
1.2.10	<i>Prophylaxe</i> .....	29
<b>1.3</b>	<b>RISIKOFAKTOREN FÜR EINE RESPIRATORY SYNCYTIAL- ODER INFLUENZA-VIRUSINFEKTION</b> .....	<b>30</b>
1.3.1	<i>Alter</i> .....	30
1.3.2	<i>Geschlecht</i> .....	31
1.3.3	<i>Frühgeburtlichkeit</i> .....	31
1.3.4	<i>Bronchopulmonale Dysplasie und andere Erkrankungen des Respirationstraktes</i> .....	31
1.3.5	<i>Kongenitale kardiologische Erkrankungen</i> .....	32
1.3.6	<i>Neurologische Erkrankungen und Immundefekte</i> .....	33
1.3.7	<i>Sonstige Risikofaktoren wie Geschwister, Tabakrauchbelastung, Tagesstättenbetreuung, usw.</i> .....	33
<b>1.4</b>	<b>BRONCHIOLITIS</b> .....	<b>34</b>
1.4.1	<i>Ätiologie und Epidemiologie</i> .....	34
1.4.2	<i>Pathogenese und Pathologie</i> .....	34
1.4.3	<i>Symptome und klinische Manifestationen</i> .....	35
1.4.4	<i>Diagnose und Therapie</i> .....	36
1.4.5	<i>Prognose</i> .....	37
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>38</b>
2.1	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG</b> .....	<b>40</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
3.1	<b>SAISONALE VERTEILUNG</b> .....	<b>41</b>
3.2	<b>KLINISCHE PATIENTENDATEN VON RSV UND INFLUENZA IM VERGLEICH</b> .....	<b>42</b>
3.2.1	<i>Geschlechtsverteilung und Alter bei stationärer Aufnahme</i> .....	42
3.2.2	<i>Dauer des stationären Aufenthaltes, O<sub>2</sub>-Bedarf, Beatmungsnotwendigkeit und Intensivstationszuweisungen</i> .....	44
3.2.3	<i>LRI-Score</i> .....	46
3.2.4	<i>Risikofaktoren</i> .....	47
3.3	<b>LABORCHEMISCHE PATIENTENDATEN VON RSV UND INFLUENZA IM VERGLEICH</b> .....	<b>50</b>
3.3.1	<i>Labordaten der RSV-Patienten/Innen</i> .....	50
3.3.2	<i>Labordaten der Influenza-Patienten/Innen</i> .....	53
3.3.3	<i>Vergleich der RSV- und Influenza-Labordaten</i> .....	56
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>58</b>
4.1	<b>SAISONALE VERTEILUNG</b> .....	<b>58</b>
4.2	<b>GESCHLECHT UND ALTER</b> .....	<b>58</b>
4.3	<b>STATIONÄRER AUFENTHALT, INTENSIVSTATIONSAUFENTHALT, O<sub>2</sub>-BEDARF UND BEATMUNGSNOTWENDIGKEIT</b> .....	<b>60</b>
4.4	<b>SCHWEREGRAD DER INFEKTIONEN</b> .....	<b>63</b>
4.5	<b>RISIKOFAKTOREN</b> .....	<b>64</b>
4.6	<b>LABORWERTE</b> .....	<b>66</b>
4.7	<b>LIMITATIONEN</b> .....	<b>67</b>
4.8	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>86</b>

## **Glossar und Abkürzungen**

BPD – bronchopulmonale Dysplasie

CCA – Chimpanzee Coryza Agent

CDC – Center of Disease Control and Prevention

CHD – kongenitaler (angeborener) Herzfehler

CK – Kreatinin-Kinase

CRP - C-reaktives Protein

hMPV – humanes Metapneumovirus

ICD-10 – International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision

ICU – Intensiv Care Unit

Ig - Immunglobulin

INF  $\gamma$  - Interferon  $\gamma$

LRI / LRTI – Lower Respiratory Tract Infection

mRNA – messenger ribonucleinacid

NK-Zellen – natürliche Killerzellen

NNMD – neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen

O<sub>2</sub> – Sauerstoff

PFO – persistierendes Foramen ovale

PICU – Pediatric Intensiv Care Unit

PIV – Parainfluenza-Virus

PCR – Polymerase Chain Reaction

RSV – Respiratory Syncytial Virus

SSW – Schwangerschaftswochen

T<sub>H</sub>-Zellen – T-Helfer-Zellen

TLR – Toll-like-Rezeptor

TNF- $\alpha$  - Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Saisonale Verteilung der RSV- und Influenza-Virusinfektionen bei 312 hospitalisierten Säuglingen über die Jahre 2004 bis 2009.....	41
Abbildung 2: Verteilung der stationären Aufnahmen für RSV- und Influenza-Patienten/Innen über die Jahre 2004 bis 2009 .....	42
Abbildung 3: Geschlechtsverteilung bei RSV- und Influenza-Patienten/Innen.....	43
Abbildung 4: Graphische Darstellung des chronologischen Alters von Säuglingen mit RSV- oder Influenza-Infektion.....	43
Abbildung 5: Verteilung der Patienten/Innen bezogen auf das chronologische Alter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme .....	44
Abbildung 6: Anzahl der Patienten/Innen und Dauer des Sauerstoffbedarfes für RSV- und Influenza-Patienten/Innen.....	45
Abbildung 8: Prozentueller Vergleich der Schweregrade der Erkrankung anhand des LRI-Scores bei Patienten/Innen mit positivem RSV- oder Influenza-Befund.....	46
Abbildung 9: Zusammenfassende signifikante Unterschiede bei Säuglingen mit Respiratory Syncytial- bzw. Influenza-Virusinfektion.....	47
Abbildung 10: Aufteilung der Risikofaktoren bei RSV- und Influenza-Patienten/Innen ...	48
Abbildung 11: Vergleich der prozentuellen Verteilung von Risikofaktoren bei Respiratory-Syncytial- und Influenza-Virusinfektionen .....	48
Abbildung 12: Verlauf der Leukozyten-Werte bei Säuglingen mit RSV-Infektion.....	50
Abbildung 13: Verlauf der CRP-Werte bei Säuglingen mit RSV-Infektion.....	51
Abbildung 14: Prozentueller Anteil der Neutrophilen und Lymphozyten bei RSV-Patienten/Innen .....	51
Abbildung 15: Verlauf der Leukozyten-Werte bei Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion .....	53
Abbildung 16: Verlauf der CRP-Werte bei Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion.....	54
Abbildung 17: Prozentueller Anteil der Neutrophilen und Lymphozyten von Influenza-Virus-Patienten/Innen.....	54
Abbildung 18: direkter Vergleich der signifikanten Unterschiede im Aufnahmela- bor zwischen RSV- und Influenza-Patienten/Innen.....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome und deren prozentuelles Auftreten bei hospitalisierten und ambulanten Kindern mit Respiratory Syncytial-Virusinfektion.....	12
Tabelle 2: Relative Häufigkeit klinischer Manifestationen von Influenza-Virusinfektionen bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr. ....	26
Tabelle 3: Vergleich der Hospitalisierungsdaten zwischen 275 RSV- und 37 Influenza-Patienten/Innen .....	45
Tabelle 4: Risikofaktorenevaluierung bei 206 Säuglingen mit RSV- und 25 Säuglingen mit Influenza-Infektion .....	49
Tabelle 5: Laborwerte-Verlauf bei RSV-Patienten/Innen .....	52
Tabelle 6: Laborwerte-Verlauf der Influenza-Patienten/Innen .....	55
Tabelle 7: direkter Vergleich der Aufnahmelabordaten der RSV- und Influenza-Patienten/Innen .....	57

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Akute Atemwegserkrankungen sind eine wichtige Ursache für Krankheiten bei jüngeren Kindern. Das Respiratory Syncytial Virus ist dabei der häufigste Auslöser von unteren Atemwegsinfektionen (LRTI) bei Säuglingen und wird bei 60 bis 90 % der Patienten mit Bronchiolitis gefunden. Andere Viren, die hauptsächlich für Erkrankungen des unteren Respirationstraktes verantwortlich gemacht werden, sind Influenza- und Parainfluenza-Viren. Ziel dieser Studie war es Säuglinge mit RSV- und Influenza-Virusbedingten Hospitalisierungen bezüglich des Schweregrades der Erkrankungen zu vergleichen und das weiße Blutbild im Verlauf der Erkrankung zu analysieren.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aller Säuglinge, die aufgrund einer Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion auf der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz stationär aufgenommen wurden, erfasst. Der Studienzeitraum umfasste die Monate Oktober 2005 bis inklusive Mai 2009 und wurde infolge des geringen Influenza-Patientenkollektives für diese Virusinfektion um ein Jahr (2004/2005) erweitert. Erhobene Daten beinhalteten das Alter und Geschlecht der Patienten/Innen, Schweregrad der Atemwegserkrankung (LRI-Score 0 – 5), Spitalsaufenthaltsdauer, Tage Sauerstoffbedarf, Zuweisung Intensivstation, Tage Beatmung, zugrundeliegende Risikofaktoren wie Geschwister, Haushalte mit 4 Personen oder mehr, Zustand nach Frühgeburtlichkeit, Zustand nach bronchopulmonaler Dysplasie, Zustand nach angeborenem Herzfehler und anderen angeborenen Erkrankungen (neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und Fehlbildungen der Atemwege und der Lunge) sowie Laborbefunde mit Blutbild inklusive Differentialblutbild und CRP-Wert.

**Ergebnisse:** Von 318 Säuglingen waren 275 Kinder (85 %) RSV positiv, 37 (12 %) hatten eine Influenza-Virusinfektion und 6 Säuglinge hatten eine Atemwegsinfektion mit beiden Virusarten. Säuglinge, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden, waren verglichen mit Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion signifikant jünger ( $2,7 \pm 1,8$  zu  $4,2 \pm 2,8$  Monaten,  $p < 0,001$ ), hatten eine längere stationäre Aufenthaltsdauer ( $7,1 \pm 3,6$  zu  $5,9 \pm 3,4$  Tagen,  $p = 0,029$ ) und erhielten öfter und länger eine unterstützende Sauerstoffgabe (40 % vs. 2,7 %,  $p < 0,001$ ;  $4,9 \pm 2,8$  zu  $0,1 \pm 0,8$  Tage,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren ergab der Schweregrad der Atemwegsinfektionen, welcher anhand des LRI-Score

gemessen wurde, ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen RSV und Influenza-Viren (Mittelwert 2,9 vs. 1,6;  $p < 0,001$ ).

Die Daten betreffend Veränderungen des CRP zeigten sowohl für Säuglinge mit RSV-Infektion wie auch mit Influenza-Virusinfektion einen signifikanten Anstieg der CRP-Werte zwischen Tag 1 und 3 und einen Abfall zwischen Tag 3 und 5. Ein ähnlicher Verlauf war für die prozentuellen Werte der Neutrophilen vorhanden, während die Werte der Lymphozyten ein inverses Verhalten aufwiesen. Die Neutrophilen- und Lymphozytenwerte waren bei RSV-positiven Säuglingen signifikant höher ( $p = 0,005$  und  $0,001$ ). Ebenso waren die Eosinophilenwerte höher ( $p = 0,010$ ) und dagegen die Monozytenwerte niedriger ( $p = 0,007$ ). Die Basophilen betreffend zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Schlussfolgerung:** Säuglinge mit RSV-Infektion wiesen gegenüber Influenza-Virusinfektion ein signifikant jüngeres Alter auf und litten an einer schwerwiegenderen Atemwegsinfektion. Beide Virusinfektionen hatten im Verlauf der Erkrankungen einen charakteristischen Anstieg und Abfall der CRP-Werte. Die initialen Lymphozyten- und Eosinophilenwerte waren bei Säuglingen mit RSV-Infektion im Vergleich zu Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion signifikant höher.

## Abstract

**Background:** Acute respiratory illnesses cause significant morbidity in young children. The leading cause of lower respiratory tract infections (LRTI) in infants below 1 year of age is Respiratory Syncytial virus (RSV), being identified in 60 – 90 % of the patients with bronchiolitis. Other viruses mainly responsible for LRTI are Influenza- and Parainfluenza viruses. Aim of this study was to compare the severity of RSV to Influenza virus associated respiratory tract infections requiring hospitalization and to analyse white blood cell counts during the course of disease.

**Methods:** This retrospective cohort study included all infants aged below 12 months, who were hospitalized due to either proven RSV infection or Influenza virus infection at the Department of Pediatrics of the Medical University of Graz. Study period was from October 2005 to May 2009 and was extended for cases with Influenza virus infection due to a generally low number. Collected data included age (in months) and sex of the patients, hospital data, risk factors, underlying diseases and laboratory data.

**Results:** Of 318 infants included, 275 (86 %) were tested RSV positive, 37 showed an Influenza virus infection (12 %) and 6 infants were positive for both viruses. Infants with RSV associated hospitalizations were of significantly younger age ( $2,7 \pm 1,8$  compared to  $4,2 \pm 2,8$  months,  $p < 0,001$ ), showed a longer length of stay ( $7,1 \pm 3,6$  vs.  $5,9 \pm 3,4$  days,  $p = 0,029$ ) and were more often and longer treated with supplemental oxygen (40 % vs. 2,7 %,  $p < 0,001$ ;  $4,9 \pm 2,8$  vs.  $0,1 \pm 0,8$  days,  $p < 0,001$ ). The severity of respiratory tract infection measured by LRI-score also differed significantly among the two viruses with RSV being more severe (mean 2,9 vs. 1,6;  $p < 0,001$ ).

Laboratory data showed a significant increase in CRP values between day 1 and 3 and a decrease between day 3 and 5 during either RSV and Influenza associated hospitalizations, as was shown with neutrophils and inverse with lymphocytes. Neutrophils were higher and lymphocytes lower in Influenza compared to RSV infection ( $p = 0,005$  and  $0,001$ , respectively). Eosinophil counts were higher ( $p = 0,010$ ) and monocyte counts lower ( $p = 0,007$ ) in infants with RSV lower respiratory tract infection, basophils did not differ between RSV and Influenza infection.

**Conclusion:** Infants with RSV infection were of significantly younger age and exhibited a more severe course of disease compared to infants with Influenza virus infection. CRP values showed a characteristic increase and decrease during the course of disease of both viruses, and lymphocyte and eosinophil counts were higher in RSV compared to Influenza virus infection at admission.

# 1 Einleitung

Obere und untere Atemwegsinfektionen, die oft durch Virusinfektionen mit Respiratory Syncytial Virus und/oder Influenza-Viren verursacht werden, sind häufige Erkrankungen bei Säuglingen und führen regelmäßig zu stationären Aufnahmen der betroffenen Kinder.<sup>13, 14, 17, 19, 36, 38</sup> Vor allem in der kalten Jahreszeit (Oktober bis Mai) sind die beiden Viren für jährliche Epidemien verantwortlich und führen zu einem Anstieg der Hospitalisierungen.<sup>14, 16, 18, 96</sup> Anhand von raschen Antigen-Tests wie Enzym-Immunassays oder Immunfluoreszenz-Tests, lässt sich das ursächliche Virus der Atemwegsinfektion relativ schnell feststellen.<sup>75, 76</sup> Die Therapie der Infektion mit RSV oder Influenza-Viren ist aber dennoch hauptsächlich symptomatisch.<sup>4, 5, 78</sup> Klinisch weisen die hospitalisierten Kinder meist eine Erkrankung der unteren Atemwege auf, wobei vor allem eine Bronchiolitis vorhanden ist. Mit zunehmendem Alter der Patienten/Innen verlaufen die Infektionen jedoch milder, was zu einer geringeren Anzahl an stationären Aufnahmen führt.<sup>13, 28, 30</sup> Allgemein gibt es in der Literatur nur wenige Studien, in denen Respiratory Syncytial- und Influenza-Virusinfektionen verglichen werden. Die vorhandenen Studien beschäftigen sich des Weiteren insbesondere mit den Inzidenzen der stationären Aufnahme und weniger mit dem Alter, der Spitalsdauer oder Laborwerten.

Ziel dieser Arbeit war es, Respiratory Syncytial – und Influenza-Virusinfektionen bei hospitalisierten Säuglingen zu vergleichen und festzustellen, welche der Infektionen im Erscheinungsbild die stärkere Ausprägung zeigt. Daten wie Alter, Spitalsdauer, Sauerstoffbedarf und Intensivstationsaufenthalte wurden diesbezüglich erhoben und statistisch ausgewertet. Ein weiteres Augenmerk wurde auf Risikofaktoren und die gemessenen Laborwerte von Blutbild und Entzündungswerten gelegt. Als theoretische Grundlage wird in der Einleitung allgemein auf die beiden Viren, Respiratory Syncytial Virus und Influenza-Virus, die einzelnen Risikofaktoren und die häufige Diagnose der Bronchiolitis eingegangen.

## 1.1 Respiratory Syncytial Virus

### 1.1.1 Geschichtliches

Schwere Atemwegsinfektionen von Säuglingen und Kleinkinder wurden bereits vor über 150 Jahren bemerkt und deren klinische Symptome wurden erstmalig von John Eberle unter dem Namen „Congestive Catarrhal Fever“ in der Literatur erwähnt. Klinische Beschreibungen der damaligen Erkrankung, die klassisch für eine Bronchiolitis sprechen, zeigen, dass RSV bereits seit vielen Jahren Atemwegsinfektionen bei Kindern verursacht haben wird. RSV-bedingte Bronchiolitis- und Pneumonie-Epidemien waren folglich nicht neu als es möglich wurde, das RS-Virus zu kultivieren und zu beschreiben. <sup>1</sup>

Entdeckt wurde das Respiratory Syncytial Virus erstmals im Jahre 1956 von Morrison und Kollegen <sup>2</sup> bei Schimpansen und entsprechend jener betroffenen Tierart primär als „chimpanzee coryza agent“ (CCA) bezeichnet. Aufgefallen war die Gruppe von 14 Schimpansen durch das Auftreten einer Erkältung mit Schnupfen, worauf bei Untersuchungen das neue Virus aus dem Nasensekret eines Schimpansen isoliert und die Entstehung von Antikörpern gegen CCA bei den übrigen 13 Tiere festgestellt werden konnte. Die Möglichkeit einer Kreuz-Infektion beim Menschen wurde vermutet, da ein Labormitarbeiter einen Infekt der oberen Atemwege und eine serologische Antikörper-Antwort gegen CCA entwickelte.

Chanock und Kollegen <sup>3</sup> bestätigten den vermuteten menschlichen Ursprung von CCA als sie im Rahmen einer Studie bei Kindern mit Atemwegsinfektion Viren, die nicht vom CCA zu unterscheiden waren, in der Rachenprobe eines Säuglings mit Pneumonie (Long Strang) und eines Kindes mit Bronchitis (Snyder Linie) fanden. Infolge des auffallenden zytopathologischen Effektes der infizierten Zellen, bestehend aus multinukleären Riesenzellen, die mit Synzytium umgeben waren, wurde eine passende Änderung des Namens von CCA auf Respiratory Syncytial Virus vorgeschlagen.

In den darauffolgenden Jahren bestätigte eine Vielzahl an Studien, dass RSV eine häufige Ursache für saisonale Epidemien mit milden bis schweren Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kindern auf der ganzen Welt ist. Die Infektionen mit RSV traten in den meisten Staaten jährlich, oft mit ausgedehnten Epidemien im Winter, auf und führten bei einer Vielzahl der Kinder zur Hospitalisierung. Es zeigte sich dabei, dass beinahe alle Kinder innerhalb ihrer ersten 2 Lebensjahre eine RSV-Infektion durchmachen.

## 1.1.2 Ätiologie

### 1.1.2.1 Klassifikation

RSV zählt zur Familie der Paramyxoviren und wird innerhalb dieser Gruppe der Subfamilie der Pneumovirinae zugeteilt. Die Subfamilie Pneumovirinae wird des Weiteren in die zwei Unterarten Metapneumovirus, welche das humane Metapneumovirus (hMPV) beinhaltet, und Pneumovirus mit dem humanen RSV unterteilt.<sup>4, 5</sup> Charakteristische Eigenschaften des Respiratory Syncytial Virus wie die Zahl und Anordnung der Gene, das Fehlen hämagglutinierender Eigenschaften und einer Neuraminidase-Aktivität grenzen das Virus von weiteren Paramyxoviren ab.<sup>4</sup>

### 1.1.2.2 Struktur und antigenetische Charakteristik

Das RS-Virus ist ein behülltes RNA-Virus mit einem Durchmesser von 150 – 300 nm und einer ausgeprägten Pleomorphie. Eine nicht-segmentierte, einzelsträngige RNA negativer Polarität bildet das Genom des Virus und formt in Verbindung mit viralen Proteinen das helikale Nukleokapsid des Erregers.<sup>6</sup> 11 Proteine werden vom Genom des Virus codiert, wobei jede messenger RNA für ein Protein zuständig ist, mit Ausnahme der M2 mRNA, die den Code für zwei separate Proteine enthält. In die Hülle des Virus integriert sind 3 transmembranöse Oberflächenproteine (F, G und SH), die unerlässlich für die Infektiosität und Pathogenität des RS-Virus sind. Das größere Glykoprotein G ist, obwohl es weder Hämagglutinin noch Neuraminidase besitzt, der primäre Mediator für das Andocken des Virus an der Wirtszelle. Der Eintritt des Virus in die Wirtszelle wird dann mittels Fusion der viralen und humanen Zellmembran durch das F Protein ermöglicht. Dieser Prozess ermöglicht die Zell zu Zell Verbreitung von RSV und resultiert in der synzytialen Eigenschaft von RSV. Eine erfolgreiche Verschmelzung der Membranen erfordert aber dennoch das Vorhandensein aller drei Oberflächenglykoproteine.<sup>4, 5</sup>

Signifikante Variationen des Genoms führen zur Aufteilung des RS-Virus in zwei Hauptgruppen A und B, die infolge von genetischen Abweichungen innerhalb und zwischen den Gruppen mehrere Subtypen haben.<sup>7</sup> Die primären Unterschiede betreffen dabei das Oberflächenglykoprotein G, dessen Aminosäuresequenz zwischen der RSV A und der RSV B Gruppe um ca. 50% differiert. Antikörper, die während der Infektion zur Abwehr vom Körper gegen den jeweiligen RSV-Strang gebildet werden, sind spezifisch auf das entsprechende G-Protein ausgerichtet.<sup>4</sup> Seitens einiger Autoren wird vermutet,

dass diese Variabilität innerhalb des speziellen Proteins unter den RSV Subtypen die Effektivität der Immunantwort des Körpers reduziert und Reinfektionen infolgedessen häufiger auftreten.<sup>8</sup> Im Gegensatz dazu ist die Aminosäuresequenz des F Proteins sehr konstant und neutralisierende Antikörper zeigen eine Kreuz-Aktivität zwischen den beiden Hauptgruppen. Die Übereinstimmung der Aminosäuresequenz bezogen auf das F Protein zwischen der RSV A und der RSV B Gruppe beträgt über 90 % und führt zu einem hohen Grad antigener Gemeinsamkeit.<sup>4</sup>

### **1.1.2.3 Replikation und Laboreigenschaften**

Das RS-Virus ist relativ labil und wird bei 55°C rasch zerstört. Bei 25°C sind nach 48 Stunden nur 10 %, bei 4°C nach einer Woche nur noch 1 % der Infektiosität vorhanden. Langsames Einfrieren und Auftauen sowie Änderungen im pH-Wert und der Temperatur werden seitens des Respiratory Syncytial Virus kaum vertragen. Der optimale pH-Wert für RSV liegt bei 7.5, während es bei sauren Medien (pH-Wert < 5) zu einer raschen Inaktivierung kommt.<sup>5</sup>

In der Umwelt ist das Überleben von RSV abhängig von der Eintrockenzeit und vom Taupunkt. In Sekretionen von Patienten/Innen kann das Virus auf glatten Oberflächen zwischen 3 bis 30 Stunden bestehen bleiben. Kürzer, meist unter 1 Stunde, ist die Überlebenszeit auf porösen Oberflächen, wie der Kleidung. Die Infektiosität von RSV auf den Händen ist interpersonell variabel, meist aber kürzer als 1 Stunde.<sup>9</sup>

In Zellkulturen zeigte sich ein charakteristischer zytopathischer Effekt von RSV, bestehend aus einer synzytialen Anordnung mit eosinophilen, zytoplasmatischen Einschlüssen. Die Synzytien waren durchschnittlich 2 bis 7 Tage nach Impfung der Kultur feststellbar und zu einer vollständigen Degeneration kam es innerhalb von 4 Tagen.<sup>10</sup>

## **1.1.3 Epidemiologie**

### **1.1.3.1 Geographische Verteilung und saisonales Muster**

RSV-Infektionen treten weltweit auf und weisen überall klinische Ähnlichkeiten mit schwersten Erkrankungen bei Säuglingen und zeitlebens rezidivierender Infektionen auf.<sup>1,8</sup> Geographische Unterschiede finden sich bezüglich des Zeitpunkts, der Dauer und der Intensität des RSV-Ausbruchs.<sup>4</sup> In gemäßigten Klimazonen kommen deutliche RSV-Ausbrüche in den Wintermonaten vor, während das RS-Virus in warmen und tropischen

Regionen längere Zeit vorhanden und durch eine weniger charakteristische Aktivitätsspitze gekennzeichnet ist.<sup>11, 12</sup> Verschiedene Studien aus der USA und einigen europäischen Ländern bestätigen die jährlichen Epidemien von RSV in gemäßigten Gebieten in den Monaten November bis April.<sup>13, 14, 15, 16, 17, 18</sup> Ein Aktivitätsmaximum des Respiratory Syncytial Virus wird innerhalb des angeführten Zeitraumes für die Monate Jänner und Februar, teilweise auch den Monat Dezember, angegeben.<sup>4, 14</sup> Die geographische Bedeutung bezüglich des saisonalen Auftretens von RSV wird in einer Studie von Medici und ihren Kollegen, in der sich deutlich ein Nord-Süd-Gefälle des Epidemieanfanges innerhalb Italiens zeigt, bemerkbar.<sup>16</sup>

Mit dem Ausbruch der RSV-Infektionen verbunden ist ein genereller Anstieg der Hospitalisationen von Kindern mit akuten unteren Atemwegsinfektionen, wobei diese Verknüpfung als Merkmal für den Beginn und Schweregrad der RSV-Aktivität in der Gesellschaft dient.<sup>19, 20</sup>

### **1.1.3.2 Virusstrang-Variationen**

Die Variationen der zirkulierenden RSV-Stränge werden ursächlich für die mannigfaltige klinische Bedeutung mit unterschiedlicher Intensität und Schweregrad innerhalb der RSV-Epidemien gesehen.<sup>21, 22</sup> Gewöhnlich zirkulieren die beiden Hauptgruppen A und B gleichzeitig während eines Virusausbruches, wobei das Verhältnis der Virusstränge saisonale und geographische Differenzen aufweisen kann und auch die Subtypen der A- und B-Gruppe bezüglich der Dominanz Unterschiede zeigen.<sup>21, 23</sup> Bedingt könnte dies durch die allgemeine Immunität der Bevölkerung sein, welche zu einem Selektionsvorteil für den RS-Virus-Strang, der am meisten vom zuletzt in der Gegend zirkulierenden Virus divergiert, führt.<sup>24</sup>

Studien aus der USA und dem United Kingdom legen ein Überwiegen der A-Stränge des RS-Virus nahe, wobei es zeitweise zu einem Wechsel mit darauffolgender Dominanz der B-Stränge kommt.<sup>7, 23</sup> Eine kürzlich in der USA vom CDC durchgeführte Studie über den Zeitraum von 4 Jahren lies ebenfalls die Überlegenheit von RSV A erkennen, als in 3 von 4 Jahren RSV A dominierte und sich über den gesamten Studienzeitraum eine Verteilung von 80 % RSV A zu 18 % RSV B und 2 % RSV A und B positiver Proben zeigte.<sup>13</sup> Eine Vorherrschaft der RSV A-Stränge zeigte sich auch in einer Studie aus Chile<sup>25</sup>, während in Studien in Tunesien<sup>26, 27</sup> die Hauptgruppe B des RS-Virus überwog.

