

**Diplomarbeit**

**Evaluation des österreichischen Respiratory-Syncytial-Virus  
(RSV) Risikoscores zur Palivizumabprophylaxe gegen  
schwere RSV-Infektionen bei  
Frühgeborenen 33 - 35 Schwangerschaftswochen**

eingereicht von

**Katrin Schinnerl**

Geb. am 08.08.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Kinder und Jugendheilkunde  
Abteilung Neonatologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, am 05.08.2013

(Unterschrift)

### *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 inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 05.08.2013*

*Unterschrift*

### *Anmerkung*

*Das generische Maskulinum wird in dieser Arbeit im Sinne der optimalen Lesbarkeit verwendet. Frauen und Männer sind gleichermaßen angesprochen.*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei den Menschen bedanken, die mich über all die Jahre in diesem Studium begleitet und unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern für die freie Wahl des Studiums, die ich treffen konnte und die finanzielle Unterstützung, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

Ganz besonderer Dank geht an meinen langjährigen Freund und Kollegen, der mir, vor allem bei dieser letzten Hürde, der Diplomarbeit, mit Geduld und Motivation und auch bei der Korrektur sehr hilfreich zur Seite stand.

Zusätzlich möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Diplomarbeit geholfen haben. Mein Professor, der einiges an Geduld aufgebracht hat um mich auf den richtigen Weg zu führen.

Und nicht zu vergessen die immer gut gelaunte und äußerst engagierte Sekretärin der Frauenklinik, die mir bei der Datensuche sehr geholfen hat.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei Freunden und Familie bedanken, die ich nicht persönlich erwähnt habe, die mir aber seit dem Entschluss zu diesem Studium über die Jahre hinweg immer zur Seite standen und mir tolle Momente beschert haben.

Danke.

# Zusammenfassung

## *Einleitung*

Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für den Erwerb einer RSV-Infektion mit schwerem Verlauf. Diese sind häufig verbunden mit längerer Hospitalisierung und Rehospitalisierung sowie einer höheren Mortalitätsrate. In der Gestationsgruppe 33+0 – 35+6 SSW hat sich das Selektieren von Risikokindern, gemäß österreichischem Risiko-Score (4 Punkte sind die Indikation für eine Prophylaxe), und die Gabe der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab als sinnvoll erwiesen. In dieser Studie erfolgt durch Erhebung der Risikofaktoren und Erfassung der Rehospitalisierungsrate die Evaluierung des Risiko-Score's. Zusätzlich wird die Gabe der Prophylaxe und deren Erfolg dokumentiert.

## *Methode*

Zur Datenerhebung wurde eine prospektive Untersuchung über die RSV-Saison 08/2011-05/2012 hinweg, mittels Elternbefragung, gemäß einem Fragebogen, und zweiwöchentlichen Follow-Up's, herangezogen. Die daraus resultierenden Daten wurden verglichen und statistisch im Hinblick auf Zusammenhänge ausgewertet. Untersucht wurden alle Frühgeborenen mit Gestationsalter 33+0-35+6 SSW, die innerhalb von 9 Monaten (August 2011 – April 2012) an der Frauenklinik im LKH Graz geboren wurden.

## *Ergebnisse*

Die Kohorte umfasste 113 Frühgeborene, von diesen wurden 43 (38,0%) in die Studie aufgenommen und prospektiv verfolgt. Unter den 43 Studienteilnehmern wurde keine Prophylaxe verabreicht, ein Kind (2,3%) erreichte gemäß dem Risiko-Score (4,5 Punkte) die Indikation zur Prophylaxe, erhielt diese jedoch nicht. Im Laufe des Follow-Up gab es nur eine Rehospitalisierung mit positivem RSV-Nachweis (2,3% der Studienteilnehmer; 0,9% insgesamt). Dieses Kind hatte aber keine Indikation zur Prophylaxe (Risiko-Score: 3,5 Punkte).

## *Fazit*

Zusammenfassend erwies sich der Risiko-Score in dieser kleinen Studienpopulation mit extrem niedriger RSV-Rehospitalisierungsrate nicht unbedingt als hilfreich. Weitere prospektive Untersuchungen mit deutlicher Erhöhung der Patientenzahlen sind notwendig, um eine wirkliche Evaluierung und eventuelle Veränderungen des Risiko-Score's zu ermöglichen

Schlüsselwörter: RSV Infektion, Frühgeborene, Risiko-Score, Prophylaxe, Rehospitalisierung

# Abstract

## *Introduction*

Preterm infants have a higher risk of acquiring a severe respiratory-syncytial-virus (RSV) associated lower respiratory tract infection. RSV-prophylaxis with palivizumab in preterm infants of 33 to 35 weeks of gestational age is done according to the Austrian RSV risk score (4 points indicate necessity of prophylaxis) published in 2008.

The study aimed to evaluate risk factors for RSV infection and rates of RSV related rehospitalization in this age group. Additionally compliance with the Austrian RSV guidelines will be evaluated.

## *Methods*

For data collection a prospective study over one RSV season was initiated following infants from 08/2011 to 05/2012. The method used was a parent survey, according to a questionnaire, with two-weekly follow-up's. The results were analyzed regarding RSV risk factors and rehospitalization rates and compared with the Austrian RSV guidelines to prove compliance and adherence.

The study cohort included all preterm infants with a gestational age of 33+0 to 35+6 weeks that were born within the study period at the Department of Obstetrics of the Medical University of Graz, Austria.

## *Results*

During the study 113 preterm infants were born and 43 were (38.0%) were prospectively followed. In the study group (n=43) no prophylaxis was administered, one child (2.3%) reached the risk score (4.5 points) but doesn't get a prophylaxis. During the follow-up there was only one RSV proven rehospitalization with positive RSV detection (2.3% of the study group, 0.9% of all 118 infants). The risk score of the child was at 3.5 points.

## *Conclusion*

The RSV rehospitalization rate was unexpectedly low, thus, an evaluation of the RSV risk score was not really possible. Compliance with the Austrian guidelines was poor, but the guidelines did not classify the one hospitalized infant correctly as being at high risk for acquisition of RSV.