Die Beziehung zwischen Gruppen und Subtypen der zirkulierenden Virusstränge und klinischer Manifestation sowie Schweregrad der RSV-Infektion ist unbeständig. Eine Verbindung zwischen höherem klinischen Schweregrad und der RSV Gruppe A wird von einigen Studien nahe gelegt.<sup>22, 23</sup> Fodha und Kollegen konnten in ihren Untersuchungen bezüglich des Schweregrades der Erkrankung aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen des RS-Virus, wie in anderen Studien gefunden, feststellen.<sup>26</sup>

### **1.1.3.3 Verbreitung der Infektion (Übertragung/Transmission)**

RSV ist ein sehr ansteckendes Virus, das primär durch engen Kontakt mit einer infizierten Person oder direkten Transport des infektiösen Sekrets in die Augen und Nase erworben wird.<sup>9, 28</sup> In einer Studie wurden 5 von 7 Personen, die über 2 bis 4 Stunden direkten Kontakt mit einem infizierten Kind hatten, infiziert, während keiner der 14 Probanden, die für dieselbe Zeit ca. 6 Fuß vom Kind entfernt saßen, erkrankte. Von 10 Freiwilligen, die nach dem Verlassen des Kindes den Raum betraten, kontaminierte Objekte und anschließend Nasen- und Augenschleimhaut berührten, steckten sich 4 Personen an. Eine hauptsächliche Übertragung des RS-Virus mittels kleiner Aerosolpartikel scheint aufgrund der klinischen und experimentellen Beobachtungen daher unwahrscheinlich. Größere Sekrettröpfchen dürften folglich die Verbreitung von RSV in der Bevölkerung bedingen.<sup>29</sup>

### **1.1.3.4 Prävalenz und Inzidenz**

RSV-Infektionen zählen zu den häufigsten Ursachen kindlicher Atemwegsinfektionen. 40 bis 90% der Bronchiolitis-Fälle und bis zu 50 % aller Spitalsaufnahmen infolge einer Pneumonie bei Säuglingen sind auf das RS-Virus zurückzuführen. Bei kindlicher Bronchitis sind 10 bis 30 % der Fälle durch eine RSV-Infektion bedingt, während das Virus bei weniger als 10 % der Kinder mit Krupp auftritt.<sup>14, 30, 31, 32, 33</sup> Bezüglich der durchschnittlichen jährlichen Raten an RSV-bedingten Hospitalisierungen zeigen sich abhängig vom beurteilten Altersbereich deutliche Unterschiede, wobei die Anzahl der Spitalsaufnahmen mit zunehmendem Alter der Kinder markant abnimmt.<sup>13, 14, 34, 35</sup> Bevölkerungsbezogene Studien aus der USA berichteten von jährlichen Hospitalisierungsraten infolge von RSV zwischen 3 bis 3,5 pro 1000 Kindern unter 5 Jahren. Für Säuglinge fanden sich Spitalsaufnahmezahlen von 13 pro 1000 Kinder unter einem Jahr und 17 pro 1000 Kinder unter 6 Monaten.<sup>13, 14</sup> Allgemein war die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr

um mehr als das Dreifache höher als jene für Influenza- und Parainfluenza-Infektionen.<sup>13, 36, 37, 38</sup>

Ähnliche Daten, die Anzahl der stationären Aufnahmen betreffend, fanden sich im europäischen Raum. Eine Studie aus Norwegen kam auf 21,7 Spitalsaufnahmen pro 1000 Kinder unter einem Jahr und 6,8 Hospitalisierungen pro 1000 Kinder zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr.<sup>17</sup> Weitere Studien in Europa bezogen auf die stationären Aufnahmen durch das RS-Virus ergaben jährliche Inzidenzen von 1117 pro 100.000 Kinder im Alter von 0 bis 3 Jahren in Deutschland<sup>19</sup> und 1042 pro 100.000 Kinder in England.<sup>38</sup>

Die höchste Rate der stationären Aufnahmen infolge des RS-Virus zeigt sich bei Säuglingen im Alter von 2 bis 6 Monaten, wobei der Mittelwert bei ca. 3 Monaten liegt.<sup>1</sup> Ausgenommen von der hohen Zahl an RSV-Infektionen sind Säuglinge in den ersten vier Lebenswochen, wofür maternale Antikörper, die in der Phase am höchsten vorhanden sind, verantwortlich sein dürften.<sup>39</sup> Transplazentar übertragene Antikörper, die spezifisch für die Neutralisierung des RS-Virus sind, finden sich in den Sera aller Termingeborenen und dürften ein Schutz vor frühen Infektionen sein.<sup>32</sup> Dieser Spiegel passiver Antikörper in Termingeborenen ist dem der Mütter ähnlich und nimmt innerhalb der ersten 6 Lebensmonate stetig ab.<sup>1</sup>

Ein weiterer Einfluss auf die Anzahl der RSV-bedingten Spitalsaufnahmen ist durch das Vorhandensein von Risikofaktoren gegeben. Eine Studie in Deutschland berechnete während der RSV-Saison (Oktober bis Mai) eine Inzidenz von 69,8 Fällen pro 1000 Frühgeborener unter der 36 SSW.<sup>40</sup> Weitere Risikofaktoren und deren Bedeutung im Rahmen einer RSV-Infektion bei Säuglingen sind im Kapitel „Risikofaktoren für eine Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion“ aufgelistet.

Das generelle Risiko einer Hospitalisierung infolge einer RSV-Infektion bei Säuglingen im 1. Lebensjahr beträgt 1,6 %.<sup>31</sup> Abhängig von geographischen und sozioökonomischen Faktoren variieren die RSV-bedingten Spitalsaufnahmeraten bezogen auf alle mit dem RS-Virus infizierten Säuglinge zwischen 0,1 % und 1 %.<sup>32</sup> Eine prospektive Studie über die Jahre 2000 bis 2004 in den Gegenden um Rochester, Nashville und Cincinnati (USA) beschäftigte sich neben der Anzahl der Hospitalisierungen mit den Notaufnahme- und Ambulanzbesuchen infolge von RSV-Infektionen. Das RS-Virus konnte dabei für 20 % der jährlichen Spitalsaufnahmen, 18 % der Notaufnahme- und 15 % aller Ambulanzbesuche bei Kindern unter 5 Jahren mit akutem Atemwegsinfekt als Erreger nachgewiesen werden. Im Rahmen der Studie zeigte sich, dass die geschätzte Anzahl ambulanter Besuche infolge

von RSV-Infektionen für Kinder unter dem 5. Lebensjahr ähnlich der Influenza-bedingten Ambulanzbesuche war. Bei Kindern unter dem 6. Lebensmonat fand sich aber eine deutliche Dominanz der Ambulanzbesuche aufgrund des RS-Virus.<sup>13</sup>

Die Mortalität betreffend stellten Shay und Kollegen über den Zeitraum von 19 Jahren eine jährliche Anzahl von ca. 500 Todesfällen durch RSV-Infektionen in den Vereinigten Staaten fest.<sup>41</sup> Generell wird die Mortalität aller RSV-infizierten Patienten/Innen zwischen 0,5 % und 4 % angegeben.<sup>16</sup> Eine Studie in Brasilien<sup>42</sup> ergab diesbezüglich eine prozentuelle Sterblichkeitsrate von 1,53 %, während nur 0,3 % aller aufgrund von RSV hospitalisierten Kinder unter 3 Jahren in Norwegen<sup>17</sup> infolge der Erkrankung verstarben. Bezüglich der Betroffenen konnte Thorburn<sup>43</sup> in einer Studie feststellen, dass nur Kinder mit vorbestehenden Erkrankungen oder Comorbiditäten verstarben. Eine gesteigerte Mortalitätsrate während der Epidemiezeit des RS-Virus konnte bei Kindern in der Forschung nicht festgestellt werden.<sup>44</sup>

#### **1.1.4 Pathologie und Pathogenese**

Die natürliche Inkubationszeit des RS-Virus wird zwischen 2 und 8 Tagen angegeben, wobei die Erkrankung meist nach 4 bis 6 Tagen auftritt. Ähnliche Ergebnisse mit einem Krankheitsbeginn nach 3 bis 8 Tagen und einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 5 Tagen fanden sich in einer experimentellen Studie, in welcher Erwachsene mit dem Virus infiziert wurden. Die gleich starke Empfindlichkeit der Nasen- und Augenschleimhaut als Eintrittsportal des RS-Virus sowie eine reduzierte Infektionsneigung der Mundschleimhaut wurden im Rahmen der Studie ebenfalls festgestellt.<sup>45</sup>

Im Rahmen einer primären RSV-Infektion kommt es bei betroffenen unteren Atemwegen häufig zu einer Bronchiolitis, die lymphozytäre, peribronchiale Infiltrate sowie Ödeme der Bronchialwand und des umgebenen Gewebes als klassische Pathologien aufweist.<sup>46, 47</sup> Beim Fortschreiten der Infektion kommt es zur Proliferation und Nekrose des bronchialen Epithels. In weiterer Folge wird darauf durch die abgestoßenen, nekrotischen Zellen und eine erhöhte Schleimproduktion das Lumen der Bronchioli und Alveolen eingeengt, was zu einer erschwerten Atmung während In- und vor allem Expiration führt. Pfeifende Atemgeräusche bei der Expiration sind als Konsequenz charakteristischer Weise zu finden. Eine Hyperinflation bedingt durch eine anfängliche partielle Obstruktion findet sich bei einigen Kindern. Luft gelangt in diesem Fall bei der Inspiration durch die verengten Atemwege in die Alveolen, kann diese aber infolge der verstärkten Einengung

bei positivem expiratorischen Druck nicht mehr verlassen. Bei kompletter Obstruktion wird die eingeschlossene Luft möglicherweise absorbiert, was zu multiplen Arealen fokaler Atelektasen führen kann, die teilweise im Röntgen sichtbar werden. Ein erhöhtes Lungenvolumen und eine gesteigerte expiratorische Resistenz sind Folge der Veränderungen.<sup>1,4,5</sup>

Pathologische Ergebnisse bei Patienten/innen mit Pneumonie zeigen interstitielle Infiltrate aus mononuklären Zellen, die von Ödemen und nekrotischen Arealen begleitet sind. Bei Säuglingen mit unterem Atemwegsinfekt findet sich häufig das klinische Erscheinungsbild von Bronchiolitis oder Pneumonie, während pathologisch beide Erkrankungen gleichzeitig auftreten.<sup>1,4,5</sup>

Eine histologische Veränderung in Richtung Genesung nach einer akuten Bronchiolitis fängt mit einer Regeneration des bronchialen Epithels in der ersten Woche der Erkrankung an, wobei eine komplette Regeneration einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt. Ziliarzellen können für einige Wochen nicht vorhanden sein und manche histologische Veränderungen bestehen sogar noch länger.<sup>1,4,5</sup>

### **1.1.5 Immunologie**

Das RS-Virus ist nur mäßiggradig invasiv und zytopathogen, weshalb eine mögliche Bedeutung der Immunabwehr für die Entstehung der Erkrankung und folgender Komplikationen angenommen wird.<sup>48</sup> Eine direkte Korrelation zwischen der Viruslast und der Histopathologie ist des Weiteren nicht vorhanden. In Tierversuchen konnte keine Verringerung der pulmonalen Pathologien mittels Reduktion der Viruslast des RS-Virus mit neutralisierenden Antikörpern festgestellt werden.<sup>49</sup>

Im Vergleich zu Kindern mit RSV-negativer Bronchiolitis fand sich bei Kindern mit RSV-Bronchiolitis in den nasalen Sekretproben eine erhöhte Anzahl von proinflammatorischen Zytokinen. Dieser Umstand bedingte allerdings keine Zunahme des Schweregrades der Erkrankung, sondern gewährleistete sogar einen gewissen Schutz vor Hypoxie.<sup>50</sup> Es scheint daher am wahrscheinlichsten, dass die Pathogenität der RSV-Infektion von verschiedenen Kombinationen zwischen Virus und Wirt beeinflusst wird.<sup>5, 51, 52</sup>

#### **1.1.5.1 Unspezifische Immunabwehr**

Mit Infektion des respiratorischen Epithels kommt es zur Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr, welche als erster Abwehrmechanismus gegen das RS-Virus in Säuglingen

fungiert.<sup>48, 53</sup> Chemokine und proinflammatorische Zytokine werden synthetisiert und Entzündungszellen, bestehend aus neutrophilen, eosinophilen Zellen, Monozyten und Makrophagen sowie T-Zellen und NK-Zellen mit Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) –Sekretion, gelangen in das betroffene Gewebe. In neueren Studien wird hier vor allem die Bedeutung der Toll-like-Rezeptoren (TLRs) bezüglich der Vermittlung und Bestimmung der Produktion von inflammatorischen Chemokinen und Zytokinen sowie deren Ausrichtung zu einer T<sub>H</sub>1 oder T<sub>H</sub>2-induzierten Immunantwort betont.<sup>53</sup>

### 1.1.5.2 Spezifische Immunabwehr

Die einzelnen Verteilungen und Interaktionen der verschiedenen Immunabwehr-Mechanismen bei primärer oder wiederkehrender RSV-Infektion sind nicht hinreichend bekannt. Es wird aber vermutet, dass eine ausgewogene Balance der einzelnen Komponenten des Immunsystems, welche durch Wirt und Virus beeinflusst werden, für eine effektive Immunantwort bei RSV-Infektion erforderlich ist.<sup>48, 52</sup>

Während der erstmaligen RSV-Infektion kommt es nach einigen Tagen zum vorübergehenden Auftreten von IgM-Antikörpern.<sup>48</sup> In der zweiten Woche treten IgG-Antikörper auf, welche ein Maximum in der vierten Woche erreichen und anschließend rückläufig sind. Die IgA-Antikörper Antwort im Serum ist dagegen bei Säuglingen sehr variabel. Die einzelnen Antikörper richten sich gegen verschiedene Proteine des RS-Virus, wobei die stärksten immunprotektiven Antigene die Oberflächenglykoproteine G und F sind.<sup>5</sup> Während Antikörper gegen das F-Protein kreuz-reaktiv zwischen den Virusstranggruppen A und B sind, wirken Antikörper gegen das G-Protein bei der primären Infektion Gruppen und Genotypen-spezifisch.<sup>54</sup> Eine breitere Reaktivität mit Kreuzreaktion der Antikörper, die auf das G-Protein reagieren, zeigt sich jedoch im Rahmen von sekundären Infektionen innerhalb der RSV-Gruppe A.<sup>55</sup>

Für die Beseitigung des Virus und die Genesung des Kindes spielt die zell-vermittelte Immunität eine zentrale Rolle, allerdings konnte kein protektiver Effekt vor erneuten Infektionen und Erkrankungen mit dem RS-Virus festgestellt werden. Die RSV-Infektion verursacht aber eine ausgeprägte T-Zell-Antwort mit sowohl T<sub>H</sub>1 als auch T<sub>H</sub>2-Dominanz. Bei T<sub>H</sub>1-dominanter Immunantwort, welche durch die Sekretion von IL-2, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  aus CD4<sup>+</sup> T-Zellen und die Produktion von CD8<sup>+</sup> cytotoxischen Zellen gekennzeichnet ist, erfolgt die Eliminierung des RS-Virus aus dem Körper bei gleichzeitiger Entstehung minimaler pulmonaler Zytopathologien. IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13, welche die Funktion

der CD8<sup>+</sup> T-Zellen verschlechtern, werden dagegen bei T<sub>H</sub>2-dominanter Immunantwort ausgeschüttet und führen zu einer eosinophilen Infiltration der Lunge sowie einer Hyperreaktivität der Atemwege.<sup>5</sup> Genetik, Alter, frühere RSV-Infektionen und spezifische Antigene beeinflussen die RSV-induzierte Immunreaktion in Richtung T<sub>H</sub>1- oder T<sub>H</sub>2-Dominanz.<sup>56</sup> Während G-Proteine, inaktivierte Viren und RSV-Infektionen bei wenige Monate alten Säuglingen eine T<sub>H</sub>2 dominierte Antwort induzieren, führen F-Proteine und Viren zu einer primären T<sub>H</sub>1-Immunreaktion.<sup>4, 5</sup>

Allgemein zeigt sich, dass Antikörper in der Mukosa, als primäre Abwehr gegen Infektionen der oberen Atemwege fungieren, Antikörper im Serum nur einen mäßigen Schutz vor RSV-Infektionen bieten und die T-Zell-mediierte Immunantwort für die Pathogenität und Virusentfernung der Erkrankung von Bedeutung ist.<sup>4, 5</sup>

### **1.1.6 Klinische Manifestation**

Eine erstmalige RSV-Infektion ist meist augenscheinlich, wobei jedoch die Symptome stark variieren und von einer einfachen Erkältung bis zu einer schweren Bronchiolitis reichen können.<sup>4</sup> Besonders bei Säuglingen führt die Primärinfektion mit RSV in den ersten Lebensmonaten zum Auftreten unterer Atemwegserkrankungen, welche sich meist als Bronchiolitis oder Pneumonie präsentieren.<sup>13, 57</sup> Schätzungen bezüglich primärer Infektionen, die zu einer Beteiligung des unteren Respirationstraktes führen, reichen hier von 30 % bis 70 %.<sup>32, 58</sup>

Symptome der oberen Atemwege wie Schnupfen und Husten gehen den Erkrankungen der unteren Atemwege gewöhnlich für einige Tage voraus. Leichtes Fieber für 2 bis 4 Tage ist häufig in dieser Anfangsphase der Erkrankungen vorhanden, verschwindet aber bis zum Auftreten einer unteren Atemwegserkrankung oder der Hospitalisierung. Eine Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung und Höhe sowie Dauer des Fiebers ist folglich nicht gegeben. Mit Verlagerung der Erkrankung in den unteren Respirationstrakt kommt es zum Auftreten weiterer Symptome wie einem verstärkten und teils produktiven Husten, einer Zunahme der Atemfrequenz, Dyspnoe und intercostalen Einziehungen. Auskultatorisch finden sich ein pfeifendes Atemgeräusch, vor allem bei Bronchiolitis, sowie knisternde Rasselgeräusche.<sup>1, 4, 5</sup> Rasche Veränderungen dieser klinischen Ergebnisse in ihrer Existenz und Intensität sind charakteristisch für eine Bronchiolitis, weshalb regelmäßige, wiederholte Beobachtungen des Säuglings für eine adäquate Therapie erforderlich sind.<sup>59</sup>

Die Dauer der akuten Erkrankung mit dem RS-Virus beträgt für die meisten Kinder 3 bis 10 Tage, wobei respiratorische Zeichen wie Husten noch für weitere 4 oder mehr Wochen vorhanden sein können. <sup>1,5</sup>

Allgemein kann die RSV-Infektion auch nur auf den oberen Atemtrakt beschränkt sein, was bei Kleinkindern in weiterer Folge meist mit Otitis media verbunden ist. <sup>5</sup> In 74 % der Kinder unter 3 Jahren mit einer akuten Otitis media konnte das RS-Virus in der Mittelohrflüssigkeit nachgewiesen werden. RSV wurde dabei als alleiniges Pathogen sowie in Verbindung mit Bakterien oder Viren gefunden, was für eine primäre als auch sekundäre Bedeutung des RS-Virus in der Pathogenese der Otitis media spricht. <sup>60, 61</sup> Eine Zusammenfassung der einzelnen Symptome und deren prozentuellem Auftreten bei hospitalisierten und ambulanten Kindern mit Respiratory Syncytial-Virusinfektion ist in Tabelle 1 aufgelistet.

**Tabelle 1: Symptome und deren prozentuelles Auftreten bei hospitalisierten und ambulanten Kindern mit Respiratory Syncytial-Virusinfektion**

	<i>Prozentuelles Auftreten von Symptomen bei hospitalisierten Säuglingen</i>	<i>Prozentuelles Auftreten von Symptomen bei ambulant betreuten Säuglingen und Kleinkindern</i>
Fieber	45 – 65	74 – 100
Husten	97 – 100	83 – 100
Rhinitis	56 – 82	45 – 73
Pharyngitis	45 – 54	20 – 30
Heiserkeit	-	6 – 20
Dyspnoe	50 – 78	70 – 90
muskuläre Einziehungen	36 – 68	40 – 100
Zyanose	11 – 25	-
pfeifende Atmung	45 – 76	17 – 34
Rasselgeräusche	27 – 72	60 – 75
Rhonchi	59 – 78	15 – 90
Otitis	31	10 – 34
Konjunktivitis	9	15 – 30
Erbrechen	45 – 52	20 – 27

übernommen von 1

Wiederkehrende Infektionen mit RSV sind aufgrund der inkompletten, unbeständigen Immunabwehr des Körpers gegen das RS-Virus extrem häufig, wobei Re-Infektionen beim Säugling sowie bei älteren Personen unabhängig vom gesundheitlichen Zustand auftreten können. <sup>58, 62</sup> Unter Kindern in Kindertagesstätten, die über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, erkrankten 98 % an einer RSV-Infektion während ihres ersten Jahres,

und 75 % bzw. 65 % während des zweiten und dritten Jahres. Eine Immunität, welche durch eine einzelne Infektion hervorgerufen wurde, zeigte hierbei keinen Effekt auf den Schweregrad der Erkrankung bei neuerlicher Infektion. Erst mit der dritten Infektion trat eine beträchtliche Reduktion der Krankheitsintensität auf.<sup>63</sup> Bezüglich wiederkehrender Infektionen bei Kleinkindern zeigte sich eine Erkrankung meist im oberen Atemwegstrakt, wobei bei 20 % bis 50 % der Kinder eine Beteiligung des unteren Respirationstraktes, welche meist milder verlief, vorhanden war.<sup>58</sup>

Erwachsene betreffend ist die Unterscheidung zwischen Influenza- und RSV-Infektionen aufgrund klinischer Ähnlichkeiten schwierig. RSV-Infektionen waren in einer Studie mit arbeitenden Erwachsenen aber signifikant häufiger mit Sinusitis, Otitis und einer längeren Dauer der Erkrankung im Vergleich zu Infektionen mit Influenza-Viren verbunden.<sup>62</sup>

## **1.1.7 Komplikationen**

### **1.1.7.1 Akute Komplikationen**

Unter den akuten Komplikationen von RSV-Infektionen bei Säuglingen nehmen Apnoen einen besonderen Stellwert ein. Retrospektive Datenerhebungen aus den Niederlanden stellten diesbezüglich fest, dass 21 % der Kinder unter dem 1. Lebensjahr, die aufgrund einer RSV-Infektion stationär aufgenommen worden waren, Apnoen aufwiesen.<sup>64</sup> Als Apnoe-Risikofaktoren bei Säuglingen wurden ein junges Alter (bei Termingeborenen unter 1 Monat sowie bei Frühgeborenen ein Alter unter der 48. postkonzeptionalen Woche) und das vormalige Auftreten von Apnoen identifiziert.<sup>65, 66</sup> Generell tritt die Apnoe am Beginn der RSV-Infektion auf und kann eventuell das initiale Symptom sein ehe Symptome der Atemwegsinfektion bemerkbar werden.<sup>5</sup>

Simultane oder sekundäre bakterielle Infektionen sind, wie in einigen Studien bestätigt wird, seltene Komplikationen einer RSV-Infektion. Eine retrospektive Studie fand nur bei 1,1 % der hospitalisierten Kinder, die an einer RSV-Bronchiolitis oder Pneumonie erkrankt waren, gleichzeitige bakterielle Infektionen, wobei in diesem Fall meist der Harntrakt betroffen war.<sup>67</sup> In einer weiteren prospektiven Studie konnten sekundäre bakterielle Infektionen bei Säuglingen mit RSV-positiven unteren Atemwegserkrankungen nur in weniger als 1 % der Fälle nachgewiesen werden.<sup>68</sup> Häufiger sind indessen Co-Infektionen mit anderen Viren, wie Adenoviren, Influenzaviren oder Parainfluenzaviren.<sup>69</sup>

Aspirationen stellen eine weitere akute Komplikation während RSV-positiven Bronchiolitiden dar, wobei sogar zuvor gesunde Säuglinge davon betroffen waren.<sup>70</sup>

### **1.1.7.2 Persistierende bzw. langandauernde Komplikationen**

Eine häufige Folge nach RSV-induzierten unteren Atemwegserkrankungen und Bronchiolitis im Säuglingsalter ist rezidivierendes Giemen während der Kindheit, wobei die direkte Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen unklar ist. In mehreren Studien konnte diesbezüglich nach Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus ein erhöhtes Risiko für rezidivierendes Giemen sowie Asthma nachgewiesen werden.<sup>71, 72, 73 148</sup> Regelmäßige Episoden mit pfeifender Atmung traten besonders in den ersten Jahren nach einer Bronchiolitis auf, nahmen mit zunehmendem Alter des Kindes aber an Häufigkeit ab. Kinder, die in ihrer Vergangenheit an einer RSV-Infektion des unteren Respirationstraktes erkrankt waren, wiesen in der Tucson-Studie ein erhöhtes Risiko für rezidivierendes Giemen im Alter von 6 Jahren, nicht jedoch im Alter von 13 Jahren, auf.<sup>71</sup> Im Unterschied dazu wurde in einer aktuellen prospektiven Studie von Sigurs und Kollegen bei Kindern mit schwerer RSV-Bronchiolitis im ersten Lebensjahr eine persistierende erhöhte Asthma-Prävalenz bis ins junge Erwachsenenalter beobachtet.<sup>148</sup> Eine Studie aus Dänemark ergab indessen, dass asthmatische Disposition und rezidivierendes Giemen entscheidende Faktoren für folgende Hospitalisierungen bei RSV-Infektion sind.<sup>74</sup> Weitere Studien werden zeigen welche Verbindung zwischen RSV-Infektionen, Asthma und rezidivierendem Giemen besteht.

Bezüglich einer Verbindung zwischen RSV-positiven unteren Atemwegsinfektionen und darauffolgenden Atopien konnten Studien keine signifikanten Verknüpfungen feststellen.

<sup>71, 72</sup>

### **1.1.8 Diagnostik**

Aufgrund des charakteristischen Erscheinungsbildes von RSV-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern wird die Diagnose häufig klinisch unter Berücksichtigung des Alters, der Symptome sowie der vorhandenen RSV-Saison gestellt.<sup>4, 5</sup> Viruskultur, Serologie, Immunfluoreszenz bzw. Antigen-Nachweis und PCR sind jene Methoden, anhand derer eine Diagnostik im Labor durchgeführt wird.<sup>75</sup> Die Isolation des RS-Virus aus der Gewebekultur war vormals die Standardtechnik zur Diagnostik, ist nun aber durch neuere Verfahren wie Enzym-Immunoassays und die PCR abgelöst worden. Viruskulturen kommen

nun aufgrund der erforderlichen Dauer (im Durchschnitt zwischen 3 bis 5 Tagen), des Bedarf einer sensitiven Zellkultur sowie der Erfordernis von technischer Fachkenntnis seltener zur Verwendung.<sup>76</sup>

Multiple direkte Antigen-Nachweis-Tests, darunter vor allem Enzym-Immunassays, dienen am häufigsten zur Diagnostik des RS-Virus. Sie haben den Vorteil einer raschen Diagnostik, einfachen Handhabung sowie relativ geringer Kosten, Nachteil ist die große Bandbreite an Spezifität (75 % bis 100 %).<sup>76</sup>

Höhere Raten an Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnose von RSV-Infektionen finden sich bei PCR-Ergebnissen. Eine Studie bei Patienten/Innen auf der PICU ergab eine Verdoppelung des diagnostischen Virusnachweis im Vergleich zu Viruskultur und Immunfluoreszenz.<sup>76, 77</sup>

Serologien kommen gewöhnlich in der Forschung zur Anwendung und sind in der akuten Diagnostik der Erkrankung und Behandlung des Patienten nicht hilfreich.<sup>76</sup>

### **1.1.9 Therapie**

Für die meisten Kinder, die an einer RSV-Infektion leiden, ist eine unterstützende Therapie mit gelegentlichem Absaugen der Nasenwege und einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr ausreichend.<sup>4, 5, 78</sup> Eine unterstützende Sauerstoffgabe bei zuvor gesunden Säuglingen wird von der American Academy of Pediatrics bei einem persistierenden SpO<sub>2</sub>-Wert unter 90 % empfohlen, wobei die Atemanstrengung des Kindes in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollte.<sup>59</sup>

Bronchodilatoren, Kortikosteroide und Antibiotika zur Behandlung der RSV-positiven unteren Atemwegsinfektion bei Säugling sind häufig angewendete Medikamente, zeigen aber innerhalb verschiedener Länder und Spitäler eine starke Variabilität in ihrer Anwendung. Eine Studie diesbezüglich ergab, dass durchschnittlich 75 % bis 80 % der Kinder, die aufgrund einer RSV-Infektion stationär aufgenommen wurden, Bronchodilatoren zur Therapie und 10 % bis 40 % Kortikosteroide erhielten.<sup>79</sup> Bezüglich der Wirkung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergen Bronchodilatoren ergaben mehrere Studien widersprüchliche Ergebnisse. Eine vorübergehende Verbesserung des klinischen Zustandes findet sich laut einer Meta-Analyse in höchstens 1 von 4 mit Bronchodilatoren behandelten Kindern, wobei ein klinischer Nutzen fraglich ist. Eine routinemäßige Anwendung von Bronchodilatoren wird aufgrund dessen seitens der American Academy of Pediatrics nicht empfohlen.<sup>59</sup> Kortikosteroide, die zur Kontrolle der Entzündung der Atemwege und

darauflfolgender respiratorischer Symptome eingesetzt werden, konnten in der Mehrzahl der Studien keine relevante Reduktion die Symptome des unteren Atemwegstraktes, die Spitalsdauer oder den Bedarf einer mechanischen Beatmung betreffend, aufweisen. Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Kindern mit einer RSV-Infektion ist aufgrund der geringen Rate an sekundären bakteriellen Infektionen nicht indiziert und sollte für tatsächliche bakterielle Co-Infektionen reserviert sein.<sup>75</sup>

Die einzige spezifische antivirale Therapie für RSV-positive untere Atemwegserkrankungen bei hospitalisierten Säuglingen ist Ribavirin. Eine Anwendung von Ribavirin wird derzeit nur in selektierten Fällen bei Säuglingen mit Risikofaktoren sowie bei Säuglingen mit schweren Atemwegserkrankungen empfohlen.<sup>75</sup>

### **1.1.10 Prophylaxe**

Als Prophylaxe für Säuglinge, die zur Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer schweren oder komplizierten RSV-Infektion zählen, wird Palivizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das F Glykoprotein des RS-Virus, monatlich während der RSV-Saison intramuskulär (15 mg/kg) injiziert.<sup>80</sup> Die Hospitalisierungsrate infolge einer RSV-bedingten Erkrankung konnte mit Hilfe dieser prophylaktischen Maßnahmen um 55 % reduziert werden. Abhängig von den einzelnen Untergruppen schwankte die Reduktion der Hospitalisierungsrate zwischen 39 % und 78 %, wobei Kinder mit bronchopulmonalen Dysplasien geringere Rate aufwiesen.<sup>81</sup> Eine Infektion mit dem RS-Virus wird mittels Palivizumab nicht verhindert, die Prophylaxe führt aber zu einem geringern Schweregrad der Erkrankung, reduziert das Risiko für die Entstehungen einer unteren Atemwegserkrankung und senkt die Notwendigkeit einer Hospitalisierung.<sup>5</sup> Die Prophylaxe ist derzeit für Kinder mit speziellen Risikofaktoren wie Frühgeburtlichkeit, chronischen Lungenerkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten/-suppression und kongenitalen Herzerkrankungen empfohlen.<sup>82, 83</sup>

## **1.2 Inflenzaviren**

### **1.2.1 Geschichtliches**

Influenza ist eine akute, meist selbstlimitierende Erkrankung, welche durch Infektionen mit dem Influenza-Virus Typ A und/oder B verursacht wird. Periodisch auftretenden Epidemien, welche durch Fieber und respiratorische Beschwerden gekennzeichnet gewesen sind, sind infolge des Influenza-Virus zumindest über die vergangenen 400 Jahre verursacht worden. Das plötzliche Aufkommen der Epidemie und die Häufigkeit von Husten ermöglichen trotz fehlender charakteristischer Manifestation die Identifikation dieser vergangenen Epidemien.<sup>5</sup>

Eine Isolation des Virus gelang Smith<sup>84</sup> und Kollegen erstmals 1933 für das Influenza A-Virus. 1939 wurde darauf von Francis<sup>85</sup> das Influenza B-Virus isoliert und 1950 Influenza C von Taylor.<sup>86</sup> Seit damals ist das Virus vermutlich intensiver studiert worden als jedes andere humane Virus. Die Struktur des Influenza-Virus ist gut definiert, einzelne Segmente des Genoms sind sequenziert und große Bemühungen wurden in die Entwicklung von Impfungen und antiviralen Medikamenten gesteckt.<sup>78</sup>

### **1.2.2 Ätiologie**

#### **1.2.2.1 Klassifikation**

Influenza-Viren gehören zur Familie der Orthomyxoviren und sind aufgrund antigener Unterschiede in die drei Virustypen Influenza A, Influenza B und Influenza C unterteilt. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Virustypen finden sich bezüglich der Genetik, Struktur, Epidemiologie und klinischen Charakteristik der Influenza-Viren, sowie die infizierten Wirte betreffend. Eine aus Wirtszellzytoplasmamembran hervorgegangene Lipidhülle, Glykoproteine für den Viruseintritt und –austritt in bzw. aus der Zelle und ein segmentiertes Genom bestehend aus einer einzelsträngigen RNA von negativer Polarität treten bei allen Influenza-Viren auf.<sup>4, 5, 87</sup>

Die Standardnomenklatur für Influenza-Viren inkludiert den Virustyp, den Ort, der erstmaligen Virusisolation, eine laufende Nummer und das Jahr der Isolation. Eine weitere

Unterteilung findet sich bei Influenza A-Viren abhängig von deren Hämagglutinin- und Neuraminidase-Aktivität.<sup>4, 5, 28</sup>

### **1.2.2.2 Struktur und antigenetische Charakteristik**

Influenza-Viren sind behüllte Viruspartikel, die einen Durchmesser von 80 nm bis 120 nm aufweisen und eine sphärische, filamentöse oder ikosaederförmige Struktur besitzen.<sup>4, 5, 6, 87</sup> Ihr Genom besteht im Fall von Influenza A und B aus 8, bei Influenza C aus 7, Segmenten, welche zusammen mit Nukleoproteinen und den Polymeraseproteinen (PB1, PB2 und PA) das helikale Nukleokapsid bilden.<sup>6, 87</sup> Insgesamt werden neben den Oberflächen-Glykoproteinen Hämagglutinin und Neuraminidase, die bedeutende Faktoren für die Immunabwehr sind, 8 weitere Proteine vom Virus codiert.<sup>4</sup> Für den Eintritt und die Freisetzung der viralen RNA in der Wirtszelle ist hiervon neben dem Glykoprotein Hämagglutinin das Membranprotein M2 ein entscheidender Faktor.<sup>88</sup>

Als bekannte Antigene fungieren derzeit 4 Proteine der Influenza-Viren. Nukleoprotein und Matrixprotein sind von diesen Proteinen stabil und bezüglich ihrer antigenen Wirkung Virustypen-spezifisch, weshalb das Nukleoprotein als antigene Basis für die Diagnostik der Virusstränge als A, B oder C verwendet wird. Ein protektiver Effekt der Antikörper, die regelmäßig nach dem Auftreten natürlicher Infektionen gegen das Nukleoprotein und Matrixprotein gebildet werden, ist aber aufgrund der Kurzlebigkeit dieser Antikörper nur eingeschränkt vorhanden.<sup>4</sup> Hämagglutinin- und Neuraminidase-Antigene sind im Gegensatz zu oben genannten Antigenen variabel und Subtypen-spezifisch. Während das Hämagglutinin für die Bindung des Virus an die Membran der Wirtszelle sowie für deren Fusion mit der viralen Membran zuständig ist, scheint die Neuraminidase bei der Freisetzung des Virus aus der infizierten Zelle notwendig zu sein.<sup>4, 87</sup> Bezüglich der antigenen Wirkung finden sich in Influenza A Viren zumindest 16 stark von einander abweichende, unterschiedliche Hämagglutinin-Subtypen (H1 bis H16) sowie 9 unterschiedliche Neuraminidase-Subtypen (N1 bis N9), wobei in den letzten Jahren in der Bevölkerung nur die Hämagglutinin-Glykoproteine H1 bis H3 und die Neuraminidasen N1 und N2 gefunden wurden.<sup>4, 5, 78, 87</sup>

Die Variationen in der Ausprägung von Hämagglutinin und Neuraminidase dienen als Basis für Antigen-Drift oder –Shift in den vorherrschenden Viren. Während es beim Antigen-Drift zu einer geringen Veränderung, meist Resultat einer Punktmutation, ohne Änderung des Subtypen in einem der Glykoproteine kommt, beinhaltet ein Antigen-Shift

die Entstehung eines anderen Subtypen. Eine solche starke Veränderung der Antigenspezifität mittels Antigen-Shift entsteht während simultaner Infektionen von Menschen und Tieren durch ein Reassortment der Gensegmente zwischen humanen und tierischen Influenzaviren. Es kommt somit zur Entstehung eines neuen Subtypen, gegen welchen noch keine Immunität vorhanden ist, wodurch eine Pandemie bedingt werden kann.

### **1.2.3 Epidemiologie**

#### **1.2.3.1 Geographische Verteilung und saisonales Muster**

Infektionen mit Influenza-Viren weisen allgemein eine saisonale Periodik auf, wobei Epidemien in den gemäßigten Klimazonen gewöhnlich in den Wintermonaten vorkommen. Die nördliche Hemisphäre betreffend zeigten sich in Studien diesbezüglich vor allem Influenza-Aktivitätsspitzen in den Monaten Jänner und Februar, teilweise auch Dezember.<sup>14, 18, 19, 36, 38, 89, 90</sup> Eine Tendenz zu einem früheren Auftreten der Influenza-Epidemien mit Beginn im November wurde von Glezen seit dem Jahr 2000 in Texas festgestellt.<sup>91</sup>

Weniger vorhersagbar als in den gemäßigten Klimazonen ist das Auftreten von Influenza-Infektionen in tropischen Regionen. In einigen Gebieten kann es jährlich zu zwei Virusausbrüchen kommen, während in anderen Regionen eine Epidemie mit Influenza-Viren nur in der Regensaison auftreten kann.<sup>4</sup>

#### **1.2.3.2 Verbreitung der Infektion (Übertragung/Transmission)**

Die Übertragung von Influenza-Viren erfolgt in erster Linie mittels kleiner Tröpfchen und Aerosolpartikel, die beim Husten und Niesen von infizierten Personen weitergegeben werden.<sup>4, 28, 87</sup> Diese Übertragungswege betreffend ergab eine Studie an Meerschweinchen eine verbesserte Transmission der Influenza-Viren bei kaltem Klima und geringer Luftfeuchtigkeit, was vermutlich auch eine bedeutende Rolle für das saisonale Auftreten der Influenza-Epidemien spielt.<sup>92</sup> Neben der oben erwähnten Übertragungsart ist zusätzlich eine Virusverbreitung durch direkten Kontakt mit kontaminierten Gegenständen möglich.<sup>4, 28, 87</sup>

Influenza-Viren sind hoch kontagiös, weshalb eine relativ geringe Dosis an Viren für die Infektion von Kontaktpersonen ausreichend ist. Dies in Verbindung mit einer kurzen

Inkubationszeit von durchschnittlich 2 bis 3 Tagen und der ausgedehnten Virusausscheidung von infizierten Personen führt zu einer sehr raschen Virusverbreitung. Die Ansteckungsfähigkeit beginnt bereits einen Tag vor dem Auftreten klinischer Symptome und die allgemeine Virusausscheidung dauert abhängig vom Virusstrang ein bis zwei Wochen, bei Säuglingen eventuell auch 3 Wochen.<sup>4, 28, 87</sup>

Bezüglich der Verbreitung in der Bevölkerung zeigte sich in Studien zu Beginn der Influenza-Epidemie eine häufige Infektion von Kindergarten- und Schulkindern, die in weiterer Folge ihre Eltern und jüngeren Geschwister infizierten.<sup>87, 93, 94</sup>

### **1.2.3.3 Prävalenz und Inzidenz**

Influenza-Viren sind generell ein wichtiger Auslöser von Atemwegsinfektion, wobei die Inzidenz der Infektionen im Verlauf der Jahre abhängig vom Virussubtyp variiert.<sup>28</sup> Bevölkerungsdynamiken wie die zunehmende Bevölkerungsdichte durch Urbanisierung und der rege Reiseverkehr führen des Weiteren zu einer Erleichterung der Virusverbreitung und erhöhter Morbidität.<sup>91, 95</sup>

Die Verteilung in der Bevölkerung betreffend findet sich für Infektionen mit Influenza-Viren eine U-förmige Kurve, welche die meisten Erkrankungen bei Kindern und die höchste Mortalität bei älteren Menschen zeigt.<sup>5, 44</sup> Eine Studie bezüglich der Hospitalisierungsraten konnte hier für gesunde Kinder unter dem 1. Lebensjahr ähnliche Zahlen wie für ältere Menschen mit einem hohen Influenza-Risiko aufweisen.<sup>96</sup> Während die durchschnittlichen jährlichen Hospitalisierungsraten für Kinder unter 5 Jahren in mehreren Studien aus der USA zwischen 0,6 und 0,9 pro 1000 Kindern lagen, fanden sich für Säuglinge Spitalsaufnahmezahlen von 1,7 pro 1000 Kinder unter einem Jahr und 4,5 pro 1000 Kinder unter 6 Monaten.<sup>14, 36</sup>

Studien aus dem europäischen Raum ergaben jährliche Hospitalisierungsraten aufgrund der Influenza-Viren von 123 pro 100.000 Kinder unter 3 Jahren in Deutschland<sup>19</sup> und 144 pro 100.000 Kinder unter 6 Jahren in England<sup>38</sup>. Ähnliche Daten wurden des Weiteren in Studien aus Australien<sup>97</sup> und Kanada<sup>35</sup> gefunden, wobei in letzterer Studie Kinder zwischen 6 und 11 Monaten die meisten stationären Aufnahmen infolge von Influenza-Infektionen aufwiesen.

Ein Einfluss von Risikofaktoren auf die Anzahl der stationären Aufnahmen infolge einer Influenza-Infektion findet sich ebenfalls in der Literatur, wobei sich bei Kindern mit chronischen Erkrankungen eine 4- bis 21-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine

stationäre Aufnahme während der Influenza-Periode zeigte.<sup>89</sup> Bezüglich des Risikofaktors „Asthma“ konnte in einer prospektiven Studie eine signifikante Erhöhung der Hospitalisierungsrate bei Kindern mit Asthma im Vergleich zu gesunden Kindern im Alter von 6 bis 23 Monaten festgestellt werden.<sup>98</sup> Eine weitere detaillierte Auflistung der Risikofaktoren und deren Einfluss auf Influenza-Infektionen findet sich im Kapitel „Risikofaktoren für eine Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion“.

Weitere interessantere Punkte sind neben der Anzahl der Hospitalisierung die Ambulanzbesuche infolge von Influenza-Infektionen. Eine Studie diesbezüglich ergab, dass im jährlichen Durchschnitt von 100 Ambulanzbesuchen bei Kindern 6 bis 15 auf Influenza-Viren zurückzuführen sind. Die zusätzliche Anzahl ambulanter Behandlungen im Winter betreffend konnten Influenza-Viren bei 10 % der Kinder unter 6 Monaten und in 14 % der Fällen bei Kindern zwischen 6 und 12 Monaten als Auslöser gefunden werden.<sup>96</sup> Die Mortalität bei unter 18-Jährigen betreffend ergab eine Studie während der Influenza-Saison 2003/2004 in den Vereinigten Staaten eine Anzahl von 153 Todesfällen, wobei 47 % davon bei zuvor gesunden Kindern auftraten. 31 % der Betroffenen verstarben außerhalb eines Spitals und 45 % innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der Erkrankung. Die höchste Mortalitätsrate fand sich bei Kindern unter 6 Monaten mit einer Zahl von 0,88 pro 100.000 Kinder.<sup>99</sup> Eine erhöhte Mortalitätsrate während der Influenza-Virus aktiven Perioden konnte bei Kindern in einer weiteren Studie aber nicht festgestellt werden.<sup>44</sup>

#### **1.2.4 Pathologie und Pathogenese**

Influenza-Infektionen werden durch mehrere Faktoren beeinflusst, wobei die Influenza-Viren für das Auftreten einer Atemwegserkrankung an Epithelzellen andocken, die Schleimhautschicht des Respirationstraktes durchdringen sowie der Inaktivierung durch unspezifische Inhibitoren und spezifische lokale Antikörper entgehen müssen. Eine anschließende Virusreplikation erfolgt nach Aufnahme des Influenza-Virus in die Wirtszelle und führt in weitere Folge durch verschiedenste Mechanismen zum Zelltod. Nekrosen von Ziliarzellen kommen so bereits am ersten Tag nach Auftreten klinischer Symptome vor.<sup>4, 5</sup> Eine Verbindung zwischen dem Auftreten dieser klinischer Symptome und der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen konnte diesbezüglich in verschiedenen Studien gezeigt werden.<sup>100</sup>

Histopathologisch finden sich neben den Epithelschäden zelluläre Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus Lymphozyten und Histiozyten zusammensetzen. Ein Verlust der

normalen Ziliarzellen zeigt sich bei Tracheitis, Bronchitis und Bronchiolitis. Makroskopisch sind eine submukosale Hyperämie, fokale Hämorrhagien, Ödeme und zelluläre Infiltrate ersichtlich. Neutrophile und mononukleäre Zellen in Kombination mit Fibrin und ödematöser Flüssigkeit finden sich in den Alveolen, deren Kapillargefäße hyperämisch sein und intraalveolären Blutung aufweisen können.<sup>5</sup> Ein Unterschied in den pathologischen Ergebnissen aus Lungenbiopsien zwischen letalen Fällen und nicht-letalen Fällen konnte nicht festgestellt werden.<sup>101</sup>

Die Pathophysiologie betreffend finden sich auch bei unkomplizierten Influenza-Infektionen Veränderungen der pulmonalen Funktion wie eine Steigerung des pulmonalen Widerstandes.<sup>102</sup>

### **1.2.5 Immunologie**

Epidemiologische und experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, dass eine Infektion mit Influenza-Virus zu einer lebenslangen Resistenz gegen erneute Infektionen mit dem homologen Virus führen kann. Aufgrund kreuz-reaktiver Reaktionen konnte zudem ein Schutz unterschiedlichsten Grades innerhalb der Gruppe des Subtypen festgestellt werden.<sup>5</sup> Diese Immunität gegen Influenza-Viren resultiert aus einer komplexen Verbindung von humoralen, sekretorischen und zell-vermittelten Mechanismen.<sup>4</sup> Systemische und lokale Antikörper sowie zytotoxische T-Zellen werden im Rahmen der Influenza-Infektion aktiviert und sind in weitere Folge für die momentane Genesung und Verhinderung von Re-Infektionen verantwortlich.<sup>5</sup>

#### **1.2.5.1 Antikörper Immunantwort**

Infektionen mit Influenza-Viren führen zur Entstehung von Antikörpern, die sich gegen die Oberflächenproteine Hämagglutinin und Neuraminidase sowie gegen das M- und NP-Protein des Virus richten.<sup>4, 5</sup> Innerhalb von 2 Wochen nach Infektion mit dem Influenza-Virus, bei Re-Infektionen eventuell rascher, kommt es im Serum zum Auftreten von Immunglobulin-Antikörpern wie IgM, IgA und IgG, gegen das Glykoprotein Hämagglutinin.<sup>5</sup> Parallel dazu entwickeln sich Antikörpern gegen das Neuraminidase-Protein des Virus.<sup>103</sup> Eine maximale Aktivität der Antikörper-Antwort wird 4 bis 7 Wochen nach der Infektion gefunden und sinkt darauf langsam ab, wobei sich im Labor Werte noch Jahre nach der Infektion finden können.<sup>5</sup> Während Hämagglutinin-inhibierende Antikörper eine protektive Wirkung gegen die Erkrankung und Infektion

aufweisen, führen Anti-Neuraminidase Antikörper zu einer Reduktion des Schweregrades der Erkrankung und einer Verminderung der Virusausscheidung, ermöglichen aber weiterhin eine Infektion mit dem Influenza-Virus.<sup>4, 5, 104</sup> Antikörper gegen das Nukleokapsid und Matrix-Protein scheinen indessen eine abschwächende Wirkung auf die Transmission zu haben.<sup>4</sup>

Bezüglich der lokalen, mukosalen Antikörper konnten die Immunglobuline IgA und IgG in Nasensekreten nachgewiesen werden, wobei das sekretorische Immunglobulin A für die Verhinderung einer Infektion mit dem Influenza-Virus wichtig ist.<sup>4</sup>

Sowohl lokale als auch systemische Antikörper können in ausreichend hohen Konzentrationen selbstständig eine protektive Wirkung aufweisen, wobei die optimale Protektion dann gegeben ist wenn Serum- und nasale Antikörper gemeinsam vorhanden sind.<sup>105, 106</sup>

#### **1.2.5.2 Zell-vermittelte Immunantwort**

Zusätzlich zu den einzelnen Antikörpern sind zell-vermittelte Immunreaktionen mittels B-Zellen, CD4<sup>+</sup> T-Zellen und CD8<sup>+</sup> T-Zellen im Schutz gegen eine Erkrankung und bei der Genesung einer Influenza-Infektion zu beachten. Gedächtnis-T-Lymphozyten könnten diesbezüglich eine Reduktion des Schweregrades der Erkrankung und eine raschere Erholung nach einer Infektion mit dem Influenza-Virus bedingen.<sup>5</sup>

#### **1.2.6 Klinische Manifestation**

Erkrankungen infolge einer Influenza A Virusinfektion können Personen jeder Altersgruppe betreffen und sind meist durch eine Infektion der Atemwege und erhöhte Temperatur gekennzeichnet. Im Fall einer klassischen unkomplizierten Influenza-Infektion kommt es hierbei nach einer Inkubationszeit von 1 bis 2 Tagen zum plötzlichen Auftreten von Symptomen. Initial dominieren dabei systemische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgien, ein allgemeines Unbehagen und Appetitlosigkeit. Diese systemischen Beschwerden bestehen gewöhnlich für 3 Tage, wobei das Fieber auch 5 Tage andauern kann. Bezüglich des Fiebers zeigt sich des Weiteren eine Verbindung zwischen der Höhe der Temperatur und dem Schweregrad der Erkrankung, wobei die Temperatur bei Kindern und Jugendlichen zwischen 39°C und 41°C variiert und eine inverse Korrelation mit dem Alter aufweist. Respiratorische Symptome, insbesondere trockener Husten, starke Schmerzen im Bereich des Rachens, eine verstopfte Nase und

Schnupfen, sind mit Auftreten der Erkrankung meist vorhanden, werden aber durch die systemischen Beschwerden überschattet. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung werden Heiserkeit und Halsschmerzen deutlicher und bestehen gewöhnlich noch 3 bis 4 Tage nach Rückgang des Fiebers.<sup>4,5</sup>

Die Symptome von Kindern und Erwachsenen mit Influenza-Infektion betreffend konnte eine Studie mehrere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen, wobei das plötzliche Auftreten der Erkrankung, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen, Erbrechen und Übelkeit, cervikale Adenopathie sowie eine Temperatur über 38,9°C bei Kindern signifikant häufiger auftraten.<sup>107</sup>

Die höchste Erkrankungsrate während Influenza-Epidemien wurde in der Gruppe der Schulkinder festgestellt, was sich in einer hohen Anzahl an Fehlstunden von der Schule und häufigen Besuchen von medizinischen Einrichtungen widerspiegelte.<sup>108</sup>

#### **1.2.6.1 Klinische Symptome bei Säuglingen, Klein- und Kindergartenkindern (< 5 Jahren)**

Bei jüngeren Kindern führen Influenza-Virusinfektionen zu Symptomen, die jenen von anderen Viruserkrankungen des Respirationstraktes (RSV, Parainfluenza, Rhinovirus, Adenovirus) sehr ähnlich sind. Laryngotracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie sowie Erkrankungen der oberen Atemwege können bei diesen Kindern durch Influenza-Viren bedingt sein. Eine erstmalige Infektion mit Influenza A führt zudem typischerweise zu einer Erkrankung des oberen Respirationstraktes mit gleichzeitigem Vorhandensein von Fieber. Die Temperatur ist oft stark erhöht und übersteigt in den meisten Patienten/Innen den Wert von 39,5°C. Ein Schnupfen und Husten sowie eine gewisse Gereiztheit des Kindes sind des Weiteren häufig zu finden.<sup>4</sup>

Die besondere Bedeutung von Fieber und Husten als klinische Manifestationen der Influenza-Infektion spiegelt sich auch in mehreren Studien wieder, die Fieber in 88 % bis 95 % und Husten in 75 % bis 87 % der betroffenen Kinder feststellten.<sup>36,38, 109, 110, 111, 112</sup>

Eine Beteiligung der Lunge ist in 5 % bis 10 % der infizierten Kinder vorhanden, wobei dieser Prozentsatz bei hospitalisierten Kindern bis zu 50 % betragen kann.<sup>4</sup> Die Entlassungsdiagnosen betreffend fand sich diesbezüglich in einer prospektiven Studie von Iwane und Kollegen bei 20 % der Influenza-infizierten, hospitalisierten Kinder unter 5 Jahren eine Bronchiolitis und in 5 % eine Pneumonie als Diagnose.<sup>14</sup> Eine akute Otitis media bei welcher das Influenza-Virus laut Studien in 42 % der Fällen in der Flüssigkeit

des Mittelohres gefunden werden konnte und in 20 % das einzige Pathogen war, ist als Komplikation häufig vorhanden.<sup>60, 61</sup> Die erwähnten Symptome und deren Häufigkeit bei Influenza-Infektionen sind für Kinder unter 5 Jahren in Tabelle 2 auf der nächsten Seite aufgelistet.

Im Gegensatz zu älteren Kindern und Erwachsenen konnten gastrointestinale Beschwerden seitens mehrerer Studien bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr festgestellt werden, wobei vor allem Durchfall und Erbrechen als Symptome vorhanden waren.<sup>4, 111</sup> Unter 33 Kindern unter dem 6. Jahr, die infolge einer Influenza-Infektion in England stationär aufgenommen wurden, präsentierten sich 10 (30 %) mit Durchfall und 16 (48,5%) der Kinder litten an Erbrechen.<sup>38</sup>

Fieberkrämpfe infolge des plötzlichen Anstieges der Körpertemperatur werden von mehreren Autoren als Komplikation bei Kindern mit Influenza-Infektion beschrieben.<sup>4</sup> In einer Studie aus Hongkong fanden sich diesbezüglich bei 20 % der Kinder, die infolge einer Influenza-Infektion stationär aufgenommen wurden, Fieberkrämpfe.<sup>113</sup> Eine weitere Studie aus Kanada ergab in 30 % der Fälle einen Fieberkrampf als Aufnahmediagnose bei Influenza bedingten stationären Aufenthalten.<sup>35</sup>

**Tabelle 2: Relative Häufigkeit klinischer Manifestationen von Influenza-Virusinfektionen bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr.**

	Häufigkeit
URTI (obere Atemwegsinfektion)	++++
Laryngitis	+
Bronchitis	+
Bronchiolitis	+
Pneumonie	+
Husten	++++
Appetitlosigkeit	++
Schnupfen	++
Erbrechen	++
Durchfall	+
Halsschmerzen	+
Fieber	++++
Pharyngitis	+++
cervikale Adenitis	++
Otitis media	++
Krämpfe	+
Exanthem	+
generalisierte Adenitis	+

++++ 76 bis 100 %, +++ 51 bis 75 %, ++ 26 bis 50 % und + 1 bis 25 %  
 übernommen von: Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases.  
 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009

### 1.2.7 Komplikationen

Die meisten Komplikationen infolge einer Influenza-Infektion entstehen durch sekundäre bakterielle Infektionen. Der prozentuelle Anteil dieser bakteriellen Sekundärinfektionen bei Influenza-Virus positiven Kinder variiert innerhalb verschiedener Zentren sehr stark und beträgt zwischen 0 % und 60 %, wofür unterschiedliche Beurteilungen von Pneumonien, Otitis media oder Sinusitis dafür verantwortlich sind. In einer kanadischen Studie mit Kindern, die aufgrund einer Influenza-Infektion hospitalisiert wurden, war bei 23 % der Patienten/Innen eine erwartete oder im Labor bestätigte sekundäre bakterielle Infektion vorhanden. Bezüglich der Aufteilung dieser bakteriellen Infektion fand sich mit Abstand am häufigsten eine Pneumonie, gefolgt von Otitis media sowie einer Infektion des

Harntraktes und Sinusitis.<sup>109</sup> Ähnliche Daten zeigten sich in einer Studie aus den Vereinigten Staaten, in der bei 110 von 745 Kindern (15 %) eine bakterielle Pneumonie vorhanden war.<sup>114</sup>

Myositis und erhöhte Kreatinin-Kinase (CK)-Werte konnten in Studien ebenfalls als Komplikation einer Influenza-Virusinfektion festgestellt werden, wobei insbesondere Schulkinder von der Problematik betroffen waren.<sup>115</sup>

Als schwere, die Neurologie betreffende Komplikationen konnten in einigen Studien Enzephalopathien, Enzephalitiden sowie Meningitiden festgestellt werden.<sup>109, 111</sup> Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist unbekannt, eine direkte virale Invasion des zentralen Nervensystems oder eine Verletzung der Blut-Hirn-Schranke durch die hohen proinflammatorischen Zytokinen-Levels könnte aber die Ursache sein.<sup>116</sup> Eine weitere Komplikation, die im Zusammenhang mit Influenza-Infektionen beschrieben wird, ist das Reye-Syndrom. Es manifestiert sich einige Tage nach einer typischen Atemwegsinfektion mit einer Änderung des Bewusstseinszustandes, die von Lethargie bis zum Delirium reichen kann.<sup>5</sup>

Bakteriämie und kardiale Erkrankungen wie Myokarditis konnten in Studien ebenfalls als Komplikationen infolge einer Influenza-Virusinfektion festgestellt werden.<sup>109, 114</sup>

### **1.2.8 Diagnostik**

Ein Nachweis von Antigenen, die Virusisolation aus Sekreten des Respirationstraktes oder der signifikante Anstieg von Antikörpern während der Genesung sind für die definitive Diagnose eine Influenza-Virusinfektion notwendig, wobei die Diagnose aber auch aufgrund epidemiologischer Merkmale gestellt werden kann.<sup>4, 5</sup> Eine Studie diesbezüglich konnte bei alleiniger Beurteilung der klinischen Symptome während der Influenza-Saison eine Genauigkeit von 77 % bei Erwachsenen aufweisen.<sup>117</sup> Die Symptome betreffend zeigten sich hierbei vor allem Husten und Fieber als positive prädiktive Werte für das Vorhandensein einer Influenza-Infektion.<sup>118, 119</sup>

In der Labor-Diagnostik der Influenza-Virusinfektionen finden sich Zellkulturen, Serologien sowie zunehmend schnelle Diagnostikverfahren wie Enzym-Immunoassays und Immunfluoreszenz-Tests.<sup>4, 5, 75</sup> Abhängig von den Produkten einzelner Unternehmen zeigte sich in einer Studie von Dominguez und Kollegen eine Sensitivität von 40 % bis 75 % für Enzym-Immunoassay und Immunfluoreszenz-Test im Vergleich zu Zellkulturen.