In summary, the risk score did not prove to be very helpful in this study cohort demonstrating an extremely low RSV-rehospitalization rate. Further prospective studies with higher numbers of patients are needed to allow a better evaluation of the Austrian RSV risk score.

**Keywords:** RSV infection, preterm infants, risk score, prophylaxis, rehospitalization

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	1
1.1 RSV- Infektion allgemein .....	1
1.1.1 Das Virus .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Klinik .....	2
1.1.4 Diagnostik .....	3
1.1.5 Therapie .....	4
1.1.6 Prävention .....	6
1.1.7 Komplikationen .....	7
1.2 RSV-Risiko .....	8
1.2.1 Risikofaktoren für RSV Infektionen mit schwerem Verlauf .....	8
1.3 Palivizumab Prophylaxe .....	13
1.3.1 Palivizumab .....	13
1.3.2 Wirksamkeit von Palivizumab .....	13
1.3.3 Anwendung von Palivizumab (=Synagis) .....	14
1.3.4 Pharmaökonomie .....	14
1.4 Leitlinien zur Passiven Prophylaxe mit Palivizumab .....	16
1.4.1.1 Empfehlungen der AAP (American Association of Pediatrics) ...	16
1.4.1.2 Kanadische Empfehlung (PICNIC-Studie 2004) .....	17
1.4.1.3 Spanische Empfehlungen (FLIP-Studie) .....	18
1.4.1.4 Leitlinienempfehlungen der deutschen Gesellschaft .....	18
1.4.1.5 Europäische Empfehlung .....	19
1.4.1.6 Österreichische Leitlinienempfehlung .....	19
Vergleich der Empfehlungen .....	21
1.5 Anforderungen an die Studie .....	22
2 Material und Methoden .....	23
2.1 Auswertung der Daten mithilfe der deskriptiven Statistik .....	25
3 Ergebnisse – Resultate .....	26
3.1 Basisdaten, Perinatale Daten .....	26
3.1.1 Basisdaten im Vergleich .....	27
3.2 Ergebnisse hinsichtlich des Risiko-Score's und der Risikofaktoren .....	29
3.2.1 Risikoscore .....	29
3.2.2 Risikofaktoren des Risiko-Scores .....	30
3.3 Follow-up .....	32
4 Diskussion .....	34
4.1 Ziel .....	34
4.2 Hintergrund .....	34
4.3 Ergebnisse .....	35
4.3.1 Kohorte .....	35

4.3.2	Perinatale Daten.....	35
4.3.3	Risiko-Score .....	36
4.3.4	Risikofaktoren.....	36
4.3.5	Follow-up.....	37
4.4	Fazit .....	39
4.4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	39
4.4.2	Interpretation und Verbesserungsvorschläge .....	39
4.4.3	Vergleich zu anderen Empfehlungen .....	40
5	Literaturverzeichnis .....	41
Anhang1	– Fragebogen.....	48
Anhang2	– Follow-up .....	50
	Einverständniserklärung Version 2 1.8.2011 .....	51

## **Glossar und Abkürzungen**

AAP – American Association of Pediatrics

BPD - Broncho-Pulmonale Dysplasie

CPAP – continuous positive airway pressure

FLIP – spanische Studie zu den Risikofaktoren für RSV-Infektionen von Figueras-  
Aloy J et al.

g - Gramm

GA - Gestationsalter

GAd – Gestationsalter in Tagen

Gestationsalter - Geburtsalter

GG - Geburtsgewicht

m -männlich

PICNIC – The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in  
Canada

RSV – Respiratory Syncytial Virus

SSW – Schwangerschaftswoche

SFD – Small for Date

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Palivizumab, monoklonaler Antikörper, Quelle (2)</i>	13
<i>Abbildung 2 Aufteilung der Kohorte in die Studienpopulation; n=Anzahl der Frühgeborenen</i>	27
<i>Abbildung 3 Risikoscore;</i>	30
<i>Abbildung 4 Prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren. In der beobachteten Gruppe von Frühgeborenen</i>	31

# Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Leitlinien anhand der Risikofaktoren.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 2 Basisdaten der Gesamtpopulation.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 3 Basisdaten der Studienpopulation im Vergleich zur nicht erfassten Population.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 4 Risikoscore .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 5 Risikofaktoren .....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 6 Follow-up der beobachteten Gruppe .....</i>	<i>32</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 RSV- Infektion allgemein

### 1.1.1 Das Virus

Das RS-Virus, Respiratory Syncytial Virus, gehört zur Familie der Paramyxoviren und ist der Subfamilie Pneumovirinae zugeteilt (4). Es ist ein großes RNA Virus mit Glykoproteinhülle und serologisch unterscheidet man 2 Hauptgruppen, A und B (2).

Für die Pathogenität verantwortlich sind 2 Oberflächenproteine. Diese sind erstens das Glykoprotein G, das für die Zellbindung verantwortlich, und zweitens das Glykoprotein F über das die Aufnahme des Virus in die Wirtszelle gewährleistet wird und führt so zur Fusion mit benachbarten Zellen, dies nennt man Syncytien-Bildung (5).

Zwischen den Gruppen A und B ist das F-Protein zu 95% identisch und somit der Angriffspunkt für Immunisierungsstrategien. An das Glykoprotein F bindet auch der monoklonale Antikörper Palivizumab (=Synagis), der zur passiven Prophylaxe bei Risikokindern eingesetzt wird (2)(5)(6).

### 1.1.2 Epidemiologie

Die RSV-Infektion tritt in jedem Lebensalter auf und innerhalb der ersten 3 Lebensjahre haben nahezu alle Kinder eine RSV-Infektion durchgemacht.

Allerdings besteht in den ersten 2 Lebensjahren die größte Gefahr einer Komplikation im Rahmen der RSV-Infektion und auch das Risiko der Mortalität ist in diesen Jahren am höchsten (2)(7)(8).