<sup>120</sup> Eine direkte Auswirkung auf die Behandlung bei Verwendung rascher Diagnostik-

Methoden konnte mittels Reduktion des stationären Aufenthaltes und der Antibiotika-Gabe festgestellt werden.<sup>110</sup>

Noch nicht erwähnt ist die PCR, welche eine weitere Methode der Diagnostik ist und den Vorteil einer hohen Sensitivität (95 % im Vergleich zur Viruskultur) aufweist.<sup>121</sup> Eine Erweiterung des diagnostischen Nachweises mittels der PCR im Vergleich zu konventionellen Methoden konnte in Studien gezeigt werden.<sup>77</sup>

### **1.2.9 Therapie**

Saisonale Influenza-Infektionen sind in den meisten Fällen selbstlimitierend, weshalb eine symptomatische Therapie häufig ausreichend ist. Die Behandlungsmaßnahmen sind daher in erster Linie eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution sowie fiebersenkende Maßnahmen bei Bedarf.<sup>28, 87</sup> Eine unterstützende Sauerstoffgabe wird als weitere Therapiemaßnahme bei Influenza-positiven Kindern im stationären Setting durchgeführt.<sup>122, 109</sup> Im Rahmen einer kanadischen Studie mit Kindern, die aufgrund einer Influenza-Infektion hospitalisiert wurden, wurde bei 42,4 % der Betroffenen die Notwendigkeit einer unterstützenden Sauerstofftherapie festgestellt.<sup>109</sup>

Im Bereich der spezifischen Therapie gibt es derzeit die M2-Inhibitoren Amantadin und Rimantadin, welche nur gegen Influenza A-Viren eine Wirkung zeigen, und die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir, die gegen Influenza A und B aktiv sind.<sup>28</sup> Amantadin hemmt die Funktion des M2-Proteins, welches für die Fusion der viralen und Wirtsmembran zuständig ist und den Eintritt der viralen RNA in die Wirtszelle ermöglicht.<sup>123</sup> Dieser M2-Inhibitor ist für Erwachsene und Kinder über dem 1. Lebensjahr bei Influenza A-Infektionen als Prophylaxe und Therapie zugelassen, während Rimantadin eine Zulassung nur für Erwachsene hat. Zanamivir ist indessen nur für die Therapie bei Personen über dem 5. Lebensjahr indiziert.<sup>4, 87</sup> In einer Studie die Wirksamkeit von Zanamivir betreffend zeigte sich bei frühzeitiger Behandlung eine Reduktion der Krankheitsdauer von 1,25 Tagen im Vergleich zum Placebo. Kinder, die mit Zanamivir behandelt wurden, gingen ihren normalen Aktivitäten einen Tag früher nach als Patienten/Innen mit Placebo-Therapie und benötigten des Weiteren weniger Medikamente zur symptomatischen Therapie.<sup>124</sup> Der zweite Neuraminidasehemmer Oseltamivir ist als Prophylaxe ab dem vollendeten 13. Lebensjahr und als Therapeutikum bei Kindern über dem 1. Lebensjahr zugelassen.<sup>5, 28</sup> Allgemein sind über die Effizienz der Behandlung von

Kindern mit einem dieser Medikamenten nur wenige Studien vorhanden und eine sichere Anwendung in der Therapie von Säuglingen ist nicht nachgewiesen worden.<sup>28</sup>

### **1.2.10 Prophylaxe**

Impfungen bieten den sichersten Schutz vor Influenza-Infektionen.<sup>4, 5, 87</sup> Für eine effektive Wirkung müssen im Impfstoff aber Antigene, die jenen des aktuell vorherrschenden Virus ähnlich sind, enthalten sein. Derzeit sind zwei verschiedene Arten von Impfungen vorhanden, wobei bei einer Impfung der Totimpfstoff intramuskulär injiziert werden muss und bei der zweiten Impfung ein attenuierter Lebendimpfstoff intranasal verabreicht wird.<sup>4</sup> Eine Zulassung für diese Impfung mit Lebendimpfstoffen gibt es momentan allerdings nur in den Vereinigten Staaten für Personen im Alter zwischen 2 und 49 Jahren.<sup>87</sup>

Die gegenwärtigen Totimpfstoffe bestehen als trivalentes Kombinationspräparat, welches Exemplare der Influenza-Viren Influenza A (H1N1), Influenza A (H3N2) sowie Influenza B enthält.<sup>5</sup> Studien bezüglich des Ansprechens von Kindern auf die inaktivierte Influenza-Impfung ergaben eine bessere Immunantwort bei Kindern, die bereits vorhandene Antikörper hatten. Dieses Ergebnis lässt auf eine gesteigerte Reaktion auf inaktivierte Antigene nach primärer natürlicher Infektion schließen. Ein deutlicher Anstieg der Antikörper konnte des Weiteren bei Kindern, die noch nie eine Grippeimpfung erhalten hatten, nach einer 2. Impfdosis festgestellt werden, weshalb sich dieses Impfschema zum Aufbau eines wirksamen Impfschutzes empfiehlt.<sup>125, 126</sup> Zugelassen ist der inaktivierte Impfstoff ab dem Alter von 6 Monaten und ein Impfschutz beginnt erst 2 Wochen nach der Impfung.<sup>4, 87</sup> Im Vergleich beider Impfung zeigte eine Studie die Effektivität betreffend eine Reduktion von Labor-bestätigten Influenza-Infektionen von 65 % bei inaktiviertem Impfstoff und 79 % bei attenuiertem Lebendimpfstoff.<sup>127</sup>

### **1.3 Risikofaktoren für eine Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion**

Bezüglich der Risikofaktoren findet sich eine Reihe von Punkten, die das Auftreten einer Respiratory-Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion begünstigen. Neben epidemiologischen Daten wie Alter, Geschlechtsverteilung und Geschwisteranzahl sind hier vor allem Vorerkrankungen von besonderer Bedeutung. Eine erhöhte Hospitalisierungsrate sowie ein schwerer Verlauf aufgrund von Infektionen mit Respiratory-Syncytial- oder Influenza-Viren konnten in mehreren Studien bei Kindern mit präexistenten Erkrankungen gezeigt werden.<sup>4, 5, 34, 98, 110, 114, 128, 130, 135, 137</sup>

In diesem Kapitel werden nun die einzelnen Risikofaktoren, welche für RSV und Influenza teilweise ident sind, behandelt.

#### **1.3.1 Alter**

Das Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor für Hospitalisierungen aufgrund einer Atemwegsinfektion mit RSV oder Influenza-Viren. Stationäre Aufnahmen infolge der Virusinfektionen betreffen dabei vor allem Kinder unter dem 2. Lebensjahr.<sup>13, 14, 35, 110, 128</sup> Die höchsten RSV-bedingten Hospitalisierungsraten fanden sich in mehreren Studien bei Säuglingen und wiesen Inzidenzen von 17 bzw. 21,7 pro 1000 Kinder unter einem Jahr und 13 pro 1000 Kinder unter 6 Monaten auf.<sup>13, 14, 17</sup> Die Bedeutung des Alters als Risikofaktor zeigte sich auch in der prozentuellen Verteilung innerhalb verschiedener RSV-Studienpopulationen, wo 70 % bis 80 % der hospitalisierten Kinder unter einem Jahr und 45 % bis 50 % der stationären Kinder jünger als 6 Monate waren.<sup>14, 17, 129</sup>

Hospitalisierungen infolge von Influenza-Virusinfektionen betreffend zeigten sich in Studien Inzidenzen von 0,9 pro 1000 Kinder unter 5 Jahren und 1,7 pro 1000 Kinder unter 1 Jahr.<sup>14, 36</sup> Der prozentuelle Anteil der Kinder unter 2 Jahren, die aufgrund einer Influenza-Infektion stationär aufgenommen wurden, lag bezogen auf einzelne Studienpopulationen zwischen 59 % und 80 %.<sup>14, 109, 110, 114</sup> Die höchste Bürde für Influenza-Infektionen mit Hospitalisierung wurde in einer Studie aus Kanada bei Kindern zwischen 6 bis 11 Monaten gefunden.<sup>35</sup> Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Glezen und Kollegen, die innerhalb des ersten Lebensjahres eine höhere Infektionsrate bei Kindern zwischen 6 und 12 Monaten feststellten.<sup>94</sup>

### **1.3.2 Geschlecht**

Die meisten Studien von Kindern, die aufgrund einer RSV-Infektion stationär aufgenommen wurden, zeigten eine Tendenz zum männlichen Geschlecht, wobei der Bubenanteil abhängig von den einzelnen Studien zwischen 52,3 % bis 63 % betrug.<sup>17, 40, 129, 130, 131</sup> Influenza-bedingte Hospitalisierungen betreffend zeigte sich in Studien ebenfalls ein häufigeres Auftreten bei Buben mit 54 % bis 59 %.<sup>109, 114</sup>

### **1.3.3 Frühgeburtlichkeit**

Frühgeburtlichkeit zählt zu jenen Risikofaktoren, die eine stationäre Aufnahme aufgrund einer RSV-Infektion begünstigen.<sup>13, 128, 132</sup> In einigen Studien die RSV-bedingten Hospitalisierungen betreffend zeigte sich dabei ein Frühgeborenen-Anteil von 13 % bis 24 %.<sup>13, 14, 133</sup> Auf die Inzidenz der stationären Aufnahmen bezogen ergab eine deutsche Studie<sup>40</sup> eine Rate von 69,8 pro 1000 Säuglingen im Rahmen der RSV-Saison (Oktober bis Mai), während in einer Studie aus Norwegen<sup>17</sup> eine jährliche Inzidenz von 23,5 pro 1000 Säuglingen festgestellt wurde. Allgemein zeigte sich bei Frühgeborenen im 1. Lebensjahr eine 3-fach höhere Hospitalisierungsrate als bei Termingeborenen.<sup>5, 128</sup> Eine zunehmende Wahrscheinlichkeit der stationären Aufnahme bei RSV-Infektion wurde des Weiteren mit geringerem Gestationsalter innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen festgestellt.<sup>134, 135</sup>

Hospitalisierungen infolge von Influenza-Virusinfektionen betreffend zeigte sich in der Gruppe der Kinder zwischen 0 bis 5 Monaten ein Frühgeborenen-Anteil von 11 %.<sup>136</sup>

### **1.3.4 Bronchopulmonale Dysplasie und andere Erkrankungen des Respirationstraktes**

Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie (chronic lung disease) sind besonders gefährdet an schweren Atemwegsinfektionen zu erkranken.<sup>1, 132</sup> Eine Studie aus Deutschland ergab für Kinder mit BPD eine Wahrscheinlichkeit von 25,4 % für eine Re-Hospitalisierung aufgrund einer akuten Atemwegsinfektion und eine Wahrscheinlichkeit von 15,4 % für eine RSV-bedingte Re-Hospitalisierung.<sup>40</sup> Ein etwas geringeres Risiko für Kinder mit BPD fand sich in einer retrospektiven Studie aus Finnland, welche auf eine Hospitalisierungsrate infolge einer RSV-Infektion von 12 % kam.<sup>135</sup> Vor allem innerhalb

der beiden ersten Lebensjahre zeigten sich hohe Raten an RSV-bedingten stationären Aufnahmen bei Kindern mit BPD.<sup>34</sup>

Neben der bronchopulmonalen Dysplasie waren Asthma, Mukoviszidose, andere chronische Lungenerkrankungen, wiederholte Aspirationen sowie tracheale und laryngeale Anomalitäten als Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren zu finden.<sup>109</sup> Asthma trat unter diesen pulmonalen Erkrankungen am häufigsten auf, wobei sich in verschiedenen Studien unter den hospitalisierten Kindern mit Influenza-Infektion ein Asthmatiker-Anteil von 12 % bis 24 % fand.<sup>36, 98, 109, 114, 136</sup> Signifikante Unterschiede die stationären Aufnahmen betreffend zeigten sich in einer Studie von Miller für Kinder von 6 bis 23 Monaten mit Hospitalisierungsraten von 2,8 pro 1000 Asthma-Kinder und 0,6 pro 1000 gesunden Kindern.<sup>98</sup>

Bei Kindern, älter als 5 Jahre, konnten Glezen und Kollegen in 93 % eine chronische Vorerkrankung, welche meistens die Lunge betraf, nachweisen. Die stationären Patienten/Innen betreffend fanden sich in 75 % aller Virusinfektionen Influenza-, Respiratory-Syncytial- oder Parainfluenza-Viren als Erreger.<sup>20</sup>

### **1.3.5 Kongenitale kardiologische Erkrankungen**

Kongenitale Herzfehler führten in Studien sowohl bei Influenza- als auch bei Respiratory Syncytial-Virusinfektionen zu einer erhöhten Morbidität und verlängerten stationären Aufenthalten.<sup>17, 114</sup> Für Kinder mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern unter 2 Jahren zeigte sich diesbezüglich in einer prospektiven Studie aus Spanien eine Inzidenz von 21,4 Hospitalisierungen aufgrund von akuten Atemwegsinfektionen pro 1000 Patienten-Monaten.<sup>137</sup> Schwerere Erkrankungen waren vor allem bei zyanotischen kongenitalen Herzfehlern sowie in Verbindung mit pulmonaler Hypertension zu finden, wobei alle Arten von angeborenen Herzfehlern ein erhöhtes Risiko für RSV-bedingte stationäre Aufnahmen aufwiesen.<sup>5</sup> Das relative Risiko betreffend ergab sich für Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen bei Kindern mit CHD durchschnittlich ein Wert um die 2 im Vergleich zu Kindern ohne CHD.<sup>34, 138</sup> Eine erhöhte Mortalitätsrate verglichen mit älteren oder generell gesunden Kindern war indessen für Kinder mit Risikofaktoren in einer ausführlichen Literaturarbeit von Welliver<sup>149</sup> und Kollegen vorhanden. Die höchste Sterblichkeitsrate mit prozentuellen Werten von 37 % fand sich bei RSV-infizierten Kindern mit CHD in einer Studie von MacDonald.<sup>150</sup>

### **1.3.6 Neurologische Erkrankungen und Immundefekte**

Neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen (NNMD) konnten in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für eine schwerere Ausprägung der Influenza-Infektion gefunden werden. Bei 12 % aller Kinder, die wegen einer Influenza-Infektion stationär behandelt wurden, fand sich eine NNMD, welche in Studien zu längeren stationären Aufenthalten sowie einem erhöhten Risiko an mechanischen Beatmungen führten.<sup>109, 114, 136</sup> Die Bedeutung von NNMD zeigte sich auch in einer Studie von Thorburn<sup>43</sup>, in der 15 % aller an RSV-Infektionen verstorbenen Kinder an neuromuskulären Erkrankungen gelitten hatten.

Immunsuppressive Zustände, die bösartige Tumore, Organ- oder hämatopoetische Stammzelltransplantationen, immunsuppressive Medikamente oder angeborene bzw. erworbene Immundefizite beinhalteten, wurden in Studien bei ca. 8 % aller hospitalisierten Kinder mit Influenza-Virusinfektion gefunden.<sup>114, 136</sup> Häufige Atemwegsinfektionen sowie hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei immunsupprimierten Patienten/Innen sind des Weiteren durch RSV bedingt.<sup>139</sup>

### **1.3.7 Sonstige Risikofaktoren wie Geschwister, Tabakrauchbelastung, Tagesstättenbetreuung, usw.**

Die quantitative Bestimmung des Risikos von demographischen und Umweltfaktoren auf die Ausprägung von RSV-Infektionen bei Kindern ist schwierig. Multiple Faktoren sind die Risikoerhöhung betreffend evaluiert worden, wobei beengte Wohnverhältnisse, ein geringer sozioökonomischer Status, Kontakt mit weiteren Kindern im Haus oder der Tagesbetreuungsstätte sowie Tabakrauchbelastung am häufigsten mit RSV-Erkrankungen, die eine stationäre Aufnahme benötigten, in Verbindung gebracht werden konnten.<sup>5</sup>

In mehreren Studien konnten vor allem Geschwister als signifikanter Risikofaktor für Hospitalisierungen bei RSV-Infektionen gefunden werden.<sup>13, 128, 137, 140</sup> Geschwister oder andere Familienmitglieder, die Schulen oder Tagesbetreuungsstätten besuchten, führten in zwei Studien des Weiteren zu einem deutlich erhöhten Risiko für RSV-bedingte Rehospitalisierungen von Frühgeborenen.<sup>40, 131</sup> Die Wohnverhältnisse betreffend ergab eine Anzahl von > 5 Personen inklusive des Säuglings im Haushalt ein erhöhte Wahrscheinlichkeit für stationäre Aufnahmen infolge einer RSV-Infektion.<sup>131</sup> Rauchen, ein weiterer Faktor, führte in Studien zu vermehrten stationären Aufnahmen von

Säuglingen und einem höheren Schweregrad der RSV-Bronchiolitis.<sup>130, 131</sup> Widersprüchliche Ergebnisse ergab der Besuch von Tagesbetreuungsstätten, wobei in Studien sowohl eine Steigerung als auch eine Reduktion des Risikos für RSV-bedingte Hospitalisierungen gefunden werden konnte.<sup>13, 128</sup>

Influenza-Infektionen bei Säuglingen betreffend zeigte sich vor allem die Anzahl der älteren Geschwister als bedeutender Risikofaktor. Säuglinge ohne Geschwister hatten Infektionsraten von 19,5 pro 100 Kinder, während bei Säuglingen mit 3 oder mehr Geschwistern Infektionsraten von 59,3 pro 100 Kinder vorhanden waren.<sup>94</sup>

## **1.4 Bronchiolitis**

### **1.4.1 Ätiologie und Epidemiologie**

Die Bronchiolitis wird gewöhnlich durch eine Virusinfektion bedingt, wobei prinzipiell alle Viren, die eine akute untere Atemwegsinfektion auslösen können, als Erreger in Frage kommen. Als häufigste Ursache kommt das Respiratory Syncytial Virus vor und ist in über 50 % der Fälle für eine Hospitalisierung aufgrund einer Bronchiolitis verantwortlich. Weitere Viren, die Auslöser einer Bronchiolitis sein können, sind Adeno-, Parainfluenza-, und Influenza-Viren.<sup>28</sup>

Die meisten Bronchiolitis-Fälle treten im ersten Lebensjahr auf, wobei die Spitze zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat liegt.<sup>28, 141</sup> Innerhalb dieses Lebensabschnittes finden auch die meisten Bronchiolitis-bedingten Hospitalisierungen statt, was in einer Studie von Shay und Kollegen bestätigt wurde. 57 % aller Kinder, die infolge einer Bronchiolitis in dieser Studie stationär aufgenommen wurden, waren jünger als 6 Monate und 81 % betrafen Kinder unter dem 1. Lebensjahr.<sup>30</sup> Allgemein findet sich die Erkrankung häufiger bei Buben, was sich in einem Verhältnis von 1,5-1,6:1 zwischen Buben und Mädchen widerspiegelt.<sup>28, 30, 141</sup>

### **1.4.2 Pathogenese und Pathologie**

Initiale klassische Pathologien bei Bronchiolitis beinhalten lymphozytische, peribronchiale Infiltrate mit Ödemen der Submukosa.<sup>4, 28, 46, 47, 141</sup> Eine Nekrose des respiratorischen Epithels, teilweise mit gleichzeitiger Proliferation des Epithels in das Lumen, entwickeln sich im weiteren Verlauf.<sup>1, 4, 5</sup> Abgestoßene, nekrotische Zellen sowie Schleim und Fibrin

führen des Weiteren zu einer Obstruktion des Lumens der kleinsten Atemwege.<sup>28, 141</sup> Besonders empfindlich für eine solche Obstruktion sind vor allem die Atemwege von Säuglingen, welche einen schmalen Durchmesser haben. Durch diesen geringen Durchmesser kommt es bei Schleimhautödemen infolge einer Entzündung zu einer verstärkten Zunahme des Atemwegswiderstandes, was eine erschwerte Atmung während In- und vor allem Expiration zur Folge hat. Hyperinflation bei partieller Obstruktion und Atelektasen bei kompletter Obstruktion und Absorption der eingeschlossenen Luft sind im Rahmen einer Bronchiolitis ebenfalls vorhanden. Die Veränderungen führen in Lungenfunktions-Tests zu einem erhöhten Lungenvolumen und einem gesteigerten expiratorischen Atemwegswiderstand.<sup>1, 4, 5</sup>

Die Genesung betreffend zeigen sich erste histologische Veränderungen innerhalb der ersten Woche der Erkrankung und sind durch eine beginnende Regeneration des bronchiolären Epithels gekennzeichnet. Eine komplette Regeneration kann aber einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen. Ziliarzellen können für einige Wochen nicht vorhanden sein und manche morphologische Veränderungen bestehen über noch längere Zeit.<sup>1, 4, 5</sup>

### **1.4.3 Symptome und klinische Manifestationen**

Bronchiolitis infolge einer RSV-Infektion weist eine Inkubationszeit von 4 bis 6 Tagen auf und präsentiert sich klassischerweise als fortschreitende respiratorische Erkrankung. Zu Beginn der Erkrankung treten häufig leichter Husten, Schnupfen, Fieber, Lethargie und ein verminderter Appetit auf. Eine geräuschvolle, krächzende Atmung und asthmatischen Husten erscheinen mit Fortdauer der Bronchiolitis. Das erwähnte Fieber, welches meist 38,5 bis 39°C und höhere Temperaturen beträgt, wird des Weiteren häufig von einer Irritabilität des Kindes begleitet. Eine Verbesserung dieser Beschwerden mit Hilfe einer unterstützenden Therapie tritt bei den meisten hospitalisierten Patienten/Innen in 2 bis 5 Tagen auf.<sup>28, 141, 142</sup>

Bei schweren Fällen von Bronchiolitis findet sich gewöhnlich eine erhöhte Atemfrequenz von 60 bis 80 Atemzügen pro Minute sowie eine Hypoxie. Radiologisch zeigen sich eine Überblähung der Lungen mit Zwerchfelltiefstand und eine erhöhte Lungendurchlässigkeit. Areale mit erhöhter Dichte, welche durch lokalisierte Atelektasen oder eine Pneumonie verursacht sein können, sind im Röntgen eventuell ebenfalls zu finden.<sup>28</sup>

In der klinischen Untersuchung finden sich eine verlängerte Expirationsphase, thorakale Einziehungen, Tachypnoe und Dyspnoe, Tachycardie, ein hypersonorer Klopfeschall in der Perkussion sowie auskultatorisch Rasselgeräusche als Zeichen einer Bronchiolitis. Ein aufgeblähtes Abdomen sowie eine Palpation der Leber und Milz infolge der Hyperexpansion der Lunge können im Rahmen der Untersuchung vorkommen.<sup>28, 141, 142</sup>

#### **1.4.4 Diagnose und Therapie**

Die Diagnose der Bronchiolitis wird primär anhand der klinischen Ergebnisse gestellt. Laboruntersuchungen für gesunde Kinder, die ambulant behandelt werden, sind daher gewöhnlicherweise nicht notwendig.<sup>143</sup> Bei hospitalisierten Kindern wird das ursächliche Virus, wie RSV, Parainfluenza-Viren, Adenoviren und Influenza-Viren, mittels Antigen-Test oder viraler Kultur festgestellt.<sup>28</sup>

Eine spezifische Therapie wird in den meisten Fällen mit milder Bronchiolitis nicht benötigt und die Patienten/Innen können zuhause behandelt werden. Die betreuenden Personen müssen dabei aber über die Zeichen einer Krankheitsverschlechterung aufgeklärt werden und eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme sollte gewährleistet sein. Bei Anzeichen einer schwereren Bronchiolitis sollte eine stationäre Aufnahme erwogen werden.<sup>28</sup>

Hauptmaßnahmen der symptomatischen Therapie sind eine adäquate Flüssigkeitssubstitution und Sauerstoffgabe bei Bedarf. Vorsicht ist hier bei der Flüssigkeitssubstitution geboten, da eine erhöhte Zufuhr zu einer Lungenstauung führen kann.<sup>144</sup> Den Sauerstoff betreffend wird von der American Academy of Pediatrics eine Sauerstoffgabe bei persistierendem SpO<sub>2</sub>-Wert unter 90 % empfohlen.<sup>59</sup> Eine weitere Behandlung der Bronchiolitis über die erwähnten unterstützenden Maßnahmen hinaus sollte abhängig vom Patienten / der Patientin individuell gestaltet werden.<sup>142</sup> Eine routinemäßige Anwendung von Bronchodilatoren, Kortikosteroiden und Ribavirin in der Therapie der Bronchiolitis wird derzeit nicht empfohlen.<sup>59, 145</sup> In ausgewählten Fällen bei Säuglingen mit Risikofaktoren sowie bei Säuglingen mit dokumentierter RSV-Bronchiolitis und schweren Erkrankungen sollte eine spezifische antivirale Therapie mit Ribavirin allerdings in Betracht gezogen werden.<sup>59</sup>

### **1.4.5 Prognose**

Für die meisten pädiatrischen Patienten/Innen mit Bronchiolitis ist die Prognose ausgezeichnet. Leicht eingeschränkte Lungenfunktions-Tests können aber für einige Monate bis Jahre bestehen bleiben, wobei die Lunge histologisch unauffällig ist und eine Einschränkung der physikalischen Aktivitäten mit Ausnahme des Auftretens von Asthma nicht gegeben ist. Die Letalität der Bronchiolitis beträgt ungefähr 1 % und betrifft meist Kinder mit vorbestehenden kardiopulmonalen oder immunologischen Erkrankungen.<sup>28</sup>

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aller Säuglinge, die in den Monaten Oktober bis Mai der Jahre 2005 bis 2009 stationär aufgrund einer RSV- oder Influenza-Infektion auf der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz aufgenommen wurden, erfasst und ausgewertet. Der Studienzeitraum wurde infolge des geringen Influenza-Patientenkollektives für diese Virusinfektion um die Monate Oktober 2004 bis inklusive Mai 2005 erweitert. Die Datenerhebung erfolgte aus der lokalen elektronischen Patientendatenbank des Landeskrankenhauses Graz (Medocs) sowie in einer erweiterten Abfragung der betreffenden ICD-10-Codierung (J12.1, J20.5, J21.0 und B97.4 für RSV-Infektionen, J10.1 und J11.1 für Influenza-Infektionen und J20.8, J20.9, J31.0 für allgemeine Diagnosen von Atemwegsinfektionen) aus dem klinischen Informationssystem des LKH-Univ. Klinikum Graz. Anhand der damit erworbenen Arztbriefe, Dekurse und Laborbefunde wurde eine Datenbank mit klinischen und laborchemischen Daten erstellt. Die klinischen Daten der Studienpatienten/Innen wurden hinsichtlich Geschlecht, chronologischem Alter in Monaten, Monat der Hospitalisierung, Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen, Sauerstoffbedarf und Dauer in Tagen, Zuweisung an die Intensivstation und Dauer des Intensivaufenthaltes, Beatmungsnotwendigkeit und Dauer der Beatmung in Tagen, Schweregrad der Erkrankung entsprechend dem LRI-Score von 1 bis 5 Punkten und Risikofaktoren erfasst. Als Risikofaktoren galten Geschwister, Haushalte mit 4 Personen oder mehr, Zustand nach Frühgeburtlichkeit, Zustand nach bronchopulmonaler Dysplasie, Zustand nach angeborenem Herzfehler und anderen angeborenen Erkrankungen wie neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und Fehlbildungen der Atemwege und der Lunge. Bezüglich der laborchemischen Daten wurde das Blutbild, inklusive Differentialblutbild und CRP-Wert für die Zeit des stationären Aufenthaltes erhoben.

*Einschlusskriterien* waren die Bestätigung einer RSV- bzw. Influenza-Virus-Infektion mittels ELISA-Ag-Test oder Immunfluoreszenz-Techniken im Labor und ein chronologisches Alter unter einem Jahr.

*Ausschlusskriterien* waren nosokomial erworbene RSV- und Influenza-Erkrankungen sowie falsch positiv codierte Erkrankungen mit negativen Untersuchungsergebnissen der Nasensekrete auf die beiden erhobenen Virusinfektionen.

Die erhobenen Parameter sind im folgenden Abschnitt hinsichtlich ihrer Einteilung und Beurteilung genauer definiert und erläutert. Die zeitliche Dauer für Spitalsaufenthalt, Sauerstoffgabe, Intensivstationsaufenthalt und Beatmungsdauer wurde in Tagen angegeben, wobei unter 24 Stunden einem Tag, 25 Stunden 2 Tagen, usw. entsprachen. Für das Gestationsalter wurden die vollendeten Schwangerschaftswochen herangezogen, einzelne Tage wurden nicht berücksichtigt. Retrograd wurde der Schweregrad der vorhandenen Atemwegsinfektionen für die gesamte Studienpopulation anhand der dokumentierten Daten mit Hilfe des LRI (lower respiratory tract infection)-Scores beurteilt. Eine Klassifizierung der Erkrankung erfolgte dabei in 5 Stufen:

1. Obere Luftwegsinfektion
2. milde untere Luftwegsinfektion ohne respiratorische Stresssymptome
3. moderate LRI mit Zeichen der Atemnot (Tachypnoe, Einziehungen), jedoch ohne Sauerstoffbedarf
4. schwere LRI mit Sauerstoffbedarf
5. mechanische Beatmung

Die laborchemischen Daten betreffend wurde auf die Laborbefunde vom Aufnahmetag, vom 3. sowie 5. stationären Tag zurückgegriffen. Bei fehlendem Aufnahme Labor wurde ersatzweise das Labor aus der Ambulanz bzw. der Laborbefund vom 2. stationären Tag genommen. Für die Laborergebnisse der ersten und zweiten Verlaufskontrolle wurde auf dieselbe Weise verfahren. Die Labordaten des dritten stationären Tages wurden um jene des vierten Tages und die Daten des fünften Spitalstages um die Befunde des sechsten und siebenden Tages ergänzt. Die Laborbefunde von Patienten/Innen mit bakteriellen Sekundärinfektionen wurden aus der Beurteilung exkludiert.