Es ist ein saisonales Virus, dessen Epidemien in subtropischen Gebieten, wie Europa, in den Wintermonaten von Oktober bis Mai auftreten. In tropischen Gebieten tritt es vorwiegend in den Regenzeiten auf. Zu Beginn der RSV- Saison, zwischen Anfang Oktober bis Dezember, sowie am Ende, zwischen März und Mai, gibt es die höchste Anzahl an Infektionen (8)(9)(10).

Reinfektionen treten lebenslang auf, sind aber meist symptomarm und einem „Schnupfen“ gleichzusetzen.

Die Übertragung des Virus erfolgt überwiegend bei engem Kontakt durch Tröpfchen. Im klinischen Bereich ist vor allem die Schmierinfektion oder eine Verbreitung des Virus durch Zwischenträger im Nasopharyngealsekret von Bedeutung (11). Im Sekret kann das Virus auch ohne Wirt noch einige Stunden vermehrungsfähig sein. Ein Infektionsschutz durch Stillen wird noch kontrovers diskutiert (2)(12)!

Eine Infektiosität besteht bei gesunden Kindern und Erwachsenen für 3-8 Tage, bei Frühgeborenen ein bis mehrere Monate und bei Immundefizienten auch länger wobei die Inkubationszeit 3-6 Tage beträgt (2).

### **1.1.3 Klinik**

Durch RSV werden verschiedene Atemwegserkrankungen verursacht, die sich bei Erstinfektion als typische RSV-Bronchiolitis bei Kindern im 1.Lebensjahr und als obstruktive Bronchitis bei älteren Kindern äußert. Säuglinge in den ersten 6 Lebensmonaten und Frühgeborene leiden im Rahmen einer RSV-Infektion gehäuft unter Apnoen (7).

#### **Symptome:**

Die Symptome einer RSV Infektion sind unterschiedlicher klinischer Manifestation wie z.B.: milder Schnupfen oder Erkältung, Giemen, Atemprobleme bis zur Zyanose und Apnoe. Es kommt aber auch zu extrapulmonalen Manifestationen, die mit Herzbeteiligung und Sepsis einhergehen können (7). Bei Frühgeborenen kann sich eine RSV-Infektion auch durch Atmungsschwierigkeiten, Bradykardie und Veränderungen im Trink- und Essverhalten bemerkbar machen (7).

#### **Verlauf:**

Die Reinfektion im Kleinkind-, Jugend- und Erwachsenenalter betrifft meistens die oberen Atemwege und entspricht dem Krankheitsbild einer Erkältung. Auch bei Erkrankungen des Mittelohres, zum Beispiel einer Otitis media, kann in der Paukenflüssigkeit das RS-Virus nachgewiesen werden (2)(9). Bei Personen mit Asthma kann es außerdem zu einer Exacerbation kommen und bei Immunsupprimierten kommt es zu schwereren Verläufen der Infektion, die auch zum Tod führen kann.

**Prognose:**

Die größte Gefahr besteht jedoch für Frühgeborene mit vorgeschädigter Lunge und Kindern mit angeborenen Herzfehlern (1). Hier beträgt die Letalität nach stationärer Hospitalisierung nahezu 1%. Nur noch Menschen mit angeborenen Autoimmundefekten und Immunsupprimierte nach allogener Lungen- und / oder Stammzelltransplantation sind höher gefährdet(2).

**1.1.4 Diagnostik****Klinischer Alltag:**

Durch seine höhere Genauigkeit und die rasch verfügbaren Ergebnisse hat sich im klinischen Alltag der Antigennachweis mittels Festphasen-ELISA-Test mit monoklonalen Antikörpern bewährt. Dadurch kann auch eine nosokomiale Verbreitung des Virus zu verhindern werden. Eine wichtige Rolle spielt der RSV Nachweis auch für die epidemiologische Überwachung und Aufzeichnung der RSV-Epidemien.

Goldstandard der RSV-Diagnostik jedoch ist eine Virusisolierung in der Zellkultur, dieser spielt aber im klinischen Alltag kaum eine Rolle, da dieses Verfahren zu lange dauert (7).

**Materialgewinnung:**

Die Materialgewinnung erfolgt bei Neugeborene und Kleinkindern über eine Sekretabsaugung aus dem Epipharynx und bei Älteren durch Rachenspülwasser (2)(7).

Die Sensitivität und Spezifität beträgt hier 90-95%. Eine Abnahme der Sensitivität von 10-20% kommt bei Materialgewinnung aus dem Rachenspülwasser zustande(2).

### 1.1.5 Therapie

Die meisten Kinder mit einer milden RSV-Infektion können zu Hause, unter Beobachtung der Atmung und dem Trink- und Essverhalten des Kindes, eine Genesung erfolgen, da es sich meist um eine selbstlimitierende Erkrankung handelt. Es werden in diesem Fall keine speziellen Maßnahmen benötigt (13).

In einigen Fällen, unter Berücksichtigung des Alters, der akuten Situation der Infektion und Atmung sowie eine Änderung im Trink- und Essverhalten, erfolgt eine Hospitalisierung. Hier ist die Therapie der Hypoxämie mit Sauerstoff und das Monitoring des pCO<sub>2</sub>(=Partialdruck des Kohlendioxids) im Blut am wichtigsten um eine respiratorische Globalinsuffizienz, die eine große Komplikation darstellt, rechtzeitig erkennen zu können (2)(13). RSV-assoziierte Apnoen erfordern ebenfalls eine stationäre Aufnahme und gegebenenfalls eine intensivmedizinische Überwachung (13).

Die Therapie einer RSV-Infektion ist überwiegend symptomatisch.

**Medikamente zur symptomatischen Behandlungen sind (13):**

- *Sauerstoffgabe (über O<sub>2</sub>-Maske oder CPAP)*

Bei einer pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung  $\leq 91\%$  wird die symptomatische Sauerstoffgabe zur Kompensation der Hypoxämie empfohlen.

- *Nasogastrale oder Intravenöse Gabe von Flüssigkeiten*

Eine Hydratation und Gabe von Flüssigkeiten ist in der Klinik essentiell, um dies zu gewährleisten wird die nasogastrale oder intravenöse Gabe von Flüssigkeiten eingesetzt (14).

- *Bronchodilatoren (Beta2 Sympatomimetika, Epinephrine)*

Durch die Konstriktion der bronchialen Muskulatur sowie muköse Plaques und Ödeme der Bronchialschleimhaut kommt es zur Obstruktion der Atemwege. Beta2-Mimetika und Epinephrine, die die Alpha-Adrenorezeptoren stimulieren kann man diese Obstruktion verringern und die Atmung erleichtern.

- *Kortikosteroide (Inhalation)*

Inhalative Kortikosteroide werden vor allem zur Prävention von Post-Bronchiolitis Wheezing (Giemen) eingesetzt, in der Akutphase der Bronchiolitis konnte keine effektive Therapie nachgewiesen werden (13)(15).

- *Kombination aus Epinephrin und Dexamethason*

Eins von 11 Kindern, das eine Kombination aus Epinephrin und Dexamethason erhält, hat im Verlauf eine bessere Prognose auf raschere Heilung als Kinder, die nur eines der beiden Medikamente erhalten haben (16).

- *Leukotrien-Antagonisten*

Leukotriene werden gehäuft im respiratorischen Sekret von Kindern mit akuter Bronchiolitis gefunden. Deshalb wird ihnen eine Rolle in der Pathogenese von Bronchiolitiden zugeschrieben (17). Montelukast erwies sich als effektiv in der Reduktion von respiratorischen Symptomen bei RSV-Bronchiolitis (18). Es sollte jedoch nicht in der Akutphase angewandt werden (19)

- *Immunglobuline und Monoklonale Antikörper*

In der Prävention hat sich der monoklonale Antikörper Palivizumab durchgesetzt und wird als Prophylaxe bei Risikokindern in der RSV-Saison als monatliche intramuskuläre Injektion verabreicht (20). Der effektive Therapieerfolg der akuten RSV-Infektion mit Palivizumab konnte in einer Studie von 1998 mit 62 Frühgeborenen nicht nachgewiesen werden(21).

### *Antibiotika*

Diskutiert wird eine Reduktion des Hospitalsaufenthalt bei der Anwendung von Clarythromycin (22). Eine andere größere Studie wiederum konnte keinen positiven Effekt in der Anwendung von Antibiotika bei RSV-Bronchiolitis nachweisen (23).

- *Antivirale Therapie*

Ribavirin hat ein breites Antivirales Spektrum. Es gibt jedoch keine aussagekräftigen Studien über die effektive Wirkung bei einer RSV-Bronchiolitis, deshalb sollte es nicht in der Routine eingesetzt werden (14).

- *Na-Cl Lösung und Furosemid (Inhalation)*

Das Lungenödem und Schleimablagerungen stehen im Vordergrund der Pathogenese bei einer akuten Bronchiolitis. Hyperosmolare 3%-ige Na-Cl – Lösungen haben sich in der Verringerung von Ödemen und Reduktion der Schleimbildung bewährt (24)(25)(26). Die Inhalation von Furosemid wirkt lokal in der Lunge und erwies sich in einer kleinen Pilot-Studie als effektiv in der Therapie der akuten Bronchiolitis (27).

- *Surfaktant*

Ein sekundärer Surfaktantmangel kann auch eine akute virale Bronchiolitis begünstigen (28). Die Gabe von exogenem Surfaktant hat sich in diesem Zusammenhang als effektiv erwiesen (29).

- *Atemphysiotherapie*

Diskutiert wird der Einsatz von Atemphysiotherapie in der Therapie der akuten viralen Bronchiolitis und ist noch kontrovers (30).

- *Intensivtherapie*

Bei Komplikationen und Apnoen ist eine Intensivmedizinische Überwachung und eventuell nachfolgende Beatmungstherapie mit CPAP oder invasiv über den Tubus, in Einzelfällen auch eine Hochfrequenzoszillationsbeatmung oder ECMO-Therapie, notwendig (2)(31).

### **1.1.6 Prävention**

Das Wichtigste in der Prävention sind die allgemeinen Hygienemaßnahmen im Krankenhaus. Hierbei steht die Vermeidung der Ausbreitung und das Weitertragen des Virus und somit infizieren von weiteren Patienten an erster Stelle (7).

Um dies zu gewährleisten sollten RSV-positive Neugeborene und Säuglinge immer vom gleichen Pflegepersonal gepflegt werden. Auch die Händedesinfektion soll eingehalten werden, um zwar sowohl bei Betreten als auch Verlassen der Räume und zwischen den Berührungen der einzelnen Kinder sollte stets eine Händedesinfektion stattfinden (2). Diese Problematik ist schon seit 1975 bekannt wie eine Untersuchung des Nasensekrets von Patienten und Personal zeigte (32).

In einer Studie von Berner et.al. 2001 (33) wurden über 10 Jahre 1064 Patienten hinsichtlich einer nosokomial erworbenen RSV-Infektion in deutschen Spitälern untersucht. Das Ergebnis dieser Studie waren 35% nosokomiale Infektionen mit RSV, 66% davon Frühgeborene, 73% davon infizierten sich innerhalb der ersten 3 Lebensmonate und 53% während des Aufenthaltes auf der Intensivstation(33). Hinzu kommt als passive Immunprophylaxe die Gabe von Synagis (=Palivizumab). Das ist ein monoklonaler Antikörper, der nach Indikationsstellung verabreicht wird. Auf diese Art der Prophylaxe wird in den *nächsten Kapiteln (1.3)* noch genauer eingegangen (21).

### **1.1.7 Komplikationen**

Eine große Gruppe der risikogefährdeten Kinder sind die Frühgeborenen. Generell ist Frühgeburtlichkeit alleine schon ein Risikofaktor für eine schwere Infektion durch RSV. Hinzu kommt, dass bei Frühgeborenen die Atemwege noch nicht vollständig ausgebildet und auch die mütterlichen Antikörper im Blutsystem nicht ausreichend vorhanden sind. Durch diese Problematik haben Frühgeborene ein erhöhtes Risiko an einer RSV Infektion zu erkranken und meist kommt es zu einem schweren Verlauf der Infektion(12).