Das Respiratory Syncytial Virus ist mittels eines RSV ELISA Testes (Directigen<sup>TM</sup> EZ RSV Test, Becton Dickinson, USA, 66,7 % -87,2 % Sensitivität, 85,5 % - 91,6 % Spezifität im Vergleich zur Kultur<sup>146</sup>) aus nasopharyngealen Aspiraten (NPAs) ermittelt worden. Die Influenza A und B-Viren wurden ebenfalls anhand eines ELISA Testes (actim<sup>TM</sup> Influenza A&B Test, Oy Medix Biochemica, Finnland<sup>147</sup>) bestimmt.

## **2.1 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, 2003, Redmond, USA) durchgeführt. Im Rahmen der Bearbeitung wurde dabei für kategorische Daten die prozentuelle Verteilung, für numerische Daten der Mittelwert, Median, Range, Standardabweichung und Quartile berechnet. Die Werte des RSV- und Influenza-Patientenkollektives wurden in weiterer Folge mit dem t-Test für numerische Daten und dem Chi-Quadrat-Test und dem Fisher's Exakt Test für kategorische Daten verglichen und statistische Unterschiede mit dem p-Wert beschrieben. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von  $p < 0,05$  als gegeben angenommen.

### 3 Ergebnisse

Im erhobenen Studienzeitraum wurden 318 Säuglinge an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz stationär aufgenommen und infolge einer respiratorischen Infektion mit Respiratory Syncytial Virus und/oder Influenza-Viren behandelt. Von dieser Studienpopulation waren 275 Kinder (86 %) RSV-Antigen positiv, 37 (12 %) Influenza-Antigen positiv und 6 (2 %) sowohl RSV- als auch Influenza-Antigen positiv.

#### 3.1 Saisonale Verteilung

Bezüglich der saisonalen Verteilung zeigte sich für die RSV-Infektionen eine Spitze im Monat Jänner mit 80 von insgesamt 275 Aufnahmen (29 %). Die Influenza-Infektionen wiesen bei der Hospitalisierung ein vermehrtes Aufkommen in den Monaten Jänner und Februar auf (13 und 17 von insgesamt 37 stationären Aufnahmen). Dies entspricht, bezogen auf alle Influenza-Patienten/Innen, einer prozentuellen Verteilung von 35 und 46 % in den oben genannten Monaten. Die graphische Darstellung der erhobenen Zahlen ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

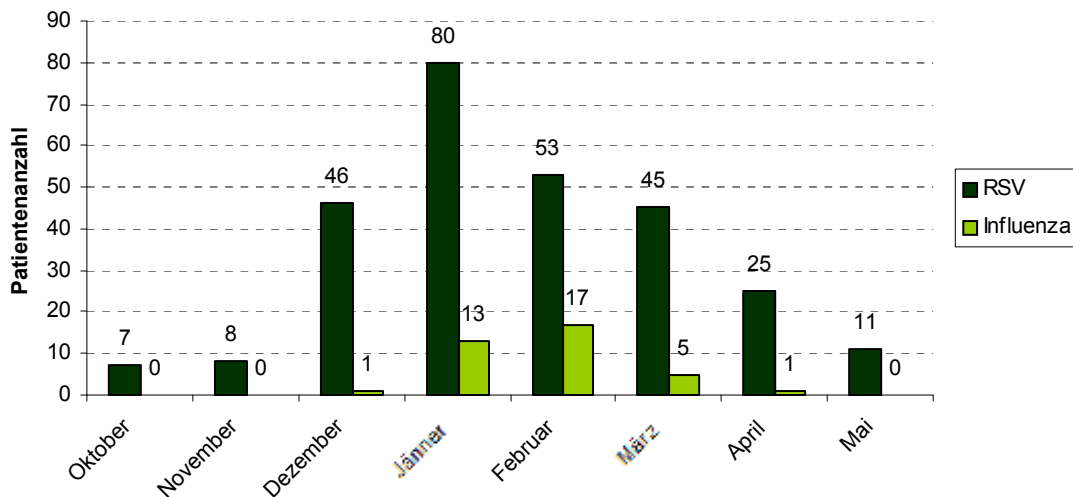
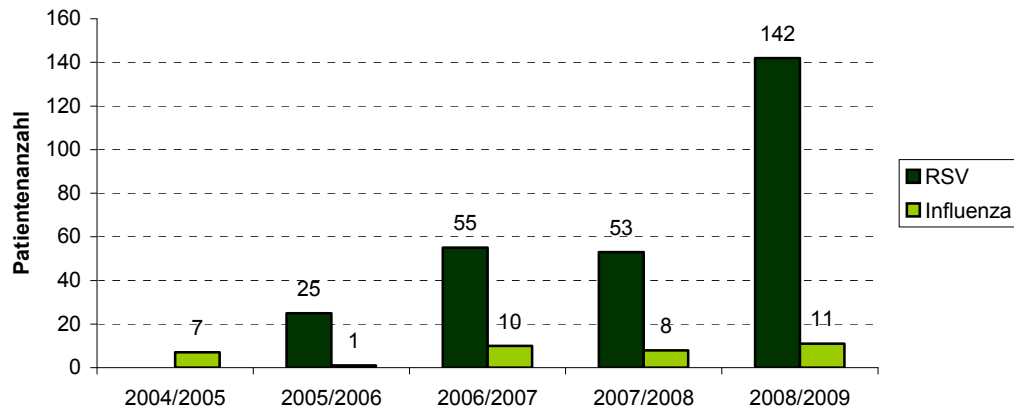


Abbildung 1: Saisonale Verteilung der RSV- und Influenza-Virusinfektionen bei 312 hospitalisierten Säuglingen über die Jahre 2004 bis 2009

Die jährliche Verteilung zeigte in der Saison 2008/2009 im Vergleich zu den Vorjahren mit 142 Säuglingen eine maximale Zahl an RSV-Infektionen mit nachfolgender Hospitalisierung (siehe Abbildung 2).



\*die Daten der RSV-Pat. für die Virussaison 2004/2005 sind nicht erhoben worden

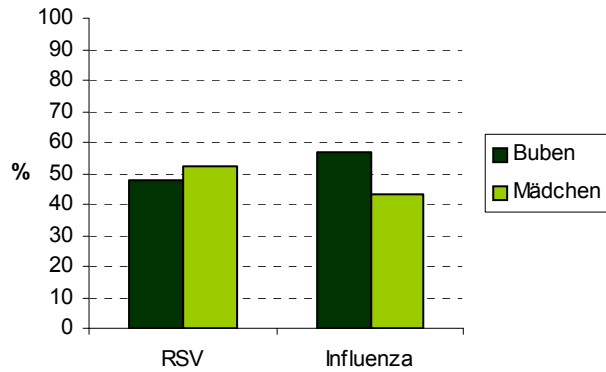
**Abbildung 2: Verteilung der stationären Aufnahmen für RSV- und Influenza-Patienten/Innen über die Jahre 2004 bis 2009**

Die Verteilung der Influenza-Viren betreffend ergab sich bei 31 Säuglingen eine Influenza A-Virusinfektion und bei 5 Säuglingen eine Atemwegsinfektion mit Influenza B-Viren. Nur ein Säugling war gleichzeitig Influenza A und B positiv.

## 3.2 Klinische Patientendaten von RSV und Influenza im Vergleich

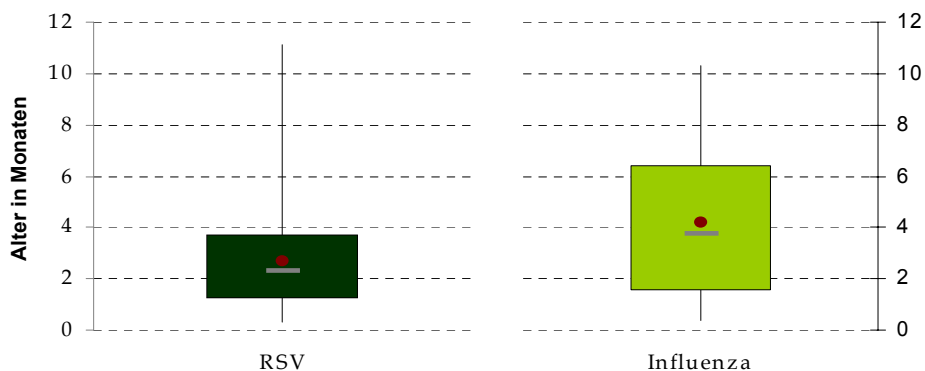
### 3.2.1 Geschlechtsverteilung und Alter bei stationärer Aufnahme

Zur gesamten Studienpopulation zählten 154 Buben (48 %) und 164 Mädchen (52 %). Einen RSV-positiven Test hatten 275 Säuglinge, wovon 132 Buben (48 %) und 143 Mädchen (52 %) waren. Einen Influenza-Virus-positiven Test hatten 37 Säuglinge, wovon 21 Jungen (57 %) und 16 Mädchen (43 %) waren. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,159$ ). Graphisch dargestellt ist die Geschlechtsverteilung in Abbildung 3.



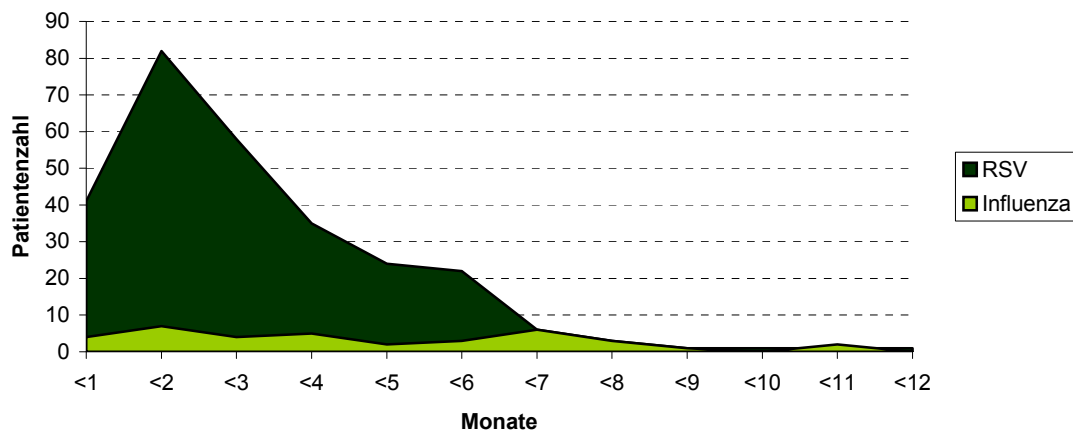
**Abbildung 3: Geschlechtsverteilung bei RSV- und Influenza-Patienten/Innen**

Das chronologische Alter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war in der RSV-positiven Gruppe signifikant geringer (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median  $2,69 \pm 1,84 / 2,3$  bzw.  $4,21 \pm 2,8 / 3,76$ , in Monaten;  $p = 0,00003$ , siehe Abbildung 4). Die allgemeine Altersaufteilung ist in Abbildung 5 veranschaulicht.



**Abbildung 4: Graphische Darstellung des chronologischen Alters von Säuglingen mit RSV- oder Influenza-Infektion**

Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum



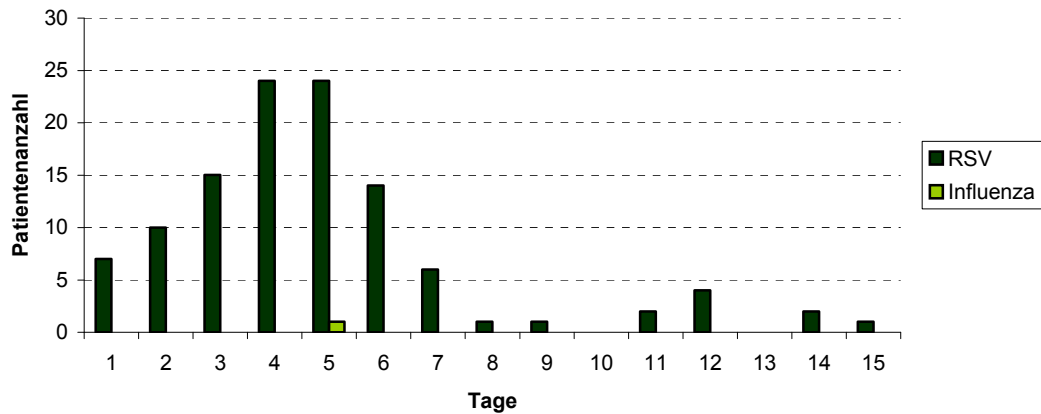
< jünger als das jeweilige Monat

**Abbildung 5: Verteilung der Patienten/Innen bezogen auf das chronologische Alter zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme**

### **3.2.2 Dauer des stationären Aufenthaltes, O2-Bedarf, Beatmungsnotwendigkeit und Intensivstationszuweisungen**

Die Dauer des stationären Aufenthaltes lag im Mittelwert bei RSV-Infektionen im Vergleich zu Influenza-Infektionen bei 7,09 zu 5,89 Tagen ( $p = 0,029$ ). Des Weiteren fand sich hinsichtlich beider Viruserkrankungen eine deutliche Signifikanz bezüglich des Sauerstoffbedarfes ( $p < 0,001$ ) und der Dauer der Sauerstoffzufuhr (4,9 Tage versus 0,14 Tage,  $p < 0,001$ , siehe Abbildung 6).

Die gesamten berechneten Werte der Spitalsaufenthaltsdauer und des O2-Bedarfes sowie weitere klinische Daten sind in Tabelle 3 aufgelistet.



**Abbildung 6: Anzahl der Patienten/Innen und Dauer des Sauerstoffbedarfes für RSV- und Influenza-Patienten/Innen**

**Tabelle 3: Vergleich der Hospitalisierungsdaten zwischen 275 RSV- und 37 Influenza-Patienten/Innen**

	Respiratory Syncytial Virus (n = 275)	Influenza-Viren (n = 37)	p-Wert
Spitalsaufenthaltsdauer	7,09 ± 3,63; 6 (2 - 29)	5,89 ± 3,36; 5 (2 - 18)	0,029
Sauerstoffbedarf ja/nein	111 (40,36) / 164 (59,64)	1 (2,70) / 36 (97,3)	0,001
Dauer des O2-Bedarfes	4,90 ± 2,83; 4 (1 - 15)	0,14 ± 0,82; 0 (0 - 5)	0,001
ICU-Zuweisung ja/nein	15 (5,45) / 260 (94,55)	0 (0) / 37 (100)	0,073
Intensivaufenthaltsdauer	8,8 ± 5,94; 7 (2 - 19)	0	0,114
Beatmungsnotwendigkeit ja/nein	4 (0,01) / 271 (100)	0 (0) / 37 (100)	0,231
Beatmungsdauer	9 ± 1,41; 9,5 (7 - 10)	0	0,233

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, Median (Minimal- und Maximalwert) bzw. als Absolutanzahl und Prozent.

Abkürzungen: ICU – Intensiv Care Unit, O<sub>2</sub>-Bedarf - Sauerstoffbedarf

### 3.2.3 LRI-Score

Der Schweregrad der Infektion – gemessen mit dem LRI-Score – zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und lag bei RSV-Patienten bei einem Mittelwert von 2,91, bei Influenza-Patienten 1,59 ( $p < 0,001$ ). Die prozentuelle Verteilung der einzelnen Schweregrade innerhalb der RSV- und Influenza-Patientengruppe sowie ein direkter Vergleich sind in Abbildung 7 und Abbildung 8 veranschaulicht.

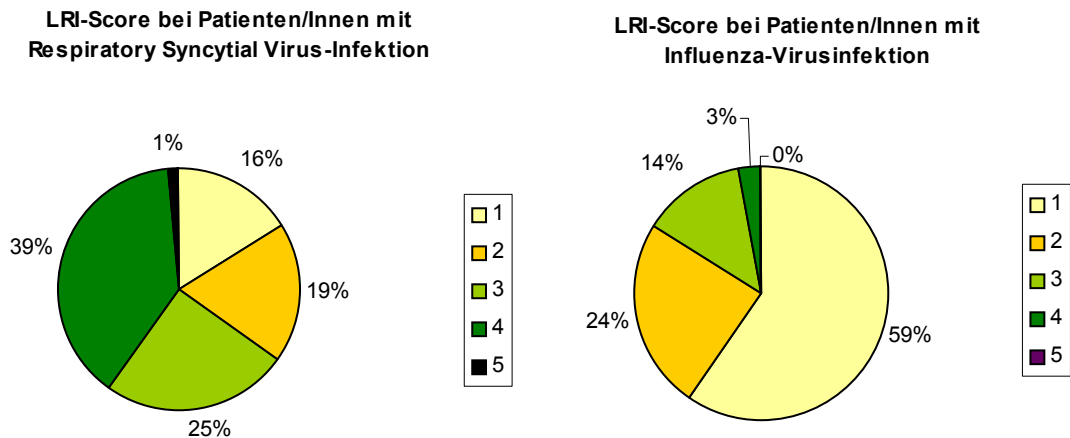


Abbildung 7: Prozentuelle Aufteilung der Patienten/Innen bezüglich des Schweregrades anhand des LRI-Scores von 1-5

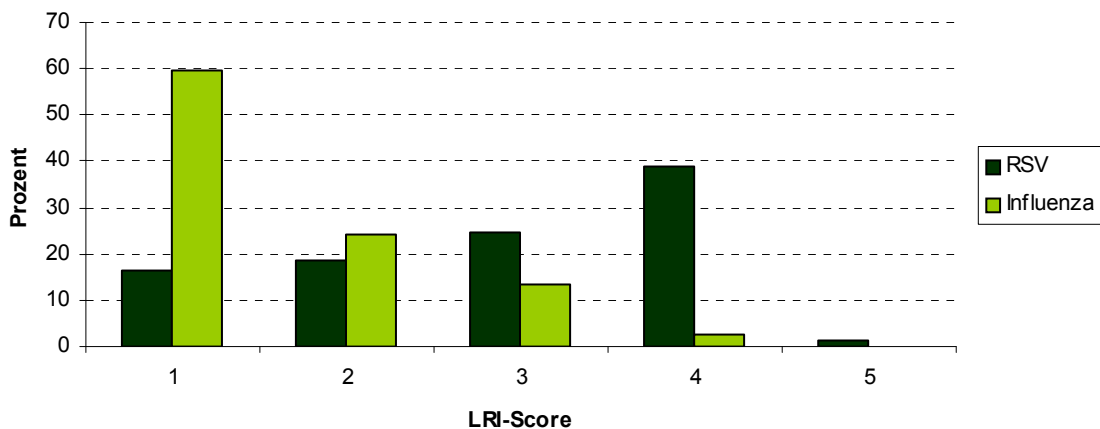
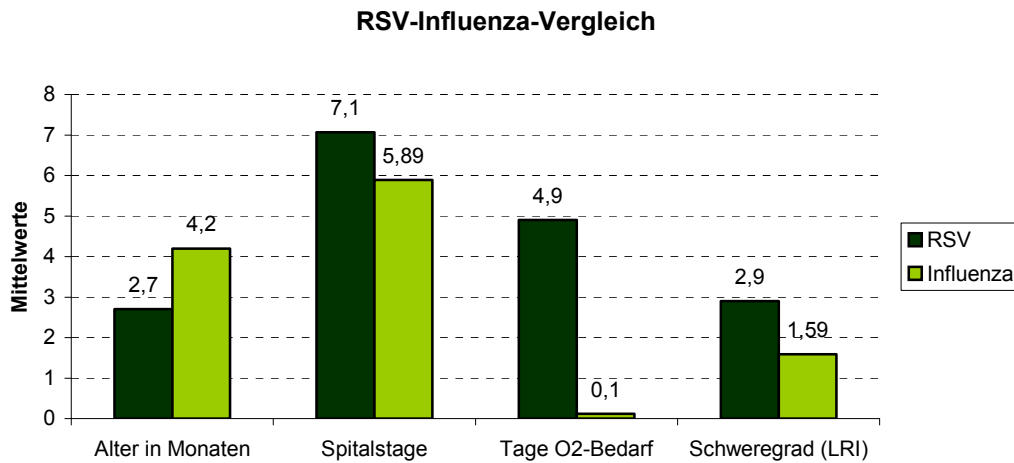


Abbildung 8: Prozentueller Vergleich der Schweregrade der Erkrankung anhand des LRI-Scores bei Patienten/Innen mit positivem RSV- oder Influenza-Befund

Die oben erwähnten signifikanten Unterschiede sind in Abbildung 9 noch einmal zusammenfassend dargestellt.



**Abbildung 9: Zusammenfassende signifikante Unterschiede bei Säuglingen mit Respiratory Syncytial- bzw. Influenza-Virusinfektion**

### 3.2.4 Risikofaktoren

Die Daten der gesamten Studienpopulation sind nach dokumentierten Risikofaktoren durchsucht worden. Bei 206 von 275 RSV-positiven (74,9 %) Patienten und 25 von 37 Influenza-positiven (67,6 %) Patienten konnten entsprechende Daten über das Vorhandensein bzw. Fehlen von Risikofaktoren gefunden werden. Im RSV-Patientenkollektiv zeigte sich dabei eine Verteilung von 176 Säuglingen mit mindestens einem Risikofaktor zu 30 Säuglingen ohne Risikofaktoren (prozentuell gesehen 85 % zu 15 %). Innerhalb der Influenza-Gruppe ist die Aufteilung etwas größer mit 24 Risikofaktor-positiven Patienten zu 1 Risikofaktor-negativen Patienten (in Prozentzahlen 96 % zu 4 %). Dargestellt ist die prozentuelle Verteilung inklusive Anzahl der Risikofaktoren pro Kind in Abbildung 10. Abbildung 11 zeigt den direkten Vergleich der Risikofaktorenanzahl beider Infektionskrankheiten. Ein statistisch signifikanter Unterschied der gesamten Risikofaktoren zwischen den Infektionsgruppen war nicht vorhanden ( $p = 0,072$ ). „Angeborenen Herzfehler“ fanden sich signifikant häufiger bei Säuglingen mit RSV-Infektion ( $p = 0,037$ ), während „Fehlbildungen der Atemwege und/oder der Lunge“ häufiger bei Säuglingen mit Influenza-Infektion vorhanden waren ( $p = 0,047$ ). Die

erhobenen Daten und berechneten Werte der einzelnen Untergruppen sind in Tabelle 4 aufgelistet.

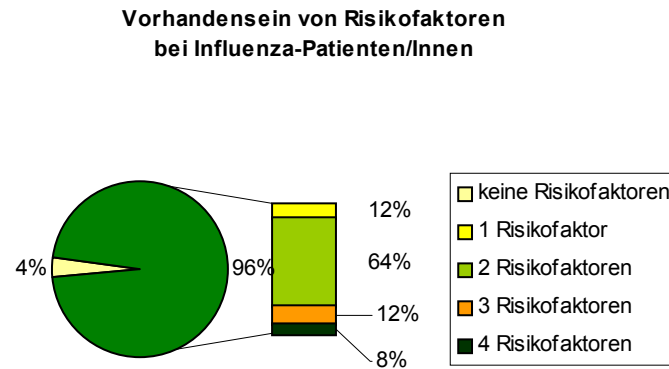
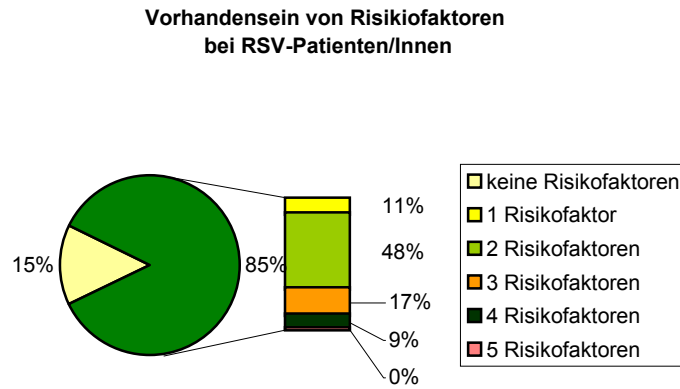


Abbildung 10: Aufteilung der Risikofaktoren bei RSV- und Influenza-Patienten/Innen

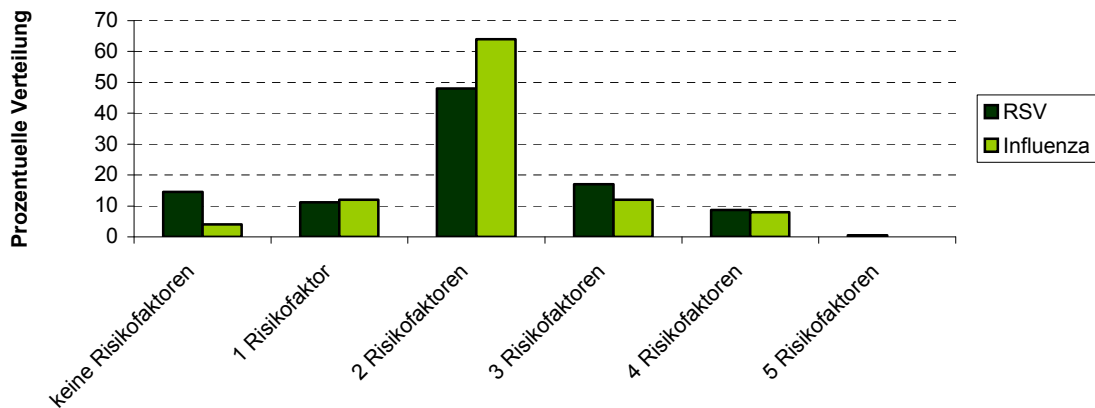


Abbildung 11: Vergleich der prozentuellen Verteilung von Risikofaktoren bei Respiratory-Syncytial- und Influenza-Virusinfektionen

**Tabelle 4: Risikofaktorenevaluierung bei 206 Säuglingen mit RSV- und 25 Säuglingen mit Influenza-Infektion**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Respiratory Syncytial Virus (n = 206)</b>	<b>Influenza-Viren (n = 25)</b>	<b>p-Wert</b>
Risikofaktoren vorhanden	176 (85,4)	24 (96)	0,072
Geschwister vorhanden	150 (74,6)	21 (84)	0,153
Anzahl der Geschwister	1,15 ± 0,98; 1 (0 – 5)	1 ± 0,65; 1 (0 – 3)	0,445
Frühgeburtlichkeit	52 (24,5)	5 (23,8)	0,471
Gestationsalter in SSW	37,7 ± 2,74; 38,5 (24 – 41)	37,43 ± 3,7; 39 (27 – 41)	0,334
≥ 4 Personenhaushalt	151 (75,1)	21 (84)	0,164
Anzahl der Personen pro Haushalt	4,19 ± 1,03; 4 (3 – 8)	4 ± 0,65; 4 (3 – 6)	0,191
Z.n. bronchopulmonaler Dysplasie	0 (0)	0 (0)	
Z.n. angeborenem Herzfehler	35 (12,7)	1 (2,7)	0,037
neuromuskuläre Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	
Immundefekte	2 (0,7)	0 (0)	0,302
Fehlbildungen der Atemwege u. Lunge	1 (0,4)	1 (2,7)	0,047
Mehrlingsgeburten	12 (4,4)	3 (8,1)	0,160

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, Median (Minimal- und Maximalwert) sowie bzw. als Anzahl und Prozent.

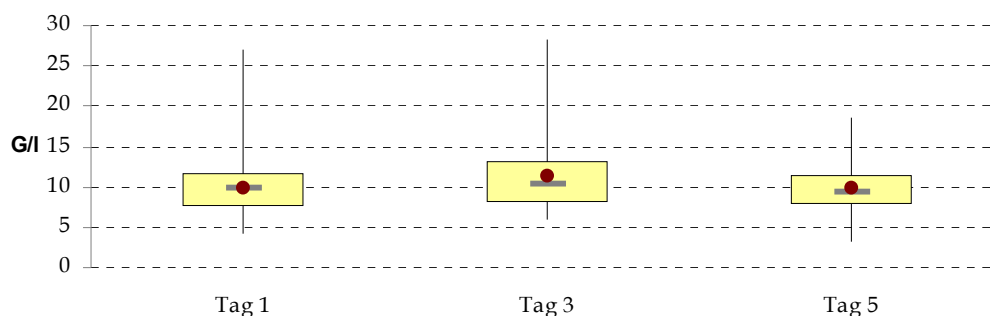
Abkürzungen: SSW - Schwangerschaftswochen

### 3.3 Laborchemische Patientendaten von RSV und Influenza im Vergleich

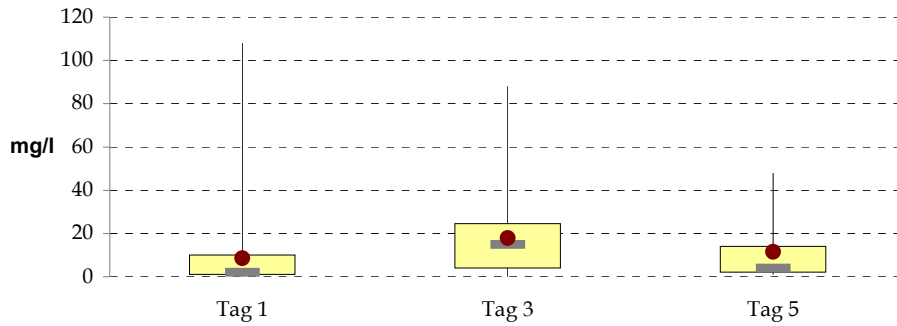
Laborergebnisse vom Aufnahmetag waren bei 238 Säuglingen mit RSV-Infektion vorhanden. 45 RSV-positive Säuglinge hatten Laborbefunde am Tag 3 und 32 RSV-positive Säuglinge am Tag 5. Von den Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion erhielten 35 Patienten/Innen eine Laboruntersuchung am Aufnahmetag. Am Tag 3 hatten 7 Influenza-Virus positive Säuglinge einen Laborbefund und am Tag 5 waren bei 6 Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion Laborergebnisse vorhanden.