Speziell die Gruppe der Frühgeborenen mit dem Gestationsalter 33-35 SSW hat ein signifikant höheres Risiko für Apnoen im Vergleich zu Reifgeborenen somit steigt die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und der Intensivstation als auch die Rate an Rehospitalisierungen, Beatmungspflichtigkeit und erhöhtem Sauerstoffbedarf durch Schädigungen der Lunge bei einer Erkrankung durch RSV(2)(9).

Folgendes *Kapitel (1.2)* befasst sich detailliert mit den einzelnen definierten Risikofaktoren für die RSV-Infektion mit schwerem Verlauf.

## **1.2 RSV-Risiko**

Die Prophylaxe mit Palivizumab (=Synagis) ist für Frühgeborene unter der 36.SSW zugelassen. Generell ist Frühgeburtlichkeit jedes Gestationsalters ein Risikofaktor an einer schweren RSV-Infektion zu erkranken und führt häufig zu Hospitalisierungen und dem Bedarf an intensivmedizinischer Therapie. Im Prinzip gibt es dahingehend keinen Unterschied von Frühgeborenen unter der 33.SSW oder darüber. Andererseits ist die Hospitalisierungsrate von Frühgeborenen der 33+0-35+6 SSW nur gering höher als die der Reifgeborenen. In dieser Gestationsgruppe ist es daher sinnvoll die Risikokinder herauszufiltern, um die hohen Krankenhauskosten zu verringern und diesen Kindern die passive Prophylaxe mit Palivizumab zu verabreichen.

Aus diesem Grund hat sich in Österreich 2008 der Risikoscore zur Palivizumab Prophylaxe bei Frühgeborenen der 33.-35+6 SSW etabliert (1). Dieser Risikoscore gibt einen Wert  $\geq 4$  Punkte an, der die Indikation zur Prophylaxe stellt (*siehe Kapitel 1.4.1.6*).

Die Risikofaktoren und Indikationen zur Prophylaxe sind in *Kapitel 1.2.1* ausführlich aufgezählt (12).

### **1.2.1 Risikofaktoren für RSV Infektionen mit schwerem Verlauf**

Die Einteilung der Risikofaktoren für eine RSV-Infektion mit schwerem Verlauf erfolgt in drei Gruppen (12):

#### **1. Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Infektion:**

##### Frühgeborene:

Das Risiko einer RSV Infektion mit schwerem Verlauf ist in dieser Patientengruppe erhöht, da Frühgeborene noch keine ausgereifte Lunge haben. Das Reifen der Lunge erfolgt ab der 30.SSW. Dies erhöht die Gefahr einer Infektion durch RSV, zusätzlich wird der schwere Verlauf noch durch ein schwaches Immunsystem begünstigt.

#### Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie:

Durch Langzeitbeatmung an der Intensivstation, vor allem bei Frühgeborenen, wird die Bildung einer Bronchopulmonalen Dysplasie begünstigt. In einer Studie der Impact study Group (20), konnte man eine Reduktion der RSV-Rehospitalisierungen durch die Gabe von Palivizumab als Prophylaxe nachweisen.

#### Kinder mit kongenitaler Herzerkrankungen:

Eine kongenitale Herzerkrankung geht einher mit längerem Intensivstationsaufenthalt und der damit verbundenen längeren Verlängerung der Beatmungsdauer. Dies erhöht die Rate an Komplikationen und in Folge steigt auch die Mortalitätsrate (34).

#### Kinder mit neuromuskulärer Erkrankungen:

Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen können durch eine Schwäche der Atemmuskulatur Schleim viel schwerer Abhusten, zusätzlich kommt es auch häufiger zu gastro-ösophagealen Reflux. Beide Faktoren begünstigen den schweren Verlauf der RSV-Infektion.

#### Immunsupprimierte und immundefiziente Kinder:

Durch eine Neutropenie und Lymphozytopenie wird die Persistenz des Virus begünstigt. Die Rate an RSV- Infektionen mit schwerem Verlauf und auch die Morbiditäts- und Mortalitätsrate steigen durch Immunsuppression oder Immundefizienz (35).

#### Down Syndrom:

Durch die chromosomale Genommutation, die mit immunologischen Defiziten und gleichzeitiger respiratorischen Pathologie einhergeht, ist das Down Syndrom per se ein Risikofaktor für respiratorische Erkrankungen.

## **2. Risikofaktoren, die einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion begünstigen:**

### Alter unter 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison:

Das noch nicht ausgereifte Immunsystem und die Anatomie der Atemwege werden für die Entwicklung eines schweren Verlaufs verantwortlich gemacht.

### Mehrlingsgeburt:

In einer Studie von 2005 in Österreich wurde der Zusammenhang von Mehrlingsgeburten und das Risiko einer RSV-Infektion mit schwerem Verlauf entdeckt (12).

### Männliches Geschlecht:

Man geht davon aus, dass die anatomischen Gegebenheiten der engeren Luftwege bei männlichen Frühgeborenen zu häufigeren Infektionen mit RSV führen. Das Verhältnis männlich zu weiblich ist hier 1,425:1 (36). In der kanadischen PICNIC Studie (37) konnte diese These verstärkt werden wobei in der spanischen FLIP-Studie (38) keine aussagekräftigen Daten dazu vorhanden sind.

### Niedriger Sozial- und Ausbildungsstatus der Eltern:

Ein niedriger sozioökonomischer Status der Eltern und damit verbunden ein niedriger Ausbildungsstatus wurden als Risikofaktoren nachgewiesen (39).

### Enge Wohnraumverhältnisse:

Die Situation von großen Familien und mehreren Geschwistern in einem Schlafräum begünstigen eine Verbreitung des Virus (36).

### Mütterliches Rauchen und Tabakrauchbelastung:

In der spanischen FLIP2 Studie und der kanadischen PICNIC Studie konnte nachgewiesen werden, dass mehr als 2 Raucher im Haushalt eine RSV Infektion begünstigen (37)(38).

#### Malnutrition und „Small for Date“:

Malnutrition als solche konnte in Industrieländern nicht als Risikofaktor nachgewiesen werden, nur in Entwicklungsländern gibt es Studien dazu. Anders ist es bei Kindern die „Small for Date“ sind, das heißt diese Kinder entsprechen mit ihrem Gewicht und ihrer Größe nicht den Normalwerten eines Kindes ihres Alters. Laut kanadischen PICNIC Studie (37) haben „Small for Date“-Kinder ein erhöhtes Risiko an RSV-Infektionen zu erkranken. Außerdem kommt es auch häufiger zu Todesfällen innerhalb einer RSV-Infektion bei „Small for Date“-Kindern (36).

#### Familienanamnestisch allergisches Asthma:

Ein Zusammenhang von familiärem Asthma und der RSV-Infektion wird noch kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite führt eine RSV-Infektion zu Giemen und daraus resultierendem Asthma, andererseits führt wiederum Asthma zu wiederkehrendem Wheezing (Giemen) (12).

#### Niedriger Serum-RSV-Antikörper-Spiegel:

Ein hoher Antikörperspiegel im Serum verringert die Rehospitalisierung aufgrund von RSV-Infektionen. Bei Frühgeborenen jedoch ist die Antikörperlage im Serum noch nicht ausgereift und vollständig (12).

#### Leben in großen Höhen:

In einer Analyse, die die Hospitalisierungsrate von Kindern aus drei verschiedenen Höhenkategorien (<1500m; 1500-2500m, >2500m) verglich hat, ging hervor, dass Kinder, die in einer Höhe ab 2500m lebten, eine höhere Hospitalisierungsrate aufwiesen (40).

### **3. Risikofaktoren, die den Erwerb einer RSV-Infektion per se begünstigen:**

#### Geburt innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison:

Das Risiko für eine RSV-Infektion steigt einerseits durch die längere Exposition während der RSV-Saison und andererseits durch die saisonale Präsenz der Antikörper im mütterlichen Blut. Diese haben in der ersten Hälfte der RSV-Saison ein niedrigeres Level (12).

Tagestätten/Krabbelstubenbesuche, Geschwister im Vorschul- oder Schulalter:

Der Besuch einer Kindertagesstätte oder Krabbelstube des Kindes selbst begünstigt eine RSV Infektion (39). Auch der Besuch von deren Geschwistern in einer Tagesstätte oder Schule führt vermehrt zur Infektion mit RSV (12).

Fehlen des mütterlichen „Stillens“:

Das Stillen erhöht die RSV-IgA's im Serum und auch durch das Lactoferrin sowie ausreichend Nährstoffe, die das Auftreten einer Malnutrition verringern soll zur Prävention der RSV-Infektion beitragen (41). Die PICNIC-Studie jedoch hat keinen direkten Zusammenhang gefunden (12)(37).

## 1.3 Palivizumab Prophylaxe

### 1.3.1 Palivizumab

Palivizumab (= Synagis) ist ein monoklonaler F-Protein Antikörper, der sich zur passiven Prophylaxe bei RSV – Infektionen bewährt hat (21).

In Abbildung 1 ist dieser Antikörper dargestellt. Er besteht aus 95% menschlicher und 5 % Maus Sequenz einem C- und N- Terminus sowie aus 3 S-S Ketten.

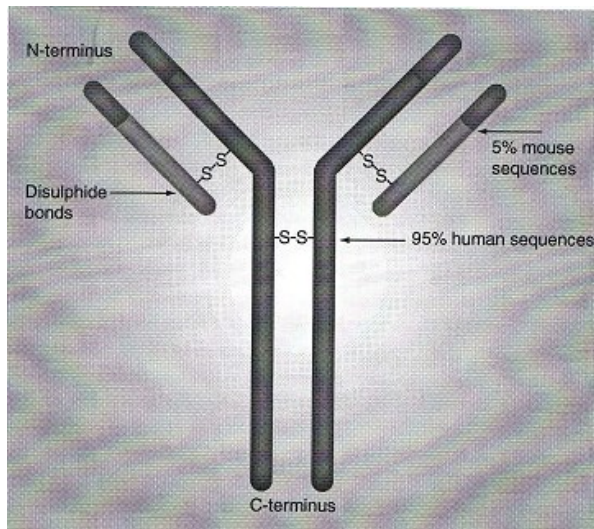


Abbildung 1 Palivizumab, monoklonaler Antikörper, Quelle (2)

### 1.3.2 Wirksamkeit von Palivizumab

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

Die Impact Study Group hat 1998 eine Zulassungsstudie für die Wirksamkeit von Palivizumab bei Frühgeborenen veröffentlicht (20):

**Randomisierte kontrollierte prospektive Studie (RCT), n = 1.502, Evidenzstufe I b (20):**

- Bei Frühgeborenen  $\leq 35$  SSW sank die Rate der stationären Einweisungen wegen RSV-Infektion von 10.6% auf 4.8% (55% Reduktion,  $p < 0.001$ ). Um den stationären Aufenthalt bei einem Kind zu vermeiden, müssten folglich 17 dieser Risikokinder im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten.

- Die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe bezüglich der Vermeidung stationärer Behandlungen war in der durch RSV-Infektionen am meisten gefährdeten Patientengruppe der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie geringer (12.8 auf 7.9%; 39% Reduktion) als bei Frühgeborenen (< 35 SSW) ohne bronchopulmonale Dysplasie (8.1 auf 1.8%; 78% Reduktion).
- Insgesamt war die Zahl der intensivmedizinisch betreuten Patienten sehr gering, jedoch etwas höher in der Placebo-Gruppe (3%) im Vergleich zur Palivizumab-Gruppe (1,3%) ( $p = 0,026$ ). Die Zahl der beatmeten oder verstorbenen Patienten war zwischen der Palivizumab- und Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich(3);(20).

### **1.3.3 Anwendung von Palivizumab (=Synagis)**

Palivizumab (=Synagis) wird in 4 Wochen-Intervallen während der RSV- Saison als intramuskuläre Injektion verabreicht und bedarf regelmäßigen Besuch bei einem Kinderfacharzt oder im Krankenhaus an der Kinderklinik. Insgesamt werden 5 Injektionen verabreicht.