#### 3.3.1 Labordaten der RSV-Patienten/Innen

Die Leukozyten zeigten bei RSV-Infektion von Tag 1 bis 3 einen leichten Anstieg und einen neuerlichen Abfall bis Tag 5 (Mittelwerte 9,96, 11,5 bzw. 9,99G/l,  $p = 0,004$  zwischen Tag 1 und 3). Die Veränderung ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Ein ähnlicher Verlauf fand sich bei der Begutachtung des mittleren CRP-Wertes, welcher am Tag 1 am geringsten war, am Tag 3 ein Maximum zeigte und am Tag 5 wieder leicht abfiel ( $p < 0,001$  zwischen Tag 1 und 3, siehe Abbildung 13). Die Unterschiede zwischen Aufnahme- und erstem Kontrolllabor waren sowohl für Leukozyten als auch CRP-Werte statistisch signifikant mit p-Werten von 0,004 bzw. 0,0004.



**Abbildung 12: Verlauf der Leukozyten-Werte bei Säuglingen mit RSV-Infektion**  
Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum

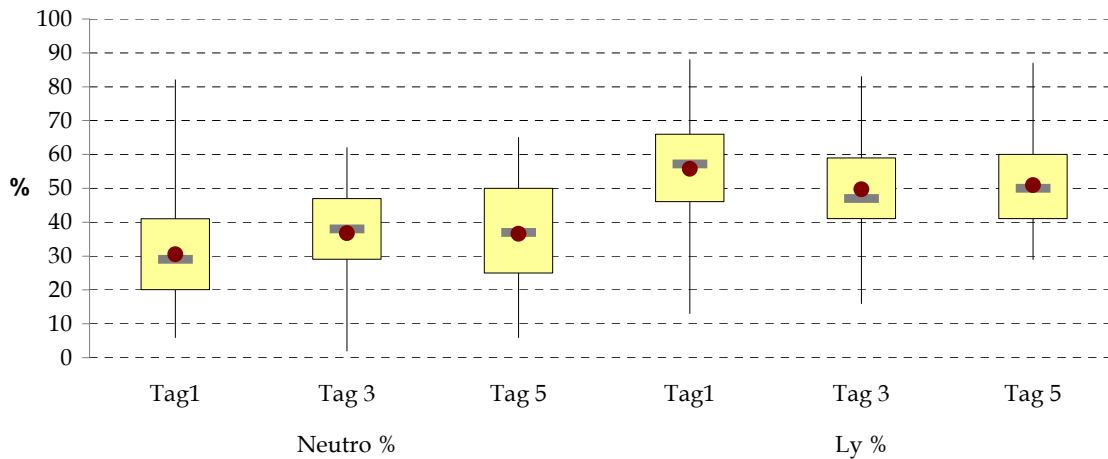


**Abbildung 13: Verlauf der CRP-Werte bei Säuglingen mit RSV-Infektion**

Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum

Der mittlere Prozentsatz der Neutrophilen stieg von Tag 1 auf Tag 3 an und blieb am Tag 5 unverändert (31 %, 37 % bzw. 37 %). Der mittlere Prozentsatz der Lymphozyten fiel von Tag 1 auf Tag 3 ab und stieg bis zum Tag 5 erneut leicht an (56 %, 50 % bzw. 51 %). Statistisch signifikant waren die Unterschiede für Lymphozyten und Neutrophile (p-Werte jeweils 0,005) zwischen Aufnahmelabor und Verlaufskontrolle am 3. stationären Tag.

Lymphozyten- und Neutrophilen-Prozentanteile sind in Abbildung 14 veranschaulicht und das gesamte weiße Blutbild inklusive CRP-Werte im Verlauf in Tabelle 5 aufgelistet.



Ly % - Prozentanteil der Lymphozyten  
Neutro % - Prozentanteil der Neutrophilen

Mittelwert (Punkt), Median (Linie),  
obere und untere Quartile, Maximum und Minimum

**Abbildung 14: Prozentueller Anteil der Neutrophilen und Lymphozyten bei RSV-Patienten/Innen**

**Tabelle 5: Laborwerte-Verlauf bei RSV-Patienten/Innen**

	<b>Leuko (G/l)</b>	<b>Neutro %</b>	<b>Neutro abs (G/l)</b>	<b>Stab %</b>	<b>Stab abs (G/l)</b>
<b>Tag 1</b>	9,96 ± 3,28; 9,84 (4,16 – 27)	30,6 ± 14,5; 29 (6 – 82)	3,19 ± 2,25; 2,53 (0,30 – 13,50)	0,7 ± 1,9; 0 (0 – 15)	0,10 ± 0,30; 0 (0 – 2,7)
<b>Tag 3</b>	11,50 ± 4,66; 10,3 (6 – 28,15)	36,7 ± 14,3; 38 (2 – 62)	4,30 ± 2,63; 3,70 (0,30 – 13,48)	1,4 ± 2,5; 0 (0 – 11)	0,23 ± 0,55; 0 (0 – 3,10)
<b>Tag 5</b>	9,99 ± 3,27; 9,48 (3,26 – 18,65)	36,6 ± 15,9; 37 (6 – 65)	3,72 ± 2,34; 3,81 (0,70 – 10,63)	1,8 ± 3,6; 0,5 (0 – 18)	0,22 ± 0,44; 0,04 (0 – 2,12)
	<b>Eo %</b>	<b>Eo abs (G/l)</b>	<b>Baso %</b>	<b>Baso abs (G/l)</b>	
<b>Tag 1</b>	2,1 ± 2,3; 1 (0 – 14)	0,20 ± 0,23; 0,1 (0 – 1,28)	0,2 ± 0,4; 0 (0 – 1)	0,01 ± 0,03; 0 (0 – 0,1)	
<b>Tag 3</b>	1,6 ± 2,1; 1 (0 – 9)	0,16 ± 0,19; 0,1 (0 – 0,7)	0,1 ± 0,3; 0 (0 – 1)	0,01 ± 0,03; 0 (0 – 0,1)	
<b>Tag 5</b>	1,9 ± 2,2; 1 (0 – 9)	0,18 ± 0,20; 0,11 (0 – 0,76)	0,1 ± 0,4; 0 (0 – 1)	0,01 ± 0,03; 0 (0 – 0,11)	
	<b>Mono %</b>	<b>Mono abs (G/l)</b>	<b>Ly %</b>	<b>Ly abs (G/l)</b>	<b>CRP (mg/l)</b>
<b>Tag 1</b>	11,2 ± 4,8; 11 (0 – 25)	1,09 ± 0,59; 0,98 (0 – 3,65)	55,7 ± 14,0; 57,2 (13 – 88)	5,36 ± 1,94; 4,95 (1,60 – 12,96)	8,61 ± 16,08; 2 (0 – 108)
<b>Tag 3</b>	10,6 ± 6; 9 (0 – 33)	1,18 ± 0,80; 0,99 (0 – 3,66)	49,7 ± 14,2; 47 (16 – 83)	5,65 ± 2,67; 4,90 (2,60 – 12,43)	17,89 ± 18,25; 15 (0 – 88)
<b>Tag 5</b>	8,7 ± 4,2; 8 (1 – 18)	0,86 ± 0,49; 0,87 (0,11 – 2,12)	51 ± 15,4; 50 (29 – 87)	5,02 ± 1,94; 5,13 (1,30 – 9,90)	11,57 ± 13,53; 4 (1 – 48)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, Median (Minimal- und Maximalwert).

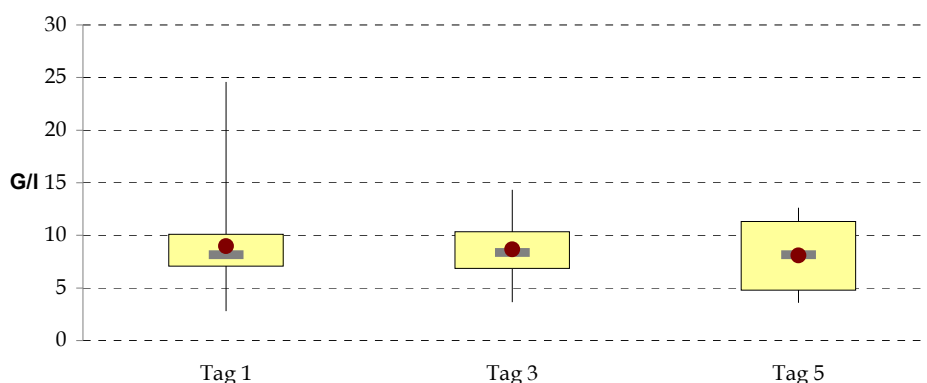
Abkürzungen: Leuko – Leukozyten, Neutro – Neutrophile, Stab – stabkernige Granulozyten, Eo – Eosinophile, Baso – Basophile, Mono – Monophile, Ly – Lymphozyten, CRP- C-reaktives Protein, % - Prozentuellen Anteil an allen Leukozyten, abs. - Absolutzahlen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und 3 waren bei Leukozyten und CRP-Werten vorhanden ( $p = 0,004$  bzw.  $p < 0,001$ ). Die prozentuelle Verteilungen in den Laboruntersuchungen von Tag 1 und 3 unterschieden sich bei Neutrophilen ( $p = 0,005$ ), Stabkernigen ( $p = 0,020$ ), Basophilen ( $p = 0,034$ ) und Lymphozyten ( $p = 0,005$ ) signifikant. Die Unterschiede zwischen Aufnahme- und erstem Kontrolllabor waren des Weiteren sowohl für die Absolutzahlen der Neutrophilen als auch die Absolutzahlen der stabkernigen Zellen statistisch signifikant mit p-Werten von 0,002 bzw. 0,015.

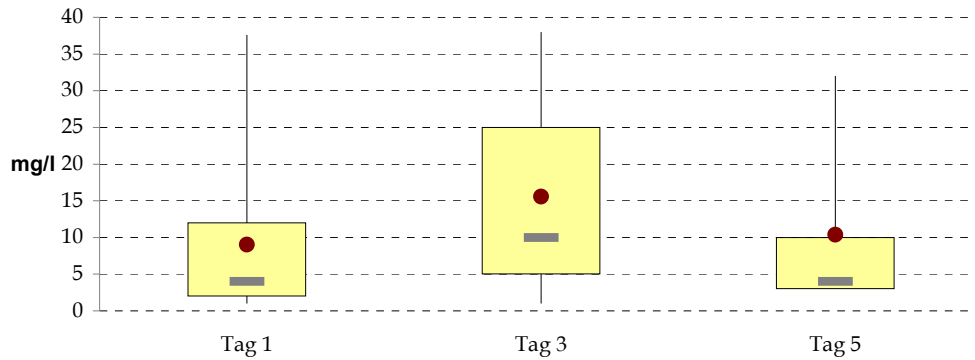
Bezüglich der Laborergebnisse von Tag 3 und 5 waren mit Ausnahme der absoluten Monozytenzahlen ( $p = 0,028$ ) keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

### 3.3.2 Labordaten der Influenza-Patienten/Innen

Die Labordaten der Influenza-Patienten/Innen sind für dieselben Zeitpunkte wie jene der RSV-Patienten/Innen erfasst worden. Die Leukozyten zeigten von Tag 1 bis Tag 3 einen leichten Anstieg und einen neuerlichen Abfall bis Tag 5 (8,97, 8,68 bzw. 8,1 G/l;  $p = 0,42$  im Vergleich von Tag 1 und 3). Die Veränderung ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt. Ein ähnlicher Verlauf fand sich bei der Begutachtung des mittleren CRP-Wertes, welcher an Tag 1 am geringsten war, am Tag 3 ein Maximum zeigte und am Tag 5 wieder leicht abfiel (9,0, 15,6 bzw. 10,4mg/l;  $p = 0,07$  zwischen Tag 1 und 3; siehe Abbildung 16). Statistisch signifikante Unterschiede für Leukozyten und CRP-Werte im Verlauf waren nicht vorhanden.



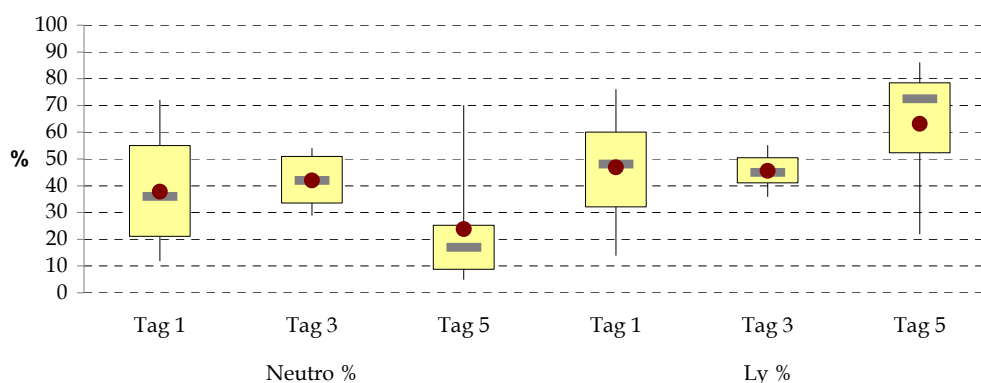
**Abbildung 15: Verlauf der Leukozyten-Werte bei Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion**  
Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum



**Abbildung 16: Verlauf der CRP-Werte bei Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion**  
Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum

Der mittlere Prozentsatz der Neutrophilen zeigte von Tag 1 auf Tag 3 einen Anstieg und einen folgenden Abfall am Tag 5 (37,8 %, 42 % bzw. 23,8 %). Der mittlere Prozentsatz der Lymphozyten fiel von Tag 1 auf Tag 3 leicht ab und stieg bis zum Tag 5 erneut deutlich an (46,9 %, 45,6 % bzw. 63,2 %). Die Unterschiede zwischen Tag 3 und 5 waren sowohl für die Prozentzahlen der Neutrophilen als auch für die Prozente der Lymphozyten statistisch signifikant mit p-Werten von 0,048 und 0,046.

Der Verlauf der Lymphozyten und Neutrophilen ist in Abbildung 17 veranschaulicht. Das gesamte weiße Blutbild inklusive CRP-Werte im Verlauf ist in Tabelle 6 zusammengefasst.



**Abbildung 17: Prozentueller Anteil der Neutrophilen und Lymphozyten von Influenza-Virus-Patienten/Innen**

Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum

**Tabelle 6: Laborwerte-Verlauf der Influenza-Patienten/Innen**

	<b>Leuko (G/l)</b>	<b>Neutro %</b>	<b>Neutro abs (G/l)</b>	<b>Stab %</b>	<b>Stab abs (G/l)</b>
<b>Tag 1</b>	8,97 ± 3,66; 8,16 (2,8 – 24,57)	37,8 ± 17,2; 36 (12 – 72)	3,64 ± 2,84; 2,7 (0,8 – 14,50)	0,6 ± 1,7; 0 (0 – 8)	0,06 ± 0,15; 0 (0 – 0,72)
<b>Tag 3</b>	8,67 ± 3,53; 8,37 (3,64 – 14,34)	42 ± 10,3; 42 (29 – 54)	3,71 ± 1,80; 4,36 (1,5 – 6,02)	0,6 ± 1,5; 0 (0 – 4)	0,06 ± 0,17; 0 (0 – 0,04)
<b>Tag 5</b>	8,1 ± 3,87; 8,16 (3,6 – 12,62)	23,8 ± 24,1; 17 (5-70)	1,72 ± 1,3; 1,76 (0,2 – 3,28)	1,8 ± 4,5; 0 (0 – 11)	0,23 ± 0,57; 0 (0 – 1,39)
	<b>Eo %</b>	<b>Eo abs (G/l)</b>	<b>Baso %</b>	<b>Baso abs (G/l)</b>	
<b>Tag 1</b>	1,1 ± 1,3; 1 (0 – 5)	0,1 ± 0,11; 0,1 (0 – 0,52)	0,2 ± 0,4; 0 (0 – 1)	0,0 ± 0,0; 0 (0 – 0,1)	
<b>Tag 3</b>	0,7 ± 1,3; 0 (0 – 3)	0,04 ± 0,08; 0 (0 – 0,2)	0,1 ± 0,4; 0 (0 – 1)	0 ± 0; 0 (0 – 0)	
<b>Tag 5</b>	0,8 ± 1,6; 0 (0 – 4)	0,04 ± 0,08; 0 (0 – 0,2)	0 ± 0; 0 (0 – 0)	0 ± 0; 0 (0 – 0)	
	<b>Mono %</b>	<b>Mono abs (G/l)</b>	<b>Ly %</b>	<b>Ly abs (G/l)</b>	<b>CRP (mg/l)</b>
<b>Tag 1</b>	13,4 ± 5,6; 14 (4 – 31)	1,15 ± 0,48; 1,22 (0,3 – 2,5)	46,9 ± 18; 48,1 (14 – 76)	4,07 ± 1,91; 3,65 (1,2 – 7,41)	9,01 ± 9,77; 4 (1 – 37,6)
<b>Tag 3</b>	11,1 ± 5,3; 11 (5 – 21)	0,87 ± 0,35; 1 (0,41 – 1,4)	45,6 ± 7,0; 45 (36 – 55)	3,97 ± 1,92; 3,8 (1,6 – 7,7)	15,57 ± 14,88; 10 (1 – 38)
<b>Tag 5</b>	10,2 ± 3,7; 9,5 (6 – 15)	0,86 ± 0,59; 0,8 (0,25 – 1,89)	63,2 ± 24,3; 72,5 (22 – 86)	5,23 ± 2,76; 5,89 (0,79 – 8,1)	10,4 ± 12,42; 4 (3 – 32)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, Median (Minimal- und Maximalwert).

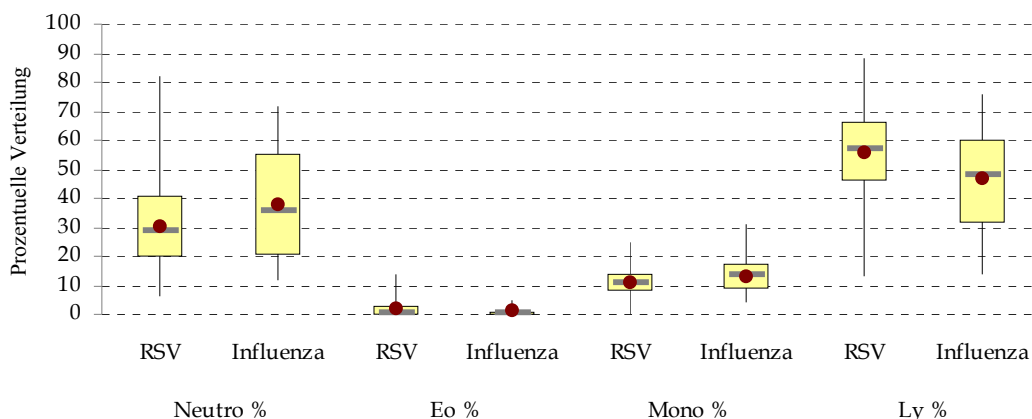
Abkürzungen: Leuko – Leukozyten, Neutro – Neutrophile, Stab – stabkernige Granulozyten, Eo – Eosinophile, Baso – Basophile, Mono – Monophile, Ly – Lymphozyten, CRP- C-reaktives Protein, % - Prozentuellen Anteil an allen Leukozyten, abs. - Absolutzahlen

Die Unterschiede zwischen Tag 3 und 5 waren sowohl für die prozentuellen und absoluten Zahlen der Neutrophilen als auch die Prozentzahlen der Lymphozyten statistisch signifikant mit p-Werten von 0,048, 0,023 bzw. 0,046. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und 3 waren nicht vorhanden.

### 3.3.3 Vergleich der RSV- und Influenza-Labordaten

Im direkten Vergleich der Labordaten zwischen RSV- und Influenza-Virusinfektion zeigte sich ein primärer CRP-Anstieg zwischen Tag 1 und 3 und anschließend ein Abfall zwischen Tag 3 und 5. Ein ähnlicher Verlauf fand sich für die Leukozyten bei RSV-positiven Säuglingen, während die Werte bei Kindern mit Influenza-Virus-positiver Atemwegserkrankung nahezu unverändert blieben (Influenza – 8,97, 8,68 bzw. 8,1 G/l). Der mittlere Prozentsatz der Neutrophilen stieg bei beiden Viruserkrankungen von Tag 1 auf Tag 3 und fiel zwischen Tag 3 und 5 wieder ab. Ein inverser Verlauf mit anfänglichem Abfall und darauffolgenden Anstieg fand sich für die prozentuellen Werte der Lymphozyten sowohl bei Säuglingen mit RSV-Infektion als auch mit Influenza-Virusinfektion.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Virusgruppen waren mit Ausnahme der prozentuellen Verteilungen des weißen Blutbildes im Aufnahmelabor nicht vorhanden (siehe Abbildung 18). Die Prozentzahlen von Lymphozyten und Eosinophilen waren am Aufnahmetag signifikant höher bei RSV-Positiven (Ly % - 55,7 % vs. 46,9 %,  $p = 0,001$ ; Eo % - 2,1 % vs. 1,1 %,  $p = 0,010$ ). Die prozentuellen Werte der Neutrophilen und Monozyten ergaben bei Influenza-Virus-positiven Säuglingen höhere Werte als bei RSV-positiven Säuglingen (Neutro % - 37,8 % vs. 30,6 %,  $p = 0,005$ ; Mono % - 13,4 % vs. 11,2 %,  $p = 0,007$ ). Die Labordaten beider Aufnahmelabore sind in Tabelle 7 einander gegenübergestellt. Keine signifikanten Unterschiede zeigten die Verlaufskontrollen zwischen RSV- und Influenza-Patienten/Innen.



**Abbildung 18: direkter Vergleich der signifikanten Unterschiede im Aufnahmelabor zwischen RSV- und Influenza-Patienten/Innen**

Mittelwert (Punkt), Median (Linie), obere und untere Quartile, Maximum und Minimum

**Tabelle 7: direkter Vergleich der Aufnahmelaboraten der RSV- und Influenza-Patienten/Innen**

<b>Aufnahmelabor</b>	<b>Respiratory Syncytial Virus</b>	<b>Influenza-Viren</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Leuko (G/l)</b>	9,96 ± 3,28; 9,84 (4,16 – 27)	8,97 ± 3,66; 8,16 (2,8 – 24,57)	0,051
<b>Neutro %</b>	30,6 ± 14,5; 29 (6 – 82)	37,8 ± 17,2; 36 (12 – 72)	0,005
<b>Neutro abs (G/l)</b>	3,19 ± 2,25; 2,53 (0,3 – 13,5)	3,64 ± 2,84; 2,7 (0,8 – 14,50)	0,149
<b>Stab %</b>	0,7 ± 1,9; 0 (0 – 15)	0,6 ± 1,7; 0 (0 – 8)	0,410
<b>Stab abs (G/l)</b>	0,10 ± 0,30; 0 (0 – 2,7)	0,06 ± 0,15; 0 (0 – 0,72)	0,230
<b>Eo %</b>	2,1 ± 2,3; 1 (0 – 14)	1,1 ± 1,3; 1 (0 – 5)	0,010
<b>Eo abs (G/l)</b>	0,20 ± 0,23; 0,1 (0 – 1,28)	0,1 ± 0,11; 0,1 (0 – 0,52)	0,009
<b>Baso %</b>	0,2 ± 0,4; 0 (0 – 1)	0,2 ± 0,4; 0 (0 – 1)	0,282
<b>Baso abs (G/l)</b>	0,01 ± 0,03; 0 (0 – 0,1)	0,01 ± 0,03; 0 (0 – 0,1)	0,381
<b>Mono %</b>	11,2 ± 4,8; 11 (0 – 25)	13,4 ± 5,6; 14 (4 – 31)	0,007
<b>Mono abs (G/l)</b>	1,09 ± 0,59; 0,98 (0 – 3,65)	1,15 ± 0,48; 1,22 (0,3 – 2,5)	0,273
<b>Ly %</b>	55,7 ± 14,0; 57,2 (13 – 88)	46,9 ± 18; 48,1 (14 – 76)	0,001
<b>Ly abs (G/l)</b>	5,36 ± 1,94; 4,95 (1,6 – 12,96)	4,07 ± 1,91; 3,65 (1,2 – 7,41)	0,000
<b>CRP (mg/l)</b>	8,61 ± 16,08; 2 (0 – 108)	9,01 ± 9,77; 4 (1 – 37,6)	0,443

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert mit Standardabweichung, Median (Minimal- und Maximalwert).

## 4 Diskussion

### 4.1 Saisonale Verteilung

Die saisonale Verteilung betreffend zeigte unsere retrospektive Untersuchung auf den gesamten Studienzeitraum bezogen sowohl für RSV-Infektionen als auch für Influenza-Infektionen jeweilige Aktivitätsspitzen in den Monaten Jänner bzw. Februar. Diese Ergebnisse decken sich mit ähnlichen Studien aus der USA <sup>14</sup>, Italien <sup>16</sup>, Deutschland <sup>19</sup> und Hongkong <sup>151</sup>, deren Aktivitätsmaxima ebenfalls innerhalb der erwähnten Monate liegen. Allgemein findet sich in der Literatur insbesondere während der Wintermonate (Oktober bis Mai auf der nördlichen Hemisphäre) in den gemäßigten Klimazonen ein vermehrtes Auftreten von Influenza-Viren und RSV. <sup>11, 13, 17, 38, 109</sup>

Eine besonders virulente RSV-Saison war innerhalb unserer Studie im Jahr 2008/2009 mit 142 stationären Aufnahmen vorhanden. Im Vergleich dazu ergab sich für die gesamten 4 Studienjahre ein Median von 54 RSV-positiven hospitalisierten Kinder unter 1 Jahr. Im Vergleich der RSV- und Influenza-bedingten stationären Aufnahmen bei Kindern ergab eine Studie von Iwane und Kollegen <sup>14</sup> eine 8-fach höhere Hospitalisierungsrate von Säuglingen mit RSV-Atemwegsinfektion. Dies entspricht ziemlich genau unseren Daten mit insgesamt 7,4-fach mehr Kindern hospitalisiert mit RSV-Infektion.

Ähnlich wie in anderen Studien <sup>14, 18, 38</sup> zeigte sich auch bei dieser retrospektiven Untersuchung ein paralleles Auftreten von Respiratory Syncytial Virus und Influenza-Viren. Bei fehlender Labordiagnose oder unspezifischer Entlassungsdiagnose kann dies zu einem Ausschluss aus der Studienpopulation geführt haben, weshalb eventuell manche RSV oder Influenza-Virus positiven Kindern nicht inkludiert wurden. Allgemein weist unsere Studie auch auf die Bedeutung einer länger dauernden Dokumentation von Respiratory Syncytial- und Influenza-Virusinfektionen hin. Ziel dabei sollte es sein, Variabilitäten im saisonalen Auftreten beider Virusinfektionen wie Beginn, Dauer und Aktivitätsmaximum festzustellen.

### 4.2 Geschlecht und Alter

Im Rahmen unserer Studie zeigte sich, dass vor allem junge Säuglinge in den ersten Lebensmonaten von RSV-bedingten Hospitalisierungen betroffen waren. Bei einer Bandbreite von 0,33 bis 11,13 Monaten war ein durchschnittliches Alter von 2,7 Monaten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zu beobachten. Ein medianes Alter von 80 Tagen

(2,7 Monaten) wurde in einer Studie aus Dänemark festgestellt.<sup>152</sup> Weitere Studien aus den USA und Europa ergaben ein geringgradig höheres Alter mit medianen Werten von 3,5 bis 6 Monaten.<sup>17, 128, 130, 153 154 155 156 157</sup> Die Bedeutung des Alters findet sich auch in mehreren Untersuchungen, die sich mit der Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen beschäftigten. 70 bis 75 % aller stationär aufgenommenen Kinder mit RSV-Atemwegserkrankungen betreffen laut diesen Studien Kinder unter dem 1. Lebensjahr und in 45 % bis 58 % sind die Kinder jünger als 6 Monate.<sup>13, 17, 18, 129 158</sup>

Stationär behandelte Kinder mit Influenza-Virusinfektionen wiesen ein signifikant höheres Alter als RSV-positive Kinder auf mit einem Mittelwert von 4,2 Monaten. Dieses Alter ist jedoch relativ jung im Vergleich zu Studien aus Kanada. In einer Studie von Moore<sup>109</sup> und Kollegen wurde diesbezüglich ein medianes Alter von 1,7 Jahren beobachtet. Ein durchschnittliches Alter von 26,1 Monaten bzw. ein medianes Alter von 12 Monaten ergab sich in einer zweiten kanadischen Studie.<sup>110</sup> Beide Studien zeigen deutlich höhere Werte als in unserer retrospektiven Untersuchung, was auf die Einschlusskriterien zurückzuführen ist. Die erwähnten Studien haben in ihrer Studienpopulation alle Kinder bis zur Volljährigkeit inkludiert, während in unserer Studie nur Kinder unter dem ersten Lebensjahr eingeschlossen wurden. Die Häufigkeit der Hospitalisierungen aufgrund von Influenza-Virusinfektionen bei jungen Kindern zeigt sich in mehreren Untersuchungen, in denen zwischen 60 % bis 80 % der gesamten stationär behandelten Patienten/Innen Kinder mit Influenza-Atemwegserkrankung unter 2 Jahren sind.<sup>36, 110, 114</sup> Während von Neuzil<sup>96</sup> und Kollegen diesbezüglich die höchste Hospitalisierungsrate bei Säuglingen unter dem 6. Monat angegeben wird, beobachteten Schanzer<sup>35</sup> und Kollegen die größte Last aufgrund der Influenza-Viren bei Kinder zwischen dem 6. und 11. Monat.