Die Dosis beträgt 15 mg Synagis pro kg Körpergewicht (3).

Im Laufe der Anwendung von Palivizumab wurde festgestellt, dass es in den ersten 1-2 Intervallen der Injektionen gehäuft zu Durchbruchs-Erkrankungen kommt. Dies kommt dadurch zustande, da sich der Antikörperspiegel erst aufbauen muss. Deshalb ist es sehr wichtig die 4 Wochen Intervalle strikt einzuhalten (3).

### **1.3.4 Pharmaökonomie**

Eine Studie über 16 RSV-Saisonen hinweg mit insgesamt 1579 Kindern, die aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert wurden, erfasste die Daten zur Kosten-Nutzen Aufstellung der Palivizumab Prophylaxe anhand eines Entscheidungs-Baum-Models (49). Das Ergebnis dieser Studie ergab in der Gestationsgruppe 33 bis 35 SSW Kosten ("incremental cost-utility ratio per quality-adjusted life years") von € 24,392. Damit konnte die Analyse zeigen, dass Palivizumab in der Prävention kosteneffektiv ist (49)(50).

Hohe Kosten bei einer RSV-Infektion von Hochrisikokindern verursachen vor allem die lange Therapie und der Aufenthalt an einer Intensivstation mit oder ohne Beatmung (49).

## **1.4 Leitlinien zur Passiven Prophylaxe mit Palivizumab**

In den USA und den meisten westlichen Ländern wurden Empfehlungen zur Prophylaxe mit Palivizumab erstellt. Prinzipiell ist Palivizumab (=Synagis) zur Prophylaxe von schweren RSV-Infektionen und Verhinderung einer damit verbundenen Hospitalisierung für Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 36 SW zugelassen (1).

In den folgenden Kapiteln (1.4.1.1 - 1.4.1.6) werden die Empfehlungen zur Prophylaxe von Palivizumab für die Gestationsgruppe 33+0-35+6 SSW von der AAP, Kanada (PICNIC), Spanien (FLIP), Deutschland und Österreich beschrieben und miteinander verglichen.

### **1.4.1.1 Empfehlungen der AAP (American Association of Pediatrics)**

Die AAP (American Association of Pediatrics) hat bereits 1998 eine Empfehlung zur Prophylaxe von Palivizumab bei Frühgeborenen herausgegeben (42). Das letzte Update dieser Empfehlung gab es im Jahr 2009 (43).

Diese Empfehlung besagt, dass:

#### **1. Eine Prophylaxe mit Palivizumab, mit maximal 5 monatlichen Dosen erhalten Kinder, die (43):**

- ein Alter von <24 Monaten haben und an einer chronischen Lungenerkrankung leiden sowie eine hämodynamisch relevante kongenitale Herzerkrankung haben.
- ein Gestationsalter von < 32+0 SSW aufweisen, wobei Kinder unter 28 SSW in den ersten 12 Monaten die Prophylaxe erhalten und Kinder mit dem Gestationsalter 29. bis 32. SSW in den ersten 6 Monaten eine Palivizumabprophylaxe erhalten.

## **2. Eine Prophylaxe mit Palivizumab mit maximal 3 monatlichen Dosen erhalten Kinder, die (43):**

- Ein Gestationsalter von 32+0 – 34+6 SSW haben und einen von 2 zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen: 1. Besuch einer Kindertagesstätte oder Krabbelstube und 2. Ältere Geschwister unter 5 Jahren, die im selben Haushalt wohnen.
- Unter 3 Monate alt zu Beginn der RSV-Saison sind
- Während der RSV-Saison geboren werden

### **1.4.1.2 Kanadische Empfehlung (PICNIC-Studie 2004)**

Die kanadische Studie der Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) führte eine prospektive Multicenterstudie an Frühgeborenen mit dem Gestationsalter 33. – 35. SSW in den RSV-Saisonen 2001/2002 und 2002/2003 durch. Insgesamt konnten 1860 Patienten untersucht werden, von diesen kam es bei 140 (7,6%) zu einer Rehospitalisierung, wobei 66 (3,6%) durch RSV-positiv waren (37).

Auf Basis dieser Studie kamen 2004 die kanadischen Empfehlungen zur RSV Prophylaxe mit Palivizumab heraus.

### **Die besagen, dass Kinder mit einem Gestationsalter von 33 bis 35 SSW eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten, wenn:**

- Die Kinder eine Kindertagesstätte oder Krabbelstube besuchen
- Die Kinder von November bis Jänner geboren worden sind
- Ältere Geschwister im Vorschulalter im selben Haushalt wohnen
- Das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegt
- Mind. 2 oder mehr Raucher im Haushalt wohnen
- Mind. 5 oder mehr Personen im Haushalt wohnen

### **1.4.1.3 Spanische Empfehlungen (FLIP-Studie)**

Die FLIP Studie wurde an 50 Spitälern in Spanien in der RSV-Saison von 10/2002 bis 04/2003 an Frühgeborenen mit dem Gestationsalter von 33 bis 35 SSW durchgeführt. Das Ergebnis der prospektiven Studie waren 186 Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen. Auf Basis dieser Studie wurden 2004 die Empfehlungen zur Prophylaxe mit Palivizumab herausgegeben (41):

Eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten Kinder, die 2 oder mehr der folgenden Risikofaktoren aufweisen:

- Ein Chronologisches Alter  $\leq 10$  Wochen zu Beginn der RSV Saison
- Kinder, die  $\leq 2$  Monate Muttermilch erhalten haben
- Wenn 1 oder mehrere Geschwister im Haushalt wohnen
- Wenn generell 4 oder mehr weitere Personen im Haushalt wohnen
- Wenn familienanamnestisch Asthma besteht

### **1.4.1.4 Leitlinienempfehlungen der deutschen Gesellschaft**

In einer Studie, die Frühgeborene der Gestationsgruppe 29 – 35 SSW mit einer Kohorte aus München und Österreich (n=1236) erfasste, konnten insgesamt 1158 Frühgeborene untersucht werden. In München konnten 620 Frühgeborene während der RSV-Saison von 11/1998 bis 10/1999 beobachtet werden und in Österreich waren es 616 in der RSV-Saison von 06/2001 bis 12/2002. 110 (9,5%) Kinder wurden aufgrund von respiratorischen Infekten hospitalisiert und 57 (4,9%) waren RSV positiv (44).