Allgemein ergab sich in unserer Studie für Kinder mit Respiratory Syncytial-Virusinfektionen ein signifikant jüngeres Alter im Vergleich zu Kindern mit Influenza-bedingten Atemwegserkrankungen. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine Studie aus England<sup>38</sup>, die zu ähnlichen Schlussfolgerungen kam.

Bezüglich des Auftretens von Atemwegserkrankungen bei Jungen und Mädchen wird in der Literatur eine Dominanz des männlichen Geschlechts angegeben. Diese Bevorzugung spiegelt sich auch in einem Verhältnis von 1,5:1 zwischen Buben und Mädchen wieder und äußert sich durch deutlich häufigeres Auftreten von RSV-positiven Bronchiolitiden und ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko für Jungen.<sup>28, 74, 131, 141</sup> Diese Tatsache wurde in weiteren retrospektiven Untersuchungen aus Norwegen<sup>38</sup> und Deutschland<sup>40</sup> belegt. Generell

zeigte sich in den meisten Studien ein prozentueller Bubenanteil von 53 % bis 63 %.<sup>17, 129, 130</sup> Diese Daten können seitens unserer retrospektiven Studie, in der sich eine prozentuelle Aufteilung von 48 % Buben zu 52 % Mädchen fand, nicht bestätigt werden. Ähnliche Daten mit einem höheren Mädchen- als Jungen-Anteil der stationären Patienten/Innen wurden in einer Studie aus Italien<sup>128</sup> sowie der USA<sup>13</sup> beobachtet, wobei der Unterschied noch etwas ausgeprägter vorhanden war.

Die prozentuelle Aufteilung zwischen Buben und Mädchen bei Kindern mit Influenza-Virusinfektion betreffend wird in der Literatur ebenfalls ein vermehrtes Aufkommen bei Jungen angegeben. Bei stationär behandelten Kindern mit positivem Influenza-Befund zeigte sich diesbezüglich in verschiedenen Studien ein Buben-Anteil von 54 % bis 59 %.<sup>97, 109, 110, 114</sup> Ein beinahe 2-fach erhöhtes Risiko für schwere Influenza-Infektionen konnte für Kinder männlichen Geschlechts von Quach<sup>110</sup> und Kollegen im Rahmen ihrer Arbeit beobachtet werden. Die Ergebnisse unserer retrospektiven Untersuchung liegen mit einer prozentuellen Verteilung von 57 % Jungen zu 43 % Mädchen ungefähr im mittleren Bereich der oben erwähnten Studien.

### **4.3 Stationärer Aufenthalt, Intensivstationsaufenthalt, O<sub>2</sub>-Bedarf und Beatmungsnotwendigkeit**

Hinsichtlich des stationären Aufenthaltes ergab sich in unserer retrospektiven Untersuchung für Säuglinge mit RSV-Atemwegserkrankungen eine mediane Spitalsaufenthaltsdauer von 6 Tagen. Weitere Studien aus anderen europäischen Ländern wie Norwegen<sup>17</sup>, Deutschland<sup>19</sup> und der Schweiz<sup>138</sup> beobachteten diesbezüglich mediane stationäre Aufenthalte von 4 bis 7 Tagen, was sich ungefähr mit unserer Studie deckt. Wesentlich kürzere Spitalsaufenthaltsdauern mit medianen Werten von 2 Tagen wurden in Studien aus den USA und Großbritannien gefunden.<sup>13, 14, 38</sup> Die Unterschiede im stationären Behandlungszeitraum wurden bereits von Behrendt<sup>79</sup> und Kollegen genauer begutachtet. In ihrer Studie konnten sie dabei signifikante Unterschiede in der Spitalsaufenthaltsdauer zwischen dem kontinentalem Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien) und Australien, Finnland, Großbritannien und den USA zeigen, wobei die medianen Werte mit 8 – 9 Tagen bzw. 4 Tagen höher als in den oben erwähnten Studien waren. Eine prospektive Studie an der medizinischen Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz ergab für die RSV-Saison 1999/2000 ebenfalls einen längere Spitalsaufenthaltsdauer (median 9 Tage).<sup>153</sup> Die Ursachen für die verkürzte Aufenthaltsdauer in den letzten Jahren liegen möglicherweise in einer Änderung der

Behandlungsstrategie und sollten in weiteren Studien genauer beobachtet werden. Allgemein lassen sich durch die verschiedenen Spitalsaufenthaltsdauern deutliche Unterschiede in den Entlassungskriterien erkennen.<sup>79</sup>

Bezüglich des stationären Aufenthalts von Kindern mit Influenza-Virusinfektionen zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in den Studien für RSV-positive Kinder. In Studien aus den USA<sup>14, 36, 114</sup>, Kanada<sup>109, 110</sup>, Australien<sup>97</sup> und Großbritannien<sup>38</sup> wurde eine mediane Spitalsaufenthaltsdauer von 2 bis 3 Tagen beobachtet, während Kinder mit Influenza-Virus-bedingten Erkrankungen in einer Untersuchung aus Deutschland<sup>19</sup> eine stationäre Aufenthaltsdauer von 6,3 Tagen aufwiesen. Unsere Daten die Spitalsaufenthaltsdauer bei Influenza-Virusinfektionen betreffend ergaben einen medianen Wert von 5 Tagen.

Im direkten Vergleich des stationären Behandlungszeitraums von Kindern mit Respiratory Syncytial- bzw. Influenza-Virusinfektion war in unserer retrospektiven Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Viren vorhanden, wobei Säuglinge mit RSV-bedingten Atemwegserkrankungen eine längere Behandlung benötigten. Eine Studie aus England in welcher Kinder mit RSV-positiven und RSV-negativen unteren Atemwegsinfektionen verglichen wurden, wies ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der Spitalsaufenthaltsdauer auf. In Bezug auf verschiedene Viren (Influenza A, RSV und Metapneumovirus) zeigte sich in einer Studie aus Israel<sup>18</sup> ebenfalls eine unterschiedliche Dauer des stationären Aufenthaltes, wobei eine Signifikanz allerdings nicht gegeben war.

Ein Aufenthalt auf der Intensivstation zur weiteren Behandlung und Beobachtung war aufgrund der Erkrankung bei 15 der 275 Säuglinge mit RSV-Infektion (5,5 %) sowie bei keinem Säugling der Influenza-Gruppe in unserer retrospektiven Untersuchung notwendig. Die Daten sind folglich mit einer prospektiven Studie von Iwane<sup>14</sup> und Kollegen vergleichbar, in welcher bei 5 von 115 RSV-positiven Kindern unter 5 Jahren sowie bei keinem von 20 Kindern mit Influenza-Virusinfektion eine Verlegung auf die Intensivstation beobachtet wurde. Ein prozentuell höherer Anteil der Intensivstationsaufenthalte bezogen auf die gesamte Studienpopulation fand sich in mehreren Studien bei Kindern, die in ihrer Krankengeschichte die Diagnose „Frühgeburt“ hatten. Abhängig von den einzelnen Studien wurden 9 % bis 20 % der ehemaligen Frühgeborenen infolge der RSV-Infektion auf der Intensivstation aufgenommen.<sup>40, 138, 140</sup>

Bezüglich der ICU-Aufenthaltsdauer ergab unsere Studie für die betroffenen RSV-positiven Kinder eine Intensivstationsaufenthaltsdauer von 7 Tagen. Diesen Daten entsprechen ähnliche Ergebnisse einer deutschen Studie mit 6,4 Tagen auf der

Intensivstation für Kinder mit RSV-Infektion sowie 1 Tag bei Kindern, die aufgrund der Influenza-Viren erkrankten.

Während in unserer Studie kein Kind mit Influenza-Virusinfektion eine intensivmedizinische Betreuung benötigte, wurden in Studien aus der USA <sup>114</sup> und Kanada <sup>109</sup> 12 % bis 19 % aller hospitalisierten Kinder mit Influenza-Virusinfektion auf der Intensivstation aufgenommen. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die ausgewählten Studienpopulationen. Sowohl in der kanadischen als auch der amerikanischen Studie werden im Gegensatz zu unserer retrospektiven Untersuchung Kinder bis zur Volljährigkeit in der Studienpopulation mitefassen. Beide Studien zeigen des Weiteren, dass bei Kindern mit zunehmendem Alter vermehrt vorbestehende Erkrankungen vorhanden sind, was eventuell eher zu einer Aufnahme auf der Intensivstation geführt haben könnte.

Therapeutische Maßnahmen in der Behandlung von Atemwegserkrankungen aufgrund von Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektionen sind in erster Linie symptomatisch. <sup>59</sup> Seitens unserer Studie können hinsichtlich der Anwendung einzelner, symptomatischer Therapeutika (Bronchodilatoren, Kortikosteroide oder Ribavirin) allerdings keine Aussagen gemacht werden, da einzig die Sauerstoffgabe retrospektiv untersucht wurde. Diesbezüglich benötigten 40 % der Säuglinge mit RSV-Infektion für eine mediane Dauer von 4 Tagen eine unterstützende Gabe von Sauerstoff. Ähnliche Daten finden sich in Studien von Liese <sup>40</sup> und Wolf <sup>18</sup>, wo 38 % bzw. 43 % aller hospitalisierten, RSV-positiven Kinder eine Therapie mit Sauerstoff erhielten. Deutlich höher zeigten sich indessen die prozentuellen Zahlen (61 % und 69 %) in Untersuchungen aus der USA <sup>36</sup> und der Schweiz <sup>138</sup>.

Bei Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion war in unserer Studie nur bei einem Kind (2,7 %) eine unterstützende Sauerstoffgabe notwendig. Die Daten liegen damit deutlich unter den Werten vergleichbarer Studien, die in 30 % bis ca. 42 % der Fälle eine Sauerstoffgabe dokumentierten. <sup>14, 18, 109</sup> Poehling <sup>36</sup> und Kollegen konnten im Rahmen ihrer Studie aber feststellen, dass Kinder von 0 bis 5 Monaten deutlich seltener eine symptomatische Therapie mit Sauerstoff benötigten als Kinder zwischen 6 und 59 Monaten. Trotz dieses Ergebnisses beobachteten sie bei 10 von 79 Kindern (13 %) zwischen 0 bis 5 Monaten eine Sauerstoffgabe, was deutlich höher als in unserer Studie ist. In unserer Studie fand sich ein signifikant häufiger Sauerstoffbedarf bei RSV-Infektionen. Zu selbigem Ergebnis kam eine prospektive Studie aus den USA, in der stationär

aufgenommene Kinder mit RSV verglichen mit Kindern mit PIV- oder Influenza-Infektion signifikant öfter unterstützende Sauerstoffgaben benötigten (61 % vs. 27 % vs. 30 %).<sup>14</sup> Die erwähnten Zahlen decken sich nicht ganz mit unseren Werten, was auf die retrospektive Methode unserer Studie zurückzuführen sein könnte. Eine fehlende Dokumentation von kurzzeitigen Sauerstoffgaben könnte ursächlich für die prozentuell geringere Anzahl an Sauerstoffgaben sein.

Eine mechanische Beatmung war in unserer gesamten Studienpopulation nur bei 4 Säuglingen mit RSV-Atemwegserkrankungen notwendig. Die Atemunterstützung betreffend liegen unsere Daten damit im Bereich weiterer Studien aus Dänemark<sup>152</sup>, Norwegen<sup>17</sup>, der Schweiz<sup>138</sup> und Israel<sup>18</sup>. Ein signifikanter Unterschied zwischen Säuglingen mit RSV-Infektion und Säuglingen mit Influenza-bedingter Atemwegserkrankung war in unserer retrospektiven Untersuchung dabei nicht feststellbar.

#### **4.4 Schweregrad der Infektionen**

Eine direkte Beurteilung des Schweregrades der Atemwegsinfektionen ist nur in wenigen Studien tatsächlich vorhanden. In den meisten Fällen wird die Ausprägung der Erkrankung aufgrund einzelner Faktoren wie Spitalsaufenthaltsdauer, Intensivstationsaufenthaltsdauer und Sauerstoffbedarf indirekt beurteilt. Des Weiteren ist ein Vergleich der einzelnen Studien durch die verschiedenen Beurteilungsmethoden der Infektionsbeschwerden bei Kindern nur eingeschränkt möglich. Im Rahmen unserer retrospektiven Studie wurde der Schweregrad der Infektionen anhand des LRI-Scores beurteilt, wobei sich für RSV-Infektionen ein durchschnittlicher Wert von 2,9 und bei Influenza-Virusinfektionen ein Mittelwert von 1,6 ergab. Es zeigte somit einen deutlich schwereren Verlauf von Atemwegserkrankungen bei Säuglingen, die aufgrund einer Infektion mit RSV hospitalisiert wurden. Das Ergebnis entspricht einer Studie unserer Universitätsklinik aus dem Jahr 2002, in der bei reifgeborenen Kindern mit RSV-positiven und RSV-negativen Atemwegsinfektionen ein LRI-Score von 2,9 versus 1,8 festgestellt wurde.<sup>153</sup> Der große Einfluss des Respiratory Syncytial Virus auf die Ausprägung der Atemwegsinfektion wurde auch in einer Studie von Medici<sup>16</sup> und Kollegen beobachtet. In dieser Studie aus Italien wurde bei 87,5 % der RSV-positiven Kinder eine Infektion der unteren Atemwege diagnostiziert, während nur 71,1 % der RSV-negativen Kinder die Diagnose einer LRTI erhielten. Ein signifikanter Unterschied zwischen RSV- und Influenza A-bedingten Bronchiolitis-Fällen fand sich weiters in einer Studie aus Israel, in welcher 40 von 79

RSV-positiven Kindern (66%) und 19 von 51 Kindern mit Influenza A-Virusinfektion (37%) eine Bronchiolitis aufwiesen.<sup>18</sup> Generell zeigen all diese Studien verglichen mit anderen Virusinfektionen einen höheren Schweregrad sowie eine stärkere Ausprägung der Atemwegserkrankung durch RSV-Infektionen.

#### **4.5 Risikofaktoren**

Generell zeigte sich in unserer retrospektiven Studie ein hohes Vorkommen von Risikofaktoren, wobei zumindest ein Risikofaktor bei 85 % aller hospitalisierten Säuglinge mit RSV-Infektion und bei 96 % aller stationär aufgenommenen Influenza-positiven Säuglinge vorhanden war. Unsere Untersuchung wies folglich sehr hohe Risiko-Zahlen auf, was sich durch die gewählten Einschlusskriterien erklären lässt. Während viele Studien nur vorbestehende Erkrankungen wie BPD, CHD, neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen, Immundefekte, Fehlbildungen bzw. Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie Frühgeburt als Risikofaktor in diesen Punkt inkludierten, wurden in unserer Studie auch die Geschwister, Mehrlingsgeburten sowie eine Wohnsituation von  $\geq 4$  Personen im Haushalt berücksichtigt.<sup>13, 109</sup>

Geschwister betreffend hatten 74,6 % der RSV-positiven Kinder sowie 84 % der Influenza-positiven Kinder Brüder und/oder Schwestern. Hinsichtlich der Geschwisteranzahl wurde dabei in beiden Studiengruppen ein medianer Wert von 1 festgestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht gegeben. Dieses Ergebnis entspricht einer prospektive Studie von Hall<sup>13</sup> und Kollegen, in welcher 74 % der hospitalisierten, RSV-positiven Kinder mit einem weiteren Kind im Haushalt wohnten. Im Vergleich zwischen RSV-positiver und RSV-negativer Gruppe war auch in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied vorhanden. In mehreren Studien wurde allerdings die Bedeutung von Geschwistern für das Auftreten einer Atemwegsinfektion sowie einer Hospitalisierung festgestellt.<sup>16, 94, 131, 140</sup> Broughton<sup>140</sup> und Kollegen konnten in ihrer prospektiven Untersuchung diesbezüglich beobachten, dass Geschwister im Schulalter ein signifikanter Risikofaktor für RSV-bedingte untere Atemwegsinfektionen bei Frühgeborenen sind. Diese Feststellung wurde seitens weiterer Studien aus Spanien<sup>159</sup> und Kanada<sup>160</sup> bestätigt.

Frühgeborene mit Respiratory Syncytial- bzw. Influenza-Virusinfektion wiesen in unserer retrospektiven Untersuchung bezogen auf die stationär behandelten Säuglinge der jeweiligen Patientengruppen einen Prozentsatz von 24,5 % bzw. 23,8 % auf. Diese Werte

sind vergleichbar mit Studien von Behrendt <sup>79</sup> und Kollegen sowie Moore <sup>109</sup> und Kollegen. Bezüglich der Frühgeborenen mit RSV-Infektion sind unsere Werte jedoch deutlich höher als die Ergebnisse von weiteren europäischen Studien aus Italien <sup>128</sup>, Norwegen <sup>17</sup>, Dänemark <sup>152</sup> und der Schweiz <sup>138</sup>, die von ca. 8 % bis 11,7 % berichteten. Die Vermutung, dass Frühgeburtlichkeit ein unabhängiger Risikofaktor für das Vorkommen schwerer Atemwegsinfektionen bei Kindern ist, wurde aufgrund erhobener Daten in verschiedenen Studien bestätigt. <sup>13, 128</sup> Das erhöhte Risiko für Atemwegserkrankungen durch den Faktor „Frühgeburt“ ist aber nicht für eine Virusart (z. B. RSV) spezifisch, sondern ist allgemein für Virusinfektionen gültig. <sup>13, 18</sup>

Bezüglich der Wohnsituation mit  $\geq 4$  Personen pro Haushalt korrelierten unsere Werte mit jenen der Geschwisteranzahl. Nur bei einem RSV-positiven Säugling ohne Geschwister fand sich innerhalb unserer Studie zusätzlich eine Wohnsituation mit  $\geq 4$  Personen im Familienhaushalt. Ein erhöhtes Risiko für RSV-bedingte Rehospitalisierungen bei Kindern, die mit einer großen Anzahl an Personen in einem gemeinsamen Haushalt wohnten, konnte in weiteren dahingehenden Studien seitens Sampalis <sup>131</sup> und Kollegen festgestellt werden.

Innerhalb der einzelnen Untergruppen mit chronischen Erkrankungen zeigten sich in unserer retrospektiven Untersuchung mit Ausnahme der Punkte „angeborenen Herzfehler“ und „Fehlbildungen der Atemwege und der Lunge“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Virustypen. Kein Kind mit bronchopulmonaler Dysplasie, neurologischen oder neuromuskulären Erkrankungen sowie nur 2 RSV-positive Säuglinge mit vorhandenen Immundefekten wurden in Zeitraum unserer Studie hospitalisiert. Eine Fehlbildung der Atemwege und/oder der Lunge war bei jeweils einem Kind aus der Gruppe der Säuglinge mit RSV-Infektion und der Gruppe der Influenza-Virus positiven Säuglingen in unserer Studie vorhanden. Der damit verbundene signifikante Unterschied ist jedoch aufgrund der geringeren Patientenzahl in der Influenza-Gruppe zu hinterfragen. Angeborene Herzfehler waren in unserer Studie bei 35 Säuglingen mit RSV-Atemwegserkrankungen (12,7 %) sowie bei einem Säugling (2,7 %) mit Influenza-Virusinfektion vorhanden. Der Prozentsatz an RSV-positiven Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern ist in unserer Studie deutlich höher verglichen mit einer Studie von Fjaerli <sup>17</sup> und Kollegen (2,4 %) In weiteren Untersuchungen aus Italien <sup>128</sup> und der Schweiz <sup>138</sup> wurden ähnlich niedrige Werte (jeweils 1,4 %) wie in der norwegischen Studie beobachtet. Eine Erklärung für die hohen Prozentzahlen unserer Studie ist der Einschluss von PFOs in den Risikofaktor „angeborene Herzfehler“. Von den 35 RSV-positiven Säuglingen mit kongenitalem Herzfehler wiesen 30 Patienten/Innen ein PFO auf. Bei Ausschluss dieser

Kinder vom Risikofaktor „angeborene Herzfehler“ lagen unsere prozentuellen Werte im Bereich der oben erwähnten europäischen Studien.

#### **4.6 Laborwerte**

Neben den oben angeführten Themen wurden in unserer retrospektiven Studie zusätzlich Blutbild inklusive Differentialblutbild sowie das C-reaktive Protein als Entzündungsparameter erhoben und ausgewertet. Das weiße Blutbild und die CRP-Werte betreffend ergab eine frühere Studie aus Graz keine signifikanten Unterschiede zwischen Säuglingen mit RSV-positiver Bronchiolitis und RSV-negativer Bronchiolitis.<sup>154</sup> Auch in unserer Studie wiesen die Leukozyten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem RSV-Patientenkollektiv und der Influenza-Gruppe auf, wobei der p-Wert mit 0,051 grenzwertig war. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer prospektiven Studie von Wolf<sup>18</sup> und Kollegen, welche für die Leukozyten beider Virusgruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede berechneten. Eine weitere Studie aus Taiwan<sup>111</sup> fand bezüglich der Leukozytenzahl sowohl Kinder mit Leukozytose als auch Kinder mit Leukopenie. Eine retrospektive Untersuchung bei Kindern unter einem Jahr stellte außerdem fest, dass Säuglinge mit Influenza A-Infektion in den meisten Fällen Leukozyten im Normbereich aufweisen.<sup>112</sup>

Hinsichtlich des CRP-Wertes ergab eine Studie aus Taiwan bei Kindern unter 5 Jahren, die aufgrund einer Influenza A-Virusinfektion stationär aufgenommen wurden, einen Mittelwert von 60,7 mg/l.<sup>111</sup> Dieser Wert liegt verglichen mit unserer retrospektiven Untersuchung deutlich über den durchschnittlichen CRP-Werten unserer Influenza-positiven Patienten/Innen. Die taiwanesische Studie ergab jedoch auch bei 53,3 % der erkrankten Kinder unter 5 Jahren einen CRP-Wert < 10 mg/l. Eine Erklärung für den hohen Mittelwert liegt in der unterschiedlichen Berücksichtigung von begleitenden viralen und bakteriellen Co-Infektionen. Während in der Studie von Wang und Kollegen auch die Laborergebnisse von Kindern mit Co-Infektionen in die Statistik inkludiert wurden, sind in unserer Untersuchung nur Influenza-positive Säuglinge ohne weitere Infektionen für die Beurteilung der Laborwerte berücksichtigt worden.

Generell zeigte sich, dass in der Literatur relativ wenig Studien hinsichtlich der Laborwerte und deren Verlauf bei Atemwegserkrankungen durch Virusinfektionen vorhanden sind. Eine prospektive Studie zur genaueren Beurteilung der Laborergebnisse wäre interessant und aufschlussreich. Vor allem bezüglich des Verlaufs der Laborwerte finden sich auch in

unsere Studie Einschränkungen. In unserer Studie konnten wir die vorhandenen Laborwerte nur retrospektiv beurteilen, wobei sich bei Säuglingen mit milden Atemwegserkrankungen häufig keine Laborkontrollen fanden. Insgesamt zeigte sich in unserer Studie aber, dass kaum signifikante Unterschiede zwischen den Laborwerten der RSV-Gruppe und den Patienten/Innen mit Influenza-Virusinfektion vorhanden sind.

#### **4.7 Limitationen**

Die retrospektive Methodik unserer Studie bedingt verglichen mit prospektiven Analysen einen niedrigeren Evidence Based Medicine Level. Die Studiendaten unserer Untersuchung wurden allerdings mit größter Sorgfalt gesammelt und ausgewertet. In einer neuerlichen Kontrolle nach Vollendung der Datenbank wurden die erhobenen Daten der einzelnen Säuglinge noch einmal bezüglich ihrer Richtigkeit überprüft. Fehler in der Datenerhebung, Dokumentation und Auswertung können dennoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Es wäre möglich, dass Säuglinge mit milden Atemwegserkrankungen, die RSV oder Influenza-Virus positiv gewesen wären, aufgrund fehlender Antigen-Tests und eines kurzen stationären Aufenthaltes nicht in unserer Studienpopulation aufscheinen. Säuglinge mit unauffälligen Entlassungsdiagnosen könnten unserem Patientengut des Weiteren trotz einer Suchabfrage inklusive allgemeiner ICD-10-Codierungen für Atemwegsinfektionen in der Datenbank der Medizinischen Universität Graz entgangen sein. Der Großteil der Säuglinge mit Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion wird aber dennoch in unserer Studie inkludiert sein.

Hinsichtlich einzelner Datenpunkte wie Sauerstoffbedarf und Geschwister ist unsere retrospektive Studie auf die ausführliche Dokumentation des behandelten Arztes angewiesen. Auf der neonatologischen und intensivmedizinischen Station der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz werden Patientendaten und Behandlungsmaßnahmen genau dokumentiert, weshalb wir davon ausgehen, dass unsere Daten die reale Situation widerspiegeln.

Bezüglich der Laborwerte waren in unserer Studie bei nahezu allen Säuglingen Laborbefunde für den Aufnahmetag vorhanden. Laboruntersuchungen zur Verlaufskontrolle fanden sich infolge der retrospektiven Durchführung unserer Untersuchung nur bei Säuglingen, die eine Blutabnahme aufgrund diagnostischer und

therapeutischer Indikation erhielten. Die Laborergebnisse der Tage 3 und 5 betrafen daher eher Säuglinge mit längerem bzw. schwerwiegenderem Krankheitsverlauf.

#### **4.8 Zusammenfassung**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie, in welcher die Bedeutung und der Einfluss von Respiratory Syncytial- und Influenza-Virusinfektionen bei hospitalisierten Kindern unter dem 1. Lebensjahr verglichen wurden, zeigte sich deutlich, dass RSV-Infektionen vor allem bei jüngeren Kindern auftreten, zu längeren Spitalsaufenthalten und schwereren klinischen Verläufen führen. Im Detail zeigten sich ein durchschnittlich höherer Schweregrad der Atemwegserkrankungen sowie ein vermehrter Sauerstoffbedarf und eine höhere Anzahl an Sauerstofftagen bei RSV-positiven Kindern im Vergleich zu Kindern mit einer Influenza-Virusinfektion.

Die Laboruntersuchungen betreffend ergaben sich im Verlauf des stationären Aufenthaltes bei Säuglingen mit Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion sowohl für die prozentuellen Anteile der Lymphozyten als auch für die CRP-Werte charakteristische Anstiege und Abnahmen der Laborwerte. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Virusgruppen waren bezüglich der Lymphozyten und Eosinophilen im Aufnahmelabor vorhanden, wobei Säuglinge mit RSV-Infektion höhere Werte aufwiesen.

## 5 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Weisman LE, Groothuis JR (eds.). Contemporary diagnosis and management of respiratory syncytial virus. 1<sup>st</sup> edition Pennsylvania: *Handbooks in Health Care Co.*; 2000
- <sup>2</sup> Morris JA, Blount RE Jr, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exper Biol Med.* 1956;92:544-549
- <sup>3</sup> Chanock R, Rozmann B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg.* 1957;66:281-290
- <sup>4</sup> Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL et al. (eds.). Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: *Saunders Elsevier*; 2009
- <sup>5</sup> Mandell GL, Bennett JE, Dolin R et al. (eds.). Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: *Churchill Livingstone Elsevier*; 2010
- <sup>6</sup> Marre R, Mertens Th, Trautmann M, Vanek E (eds.). Klinische Infektiologie. 1 Auflage. München: *Urban & Fischer Verlag*; 2000
- <sup>7</sup> Anderson LJ, Hendry RM, Pierik LT et al. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1991;163:687-692
- <sup>8</sup> Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New Engl J Med.* 2001;344:1917-1928
- <sup>9</sup> Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman J. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1980;141(1):98-102
- <sup>10</sup> Hall CB, Douglas RG Jr. Clinically useful method for the isolation of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1975;131(1):1-5
- <sup>11</sup> Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(11Suppl):41-45
- <sup>12</sup> Shek LP, Lee BW. Epidemiology and seasonality of respiratory tract infections in the tropics. *Paediatr Respir Rev.* 2003;4(2):105-111
- <sup>13</sup> Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588-598

- <sup>14</sup> Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi P, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, Coulen C, Poehling KA, Shone LP, Balter S, Hall CB, Erdman D, Wooten K, Schwartz B for the New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza virus among young children. *Pediatrics*. 2004;113:1758-1764
- <sup>15</sup> El-Hajje MJ, Moulin F, de Suremain N, Marc E, Cosnes-Lambe C, Pons-Catalano C, Lorrot M, Chalumeau M, Rozenberg F, Raymond J, Lebon P, Gendrel D. Respiratory syncytial virus in hospitalized children. A 3-year study. *Presse Med*. 2008;37:37-43
- <sup>16</sup> Medici MC, Arcangeletti MC, Merolla R, Chezzi C; Osservatorio RSV Study Group. Incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to the emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy. *Acta Biomed*. 2004;75:26-33
- <sup>17</sup> Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;4:25
- <sup>18</sup> Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, Goldberg MD, Dagan R. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):320-324
- <sup>19</sup> Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank HD, Gurth H, Berner R, Rohwedder A, Werchau H, Schumacher M, Tsai T, Petersen G. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr*. 2004;163: 709-716
- <sup>20</sup> Glezen WP, Stephen B, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505
- <sup>21</sup> Peret TC, Hall CB, Hammond GW et al. Circulation patterns of group A and B respiratory syncytial virus genotypes in 5 communities in North America. *J Infect Dis*. 2000;181:1891-1896
- <sup>22</sup> Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, Tsolia MN, Kafetzis D. Does respiratory syncytial virus subtype influence the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants?. *Respir Med*. 2004;98(9):879-882

- <sup>23</sup> Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis.* 1990;162:1283-1290
- <sup>24</sup> Peret TC; Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol.* 1998;79(9):2221-2229
- <sup>25</sup> Avendano LF, Palomino MA, Larranaga C. Surveillance for respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). *J Clin Microbiol.* 2003;41(10):4879-4882
- <sup>26</sup> Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, Gueddiche N, Trabelsi A, Boujaafar N, Freymuth F. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J. Med Virol.* 2007; 79:1951-1958
- <sup>27</sup> Fodha I, Vabret A, Trabelsi A, Freymuth F. Epidemiological and antigenic analysis of respiratory syncytial virus in hospitalized Tunisian children, from 2000 to 2002. *J Med Virol.* 2004;72: 683-687
- <sup>28</sup> Jenson HB, Baltimore RS (eds.). Pediatric infectious diseases: Principles and practice. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: *W. B. Saunders Company*; 2002
- <sup>29</sup> Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 1981;99:100
- <sup>30</sup> Shay DK, Holman RC, Newman RD et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA.* 1999;282(15):1440-1446
- <sup>31</sup> Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer CI, Conley WG 3rd, Christian RM. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr.* 1979;95(2);183-190
- <sup>32</sup> Parrott RH, Kim HW, Arrobbio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD, Camargo E, Chanock RM. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol.* 1973;98(4);289-300
- <sup>33</sup> Meissner HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics.* 2001;108:1000-1003

- <sup>34</sup> Boyce T, Mellen B, Mitchel EJ, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 2000;137:865-870
- <sup>35</sup> Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):795-800
- <sup>36</sup> Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, Bridges CB, Grijalva CG, Zhu Y, Bernstein DI, Herrera G, Erdman D, Hall CB, Seither R, Griffin MR; New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355:31-40
- <sup>37</sup> Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, Staat MA, Curns AT, Erdman DD, Szilagyi PG; New Vaccine Surveillance Network. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr* 2009;154(5):694-699
- <sup>38</sup> Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine*. 2006;24(1):102-108
- <sup>39</sup> Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1135-1151
- <sup>40</sup> Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH; Munich RSV Study Group. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003;162(4):230-236
- <sup>41</sup> Shay DK, Homan RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus associated deaths among United States children 1979 – 97. *J Infect Dis*. 2001;183:16-22
- <sup>42</sup> Pecchini R, Berezin EN, Felicio MC, Passos SD, Souza MC, Lima LR, Ueda M, Matsumoto TK, Durigon EL. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de Sao Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis* 2008;12:476-479
- <sup>43</sup> Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly high risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009;94:99-103
- <sup>44</sup> Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J* 2007;30:1158-1166

- <sup>45</sup> Hall CB, Douglas RJ, Schnabel K et al. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun.* 1981;33:779-783
- <sup>46</sup> Johnson J, Gonzales R, Olson S, et al. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol.* 2007;20:108-119
- <sup>47</sup> Visscher D, Myers J. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:41-47
- <sup>48</sup> Collins P, Graham B. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol.* 2008;82:2040-2055
- <sup>49</sup> Prince G, Mathews A, Curtis S et al. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with systemically administered monoclonal antibody (palivizumab) and glucocorticosteroids. *J Infect Dis.* 2001;182:1326-1330
- <sup>50</sup> Bennett B, Garofalo R, Cron S, et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2007;195:1532-1540
- <sup>51</sup> Peebles RS Jr, Graham BS. Pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in the murine model. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:110-115
- <sup>52</sup> Openshaw P, Tregoning J. Immune response and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:541-555
- <sup>53</sup> Finberg R, Wang J, Kurt-Jones E. Toll-like receptors and viruses. *Rev Med Virol.* 2007;17:35-43
- <sup>54</sup> Hendry RM, Burns Jc, Walsh EE, et al. Strain-specific serum antibody responses in infants undergoing primary infection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1988;157(4):640-647
- <sup>55</sup> Scott PD, Ochola R, Sande C, Ngama M, Okiro EA, Medley GF, Nokes DJ, Cane PA. Comparison of strain specific antibody responses during primary and secondary infections with respiratory syncytial virus. *J Med Virol.* 2007;79:1943-1950
- <sup>56</sup> Openshaw PJ. Antiviral immune responses and lung inflammation after respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorax Soc.* 2005;2:121-125
- <sup>57</sup> Boeck KD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: clinical aspects and epidemiology. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996;51(3):210-213
- <sup>58</sup> Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140(6):543-546

- <sup>59</sup> American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-1793
- <sup>60</sup> Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999;340:260-264
- <sup>61</sup> Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(2):230-241
- <sup>62</sup> Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33:792-796
- <sup>63</sup> Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr., Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1979;300(10):530-534
- <sup>64</sup> Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, Moll HA. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr*. 1998;157(4):331-335
- <sup>65</sup> Arms JL, Ortega H, Reid S. Chronological and clinical characteristics of apnea associated with respiratory syncytial virus infection: a retrospective case series. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(9):953-958
- <sup>66</sup> Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med*. 2006;48(4):441-447
- <sup>67</sup> Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:322-324
- <sup>68</sup> Hall C, Powell K, Schnabel K et al. Risk of secondary bacterial infections in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr*. 1988;113:266-271
- <sup>69</sup> Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Viol J*. 2009;6:155-161
- <sup>70</sup> Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics*. 1999;104:1389-1390
- <sup>71</sup> Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-545

- <sup>72</sup> Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(5):386-392
- <sup>73</sup> Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr.* 2000;89(6):654-660
- <sup>74</sup> Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EAF, Jensen H, et al. Atopic disposition, wheezing and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics.* 2006;118:1360-1368
- <sup>75</sup> Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology. *Clinical Microbiology Reviews.* 2010;23(1):74-98
- <sup>76</sup> Henrickson K, Hall C. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:S36-S40
- <sup>77</sup> van de Pol AC, Wolfs T, Jansen N, et al. Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection. *Clinical Care.* 2006;10:R61
- <sup>78</sup> Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds.). Infectious diseases. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: *W.B. Saunders Company*; 1998
- <sup>79</sup> Behrendt CE, Decker Md, Burch DJ, Watson PH, for the International RSV Study Group. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Paediatr.* 1998;157(3):215-220
- <sup>80</sup> Black CP. Systemic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care.* 2003;48(3):209-233
- <sup>81</sup> 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.* 1998;102:531-537
- <sup>82</sup> American Academy of Pediatrics. Policy statement – modified recommendations for use of Palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2009;124(6):1-8
- <sup>83</sup> Venkatesh MP, Weisman L. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in infants: an update. *Vaccines.* 2006;5(2):261-268

- <sup>84</sup> Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*. 1933;2:66-68
- <sup>85</sup> Francis T Jr. A new type of virus from epidemic influenza. *Science*. 1940;92:405-408
- <sup>86</sup> Taylor RM. A further note on 1233 (□influenza C□) virus. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1951;4:485-495
- <sup>87</sup> Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (eds.). DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5 Auflage. Stuttgart: Thieme; 2009
- <sup>88</sup> Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology*. 1991;180(2):617-624
- <sup>89</sup> Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000;342:232-239
- <sup>90</sup> Larcher C, Jeller V, Fischer H, Huemer HP. Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses, in hospitalised children in Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:681-686
- <sup>91</sup> Glezen WP. The changing epidemiology of respiratory syncytial virus und influenza: Impetus for new control measures. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S202-206
- <sup>92</sup> Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathogens*. 2007;3:1470-1476
- <sup>93</sup> Taber LH, Paredes A, Glezen WP, Couch RB. Infection with influenza A/Victoria virus in Houston families, 1976. *J Hyg*. 1981;86:303-313
- <sup>94</sup> Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(11):1065-1068
- <sup>95</sup> Glezen WP. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol Rev*. 1996;18(1):64-76
- <sup>96</sup> Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342:225-231
- <sup>97</sup> D'Onise K, Raupach JCA. The burden of influenza in healthy children in South Australia. *Med J Aust*. 2008;188(9):510-513
- <sup>98</sup> Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121:1-8

- <sup>99</sup> Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med.* 2005;353:2559-2567
- <sup>100</sup> Hayden FG, Fritz RS, Lobo MC, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest.* 1998;101(3):643-649
- <sup>101</sup> Yeldandi AV, Colby TV. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol.* 1994;25(1):47-53
- <sup>102</sup> Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, Mudholkar GS, Speers DM, Patel K. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(2):295-303
- <sup>103</sup> Murphy BR, Kasel JA, Chanock RM. Association of serum anti-neuraminidase antibody with resistance to influenza in man. *N Engl J Med.* 1972;286:1329-1332
- <sup>104</sup> Johansson BE, Grajower B, Kilbourne ED. Infection-permissive immunization with influenza virus neuraminidase prevents weight loss in infected mice. *Vaccine.* 1993;11:1037-1039
- <sup>105</sup> Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Correlates of immune protection induced by live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181:1131-1137
- <sup>106</sup> Treanor J, Wright PF. Immune correlates of protection against influenza in the human challenge model. *Dev. Biol.* 2003;115:97-105
- <sup>107</sup> Jordan WS, Denny FW, Badger GF, et al. A study of illness in a group of Cleveland families. XVII. The occurrence of Asian influenza. *Am J Hyg.* 1958;68:190-212
- <sup>108</sup> Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: Effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:986-991
- <sup>109</sup> Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, Halperin SA. Surveillance for influenza admission among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics.* 2006;118:e610-e619
- <sup>110</sup> Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: Implication for vaccine strategy. *Pediatrics.* 2003;112:e197-e201

- <sup>111</sup> Wang Y, Huang Y, Chang L, Kao H, Lin P, Huang C, Lin T. Clinical characteristics of children with influenza A virus infection requiring hospitalization. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:111-116
- <sup>112</sup> Kao H, Huang Y, Lin T. Influenza A virus infection in infants. *J Microbiol Immunol Infect.* 2000;33:105-108
- <sup>113</sup> Chiu SS, Tse CYC, Lau YL Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics.* 2001;108:e63
- <sup>114</sup> Coffin SE, Zaoutis TE, Wheeler Rosenquist AB, Heydon K, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics.* 2007;119:740-748
- <sup>115</sup> Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic and viral myositis. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:473-494
- <sup>116</sup> Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, Shibata M et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol.* 1999;58:420-425
- <sup>117</sup> Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med.* 2001;161:2116-2122
- <sup>118</sup> Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* 2000;31(5):1166-1169
- <sup>119</sup> Monto As, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical sign and symptoms predicting influenza infection. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4353-4356
- <sup>120</sup> Dominguez EA, Taber LH, Couch RB. Comparison of rapid diagnostic techniques for respiratory syncytial and influenza A virus respiratory infections in young children. *J Clin Microbiol.* 1993;31(9):2286-2290
- <sup>121</sup> Atmar RL, Baxter BD, Dominguez EA, Taber LH. Comparison of reverse transcription-PCR with tissue culture and other rapid diagnostic assays for detection of type A influenza virus. *J Clin Microbiol.* 1996;34(10):2604-2606
- <sup>122</sup> Coelho MC, Tsuchiya LRR, Nogueira MB, et al. Impact of respiratory infections by influenza viruses A and B in pediatrics patients from federal university of Parana, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(2):220-223

- <sup>123</sup> Wang C, Takeuchi K, Pinto LH et al. Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: Characterization of the amantadine block. *J Virol*. 1993;67:5585-5594
- <sup>124</sup> Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis*. 2000;19(5):410-417
- <sup>125</sup> Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis*. 2006;194:1032-1039
- <sup>126</sup> Ritzwoller DP, Buxton C, Shetterly S, et al. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*. 2005;116(1):153-159
- <sup>127</sup> Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systemic review. *Lancet*. 2005;365:773-780
- <sup>128</sup> Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infections over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr*. 2007;161:1267-1272
- <sup>129</sup> Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J et al. Clinical-epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a public hospital in midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(2):156-161
- <sup>130</sup> Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio JA, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115:e7-e14
- <sup>131</sup> Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making*. 2008;28(4):471-480
- <sup>132</sup> Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:S33-S39
- <sup>133</sup> Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, et al. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German pediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr*. 2001;160:541-547

- <sup>134</sup> Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, et al. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:55-61
- <sup>135</sup> Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F64-F68
- <sup>136</sup> Keren R, Zaoutis TE; Bridges CB et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA.* 2005;294(17):2188-2194
- <sup>137</sup> Medrano C, Garcia-Guereta L, Grueso J. et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC epidemiologic study. *Cardiol Young.* 2007;17:360-371
- <sup>138</sup> Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, et al. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 2004;89:961-965
- <sup>139</sup> Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R et al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1043-1048
- <sup>140</sup> Broughton S, Roberts A, Fox G, et al. Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax.* 2005;60:1039-1044
- <sup>141</sup> Schaad UB (eds.). Pädiatrische Infektiologie. 2 Auflage. München: *Hans Marseille Verlag GmbH*; 1997
- <sup>142</sup> Leung AKC, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc.* 2005;97(12):1708-1713
- <sup>143</sup> Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systemic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:119-126
- <sup>144</sup> Panitch HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S83-S88
- <sup>145</sup> King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systemic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:127-137
- <sup>146</sup> BD Directigen™ EZ RSV. Sparks, USA: *Becton, Dickinson and Company*;2007

- <sup>147</sup> actim<sup>TM</sup> Influenza A&B. Kauniainen, Finland: *Medix Biochemica*;2008
- <sup>148</sup> Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;
- <sup>149</sup> Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2175-2181
- <sup>150</sup> MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982;307:397-400
- <sup>151</sup> Chiu SS, Lau YL, Chan KH et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2097-2103
- <sup>152</sup> Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalisation in East Denmark. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:996-1000
- <sup>153</sup> Resch B, Gusenleitner W, Mueller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection.* 2002;30(4):193-197
- <sup>154</sup> Resch B, Gusenleitner W, Mueller W. Procalcitonin, Interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(5):475-476
- <sup>155</sup> Resch B, Gusenleitner W, Mueller W. Respiratory-Syncytial-Virus bei Atemwegsinfektionen hospitalisierter Kinder unter 2 Jahren. *Pädiatr. Prax.* 2003;62:641-649
- <sup>156</sup> Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Mueller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *Journal of Infection.* 2005;50:397-403
- <sup>157</sup> Resch B, Gusenleitner W, Mueller W, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:120-122
- <sup>158</sup> Resch B, Gusenleitner W, Mandl C, Mueller W. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in southern Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;16(6):587-588
- <sup>159</sup> Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in

premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):815-820

<sup>160</sup> Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infection in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):806-814

## 6 Anhang

- [Poster]: “Respiratory Syncytial and Influenza virus associated hospitalizations in infants aged below 12 months” 8<sup>th</sup> Global Expert’s Meeting (GEM) on Respiratory Viruses, Barcelona 2010
- [Poster]: “Respiratory Syncytial und Influenza Virus- assoziierte Hospitalisierungen bei Kindern unter 12 Monaten“ 48. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Linz 2010



# Respiratory Syncytial and Influenza virus associated hospitalizations in infants aged below 12 months



**M. Eibisberger, W. Müller, B. Resch**

Research Unit for Neonatal Infectious Disease and Epidemiology  
Division of Neonatology, Department of Pediatrics and Adolescence Medicine  
Medical University of Graz, Austria  
Email: bernhard.resch@meduni-graz.at



## Background:

Acute respiratory illnesses cause significant morbidity in young children. The leading cause of these lower respiratory tract infections (LRTI) in infants below 1 year of age is Respiratory Syncytial virus (RSV), being identified in 60 – 90 % of the patients with bronchiolitis. Influenza viruses and Parainfluenza viruses are other principal viruses responsible for LRTI. Aim of this study was to compare the severity of RSV to Influenza virus associated respiratory tract infections requiring hospitalization and to analyse white blood cell counts during the course of disease.

## Patients and Methods:

This retrospective cohort study included all infants aged below 12 months, who were hospitalized due to either proven RSV infection or Influenza virus infection at the Department of Pediatrics of the Medical University of Graz. Study period was from October 2005 to May 2009 with an extension of one year for cases with Influenza virus infection due to the general low number. Data were collected regarding age of the patients (in months), hospitalization due to respiratory illness, oxygen requirement, respiratory support, and risk factors including presence of siblings, crowding (= 4 persons per household), history of prematurity, and underlying diseases. Laboratory data were taken from day 1, 3 and 5 of hospitalization.

## Results:

During the study period a total of 318 infants were hospitalized due to RSV or Influenza virus infection. 275 infants were tested RSV positiv (86 %), 37 Influenza virus positiv (12%) and 6 infants were positiv for both viruses.

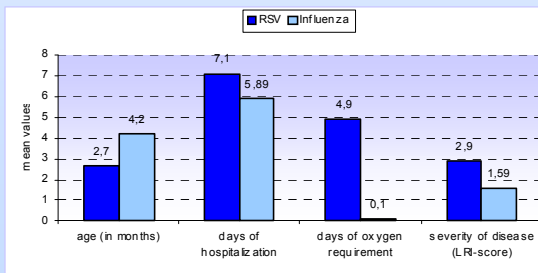
Infants with RSV associated hospitalizations were of significantly younger age ( $2,7 \pm 1,8$  compared to  $4,2 \pm 2,8$  months,  $p < 0,001$ ), showed a longer length of stay ( $7,1 \pm 3,6$  vs.  $5,9 \pm 3,4$  days,  $p = 0,029$ ) and were more often and longer treated with supplemental oxygen ( $40\%$  vs.  $2,7\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $4,9 \pm 2,8$  vs.  $0,1 \pm 0,8$  days,  $p < 0,001$ ). The severity of respiratory tract infection measured by LRI- score also differed significantly among the two viruses with RSV being more serious (mean  $2,9$  vs.  $1,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Detailed risk factor analysis demonstrated significant more infants with CHD having RSV infection ( $12,7\%$  vs.  $2,7\%$ ;  $p = 0,037$ ). A significant difference regarding anomalies of the airways or lungs was also seen in this study ( $0,36\%$  vs.  $2,7\%$ ,  $p = 0,047$ ).

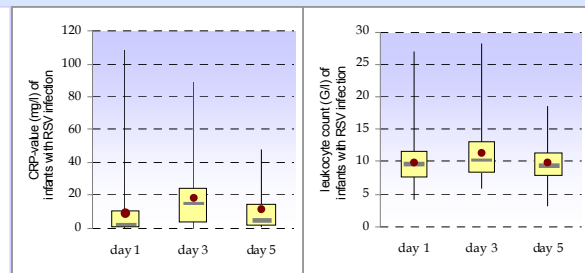
Laboratory data showed a significant increase in CRP values between day 1 and 3 and a decrease between day 3 and 5 during either RSV and Influenza associated hospitalizations, as was shown with neutrophils and inverse with lymphocytes. Leukocyte counts also showed an initial increase followed by a decrease between day 3 and 5 during RSV associated hospitalizations, but were nearly unchanged for Influenza. Neutrophil and lymphocytes differed significantly ( $p = 0,005$  and  $0,001$ , respectively) between Influenza and RSV associated hospitalizations. Eosinophil counts were higher ( $p = 0,010$ ) and monocyte counts lower ( $p = 0,007$ ) in infants with RSV lower respiratory tract infection, basophils did not differ between RSV and Influenza.

	RSV	Influenza	p-value
Leukocyte count	$9,96 \pm 3,28$ 9,84	$8,97 \pm 3,66$ 8,16	0,051
Neutrophils %	$30,6 \pm 14,5$ 29	$37,8 \pm 17,2$ 36	0,005
Eosinophils %	$2,1 \pm 2,3$ 1	$1,1 \pm 1,3$ 1	0,010
Monocytes %	$11,2 \pm 4,8$ 11	$13,4 \pm 5,6$ 14	0,007
Lymphocyte %	$55,7 \pm 14,0$ 57,2	$46,9 \pm 18$ 48,1	0,001
CRP	$8,61 \pm 16,1$ 2	$9 \pm 9,8$ 4	0,443

Comparison of white blood cell counts and CRP-values of RSV and Influenza virus associated hospitalizations on admission day  
mean value  $\pm$  standard deviation and median



Comparison of RSV and Influenza virus associated hospitalizations  
mean values; only significant differences shown



Course of CRP-values and leukocytes in infants with RSV associated hospitalizations  
mean value, median, maximum, minimum and 2. and 3. quartile

## Conclusion:

**Infants with RSV infection were of significantly younger age and showed a higher severity of respiratory tract infection compared to infants with Influenza virus infection. Leukocyte counts and CRP values showed a characteristic increase and decrease during the course of disease of both viruses, and lymphocyte and eosinophil counts were higher in RSV compared to Influenza virus infection at admission.**



# Respiratory Syncytial und Influenza Virus-assozierte Hospitalisierungen bei Kindern unter 12 Monaten



**M. Eibisberger, W. Müller, B. Resch**

Forschungseinheit für neonatale Infektionserkrankungen und Epidemiologie  
Klinische Abteilung für Neonatologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
Medizinische Universität Graz



Email: [bernhard.resch@meduni-graz.at](mailto:bernhard.resch@meduni-graz.at)

## Hintergrund:

Akute Atemwegserkrankungen sind eine wichtige Ursache für Krankheiten bei Kleinkindern. Der Respiratory Syncytial Virus ist dabei der häufigste Auslöser von unteren Atemwegsinfektionen (LRTI) bei Säuglingen und wird bei 60 bis 90 % der Patienten/Innen mit Bronchiolitis gefunden. Andere Viren, die hauptsächlich für Erkrankungen des unteren Respirationstraktes verantwortlich gemacht werden, sind Influenza- und Parainfluenza-Viren. Ziel dieser Studie war es Säuglinge mit RSV- und Influenza-Virus-bedingten Hospitalisierungen bezüglich des Schweregrades der Erkrankungen zu vergleichen und das weiße Blutbild im Verlauf der Erkrankung zu analysieren.

## Methoden:

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aller Säuglinge, die aufgrund einer Respiratory Syncytial- oder Influenza-Virusinfektion auf der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz stationär aufgenommen wurden, erfasst. Der Studienzeitraum umfasste die Monate Oktober 2005 bis inklusive Mai 2009 und wurde infolge des geringen Influenza-Patientenkollektives für diese Virusinfektion um ein Jahr (2004/2005) erweitert. Erhobene Daten beinhalteten das Alter und Geschlecht der Patienten/Innen, Spitalsdaten, Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie Laborbefunde.

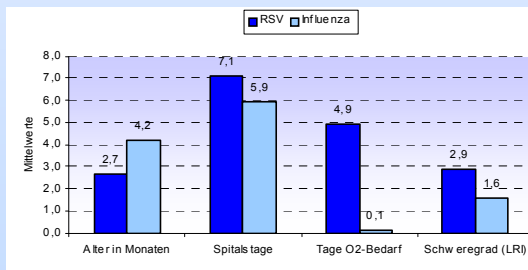
## Ergebnisse:

Von 318 Säuglingen waren 275 Kinder (85 %) RSV positiv, 37 (12 %) hatten eine Influenza-Virusinfektion und 6 Säuglinge hatten eine Atemwegsinfektion mit beiden Virusarten. Säuglinge, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden, waren verglichen mit Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion signifikant jünger ( $2,7 \pm 1,8$  zu  $4,2 \pm 2,8$  Monaten,  $p < 0,001$ ), hatten eine längere stationäre Aufenthaltsdauer ( $7,1 \pm 3,6$  zu  $5,9 \pm 3,4$  Tagen,  $p = 0,029$ ) und erhielten öfter und länger eine unterstützende Sauerstoffgabe (40 % vs. 2,7 %,  $p < 0,001$ ;  $4,9 \pm 2,8$  zu  $0,1 \pm 0,8$  Tage,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren ergab der Schweregrad der Atemwegsinfektionen, welcher anhand des LRI-Score gemessen wurde, ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen RSV und Influenza-Viren (Mittelwert 2,9 vs. 1,6;  $p < 0,001$ ).

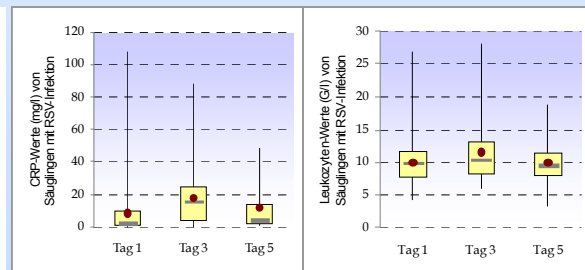
Die Labordaten betreffend zeigte sich sowohl für Säuglinge mit RSV-Infektion als auch für Säuglinge mit Influenza-Virusinfektion ein signifikanter Anstieg der CRP-Werte zwischen Tag 1 und 3 sowie ein neuerlicher Abfall zwischen Tag 3 und 5. Ein ähnlicher Verlauf war für die prozentuellen Werte der Neutrophilen vorhanden, während die Werte der Lymphozyten ein inverses Verhalten aufwiesen. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den prozentuellen Anteilen von Neutrophilen und Lymphozyten bei RSV-positiven und Influenza-Virus-positiven Säuglingen ( $p = 0,005$  bzw.  $0,001$ ). Verglichen mit Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion waren die Prozentzahlen der Eosinophilen höher ( $p = 0,010$ ) und die prozentuellen Werte der Monozyten niedriger ( $p = 0,007$ ) bei Säuglingen mit RSV-Infektion. Die Basophilen betreffend zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Virusgruppen.

	RSV	Influenza	p-Werte
Leukozyten	$9,96 \pm 3,28$ 9,84	$8,97 \pm 3,66$ 8,16	0,051
Neutrophile %	$30,6 \pm 14,5$ 29	$37,8 \pm 17,2$ 36	0,005
Eosinophile %	$2,1 \pm 2,3$ 1	$1,1 \pm 1,3$ 1	0,010
Monozyten %	$11,2 \pm 4,8$ 11	$13,4 \pm 5,6$ 14	0,007
Lymphozyten %	$55,7 \pm 14,0$ 57,2	$46,9 \pm 18$ 48,1	0,001
CRP	$8,61 \pm 16,1$ 2	$9 \pm 9,8$ 4	0,443

Vergleich des weißen Blutbildes und der CRP-Werte zwischen Säuglingen mit RSV- und Influenza-Virus-Infektion am Aufnahmezeitpunkt  
Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und Median



Vergleich der RSV- und Influenza-Virus bedingten Hospitalisierungen  
Mittelwert; ausschließliche Darstellung signifikanter Unterschiede



Verlauf der Leukozyten und CRP-Werte bei hospitalisierten Säuglingen mit RSV-Infektion  
Mittelwert, Median, Maximum, Minimum 2. und 3. Quartile

## Schlussfolgerung:

Säuglinge mit RSV-Infektion waren signifikant jünger und hatten einen schwereren Verlauf der Atemwegsinfektion verglichen mit Säuglingen mit Influenza-Virusinfektion. Beide Virusinfektionen zeigten im Verlauf der Erkrankungen einen charakteristischen Anstieg und Abfall der Leukozyten- und CRP-Werte. Die initialen Werte für Lymphozyten und Eosinophile waren signifikant höher bei Säuglingen mit RSV-Infektion.

## 7 Curriculum vitae

### Persönliche Daten

Name: Monika Eibisberger  
Geburtsdatum: 10.09.1985  
Geburtsort: Graz  
Adresse: Am Grünanger 75  
8112 Gratwein  
Telefon: +436641554669  
Staatsbürgerschaft: Österreich

### Ausbildungsweg

1992 – 1996 Volksschule Judendorf-Straßengel  
1996 – 2004 Bundesgymnasium Rein  
seit Okt. 2004 Studentin der Medizinischen Universität Graz,  
Studium „Humanmedizin“ O 202

### Praktika während des Studiums

#### Pflichtfamulaturen im Rahmen des 2. Studienabschnittes:

07 - 08/2006 Unfallkrankenhaus Graz der AUVA (8 Wochen)  
07/2007 Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen  
Brüder, Eggenberg (4 Wochen)  
08/2007 Neurologisch-psychiatrische Abteilung, Krankenhaus der  
Barmherzigen Brüder, Eggenberg (4 Wochen)  
08/2008 Abteilung für Augenheilkunde, LKH Bruck/Mur (2 Wochen)  
09/2008 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz  
(3 Wochen)

#### Auslandspraktika

05/2009 Institute for Indian mother & child (3 Wochen)

### Praktika im Rahmen des 6. Studienjahres

10/2009 – 11/2009	Abteilung für Neonatologie Intensiv der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz (5 Wochen)
11/2009 – 12/2009	Lehrarztpraxis für Allgemeinmedizin Dr. med. Helga Grablowitz, Judendorf-Straßengel (5 Wochen)
12/2009 – 04/2010	Station rot/gelb der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz (10 Wochen)
04/2010 – 07/2010	Innere Medizin am LKH Hörgas-Enzenbach (10 Wochen)

### Weitere Ausbildungen

seit Nov. 2007	Rettungssanitäterin beim Roten Kreuz Graz-Umgebung seit Februar 2010 Rotkreuz-Oberhelferin
----------------	---

### EDV-Kenntnisse

MS Office (Word, Excel, Power Point)      sehr gute Kenntnisse

### Sprachkenntnisse

Deutsch: Muttersprache

Englisch: sehr gute Kenntnisse

Französisch: Grundkenntnisse