Basierend auf dieser Studie wurden die Empfehlungen der Risikofaktoren zur Prophylaxe mit Palivizumab für Frühgeborenen der Gestationsgruppe 29 – 35 SSW erstellt:

**Gabe von Palivizumab bei 3 oder mehrere dieser Risikofaktoren:**

- Kinder mit neurologischen Defiziten bzw. Erkrankungen
- Männliches Geschlecht
- Mehr als ein älterer Geschwisterteil
- Entlassung während der RSV-Saison
- Geburt zu Beginn oder während der RSV-Saison

#### 1.4.1.5 Europäische Empfehlung

Im Jahr 2008 wurden, basierend auf der FLIP- Studie (41), Frühgeborene mit dem Gestationsalter von 33.-35. SSW auf deren Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion hin untersucht. Insgesamt kam man auf 15 Risikofaktoren, diese wurden schrittweise auf 7 Faktoren reduziert:

*Geburt innerhalb von 10 Wochen vor/nach Beginn der RSV-Saison; ein ; niedriges Geburtsgewicht(<10.Perzentile); Stillen unter 2Monaten und weniger; Geschwister, die jünger als 2 Jahre alt sind; familienanamnestisch Allergien und Wheezing (Giemen); Männliches Geschlecht (45).*

#### 1.4.1.6 Österreichische Leitlinienempfehlung

Basis der österreichischen Empfehlungen waren einerseits die in verschiedenen internationalen epidemiologischen Studien gefundenen und bereits oben dargestellten Risikofaktoren sowie österreichische epidemiologische Daten (44)(46).

Im Jahr 2004 wurden die österreichischen Empfehlungen zur Prophylaxe mit Palivizumab für Frühgeborene in der Monatszeitschrift für Kinderheilkunde herausgebracht (47).

**Diese lauteten:**

- Alle Frühgeborenen mit BPD bis zu einem Alter von 24 Monaten
- Alle Frühgeborenen  $\leq$  28 SSW bis zu einem Alter von 12 Monaten
- Frühgeborene 29-32 SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten und Risikofaktoren gemäß dem Risikoscore : *Basisrisiko (Frühgeburtlichkeit); Neurologische Erkrankungen, Gewicht < 1500g; Risikoentlassung während RSV-Saison; Geschwister im Kindergarten-/Schulkind-alter; Mehrling; Krabbelstube; Tabakrauchbelastung; niedriger Sozialstatus*
- Folgende Faktoren sind immer eine Indikation zur Prophylaxe bei Frühgeborenen: *BPD, Immundefizienz; CHD*

2008 wurden diese Leitlinien zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab in Österreich nochmals überarbeitet und ergänzt (1).

**Eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten zusätzlich zu den obigen Indikationen Patienten mit:**

- Neuromuskulären Erkrankungen während den ersten 24 Monaten
- Lungenerkrankungen und Cystischer Fibrose in den ersten 24 Monaten
- Immunologischen Erkrankungen (Immundefizitsyndrome, Immunsuppression, Transplantationspatienten)
- Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 33 bis 35 SSW und einem positiven Risikoscore

**Der Österreichischen Risiko-Score zur Prophylaxe der RSV Infektion bei Frühgeborenen 33 bis 35 SSW inkludiert folgende Risikofaktoren(1):**

*Die Prophylaxe wird ab einem Punktwert von 4 oder mehr Punkten in 5 monatlichen Dosen verabreicht.*

- Alter bei Beginn der RSV Saison: Das Alter sollte unter 3 Monate zu Beginn der RSV Saison sein, das heißt alle Kinder, die am 1.Oktober den dritten Lebensmonat noch nicht erreicht haben (1Punkt)
- Entlassung in die RSV Saison: Eine Entlassung innerhalb 1. Oktober – 1. Mai (1 Punkt)
- Neurologische Erkrankung (1 Punkt)
- Geburtsgewicht < 10. Perzentile (1Punkt)
- Geschwister: sind definiert mit älteren Geschwistern > 2 Jahre bzw. im Kindergarten -/ Schulalter. (1 Punkt)
- Mehrlinge bei der Geburt (0,5 Punkte)
- Enge Wohnraumverhältnisse: schlechter Sozioökonomischer Status (0,5 Punkte)
- Tabakrauchbelastung: Raucher im Haushalt (0,5 Punkte)
- Krabbelstube: Besuch einer Krabbelschule (0,5 Punkte)

## Vergleich der Empfehlungen

In folgender Tabelle wurden die Empfehlungen in Amerika, Spanien, Deutschland und Österreich anhand der Risikofaktoren miteinander im Vergleich:

Tabelle 1 Leitlinien anhand der Risikofaktoren

Risikofaktoren	AAP	FLIP	PICNIC	Deutschland	Österreich
Alter zu Beginn RSV-Saison	GA:32-34+6SSW Alter: <3 Monate	GA: 33-35 SSW chronisches Alter < 10Wochen		GA 29.-35.SSW Alter: < 6 Monate;	<b>GA: 33-35 SSW Alter &lt; 3 Monate</b>
Geburt kurz vor RSV-Saison Beginn und während der RSV-Saison	Während gesamter Saison	GA: 33-35 SSW chronisches Alter < 10Wochen	Geburt von November - Jänner	GA 29.-35.SSW Alter: < 6 Monate;	<b>GA: 33-35 SSW Alter &lt; 3 Monate</b>
Entlassung während RSV-Saison				positiv	<b>positiv</b>
Mehrlinge					<b>positiv</b>
Männliches Geschlecht				positiv	
Neurologische Erkrankungen	GA: 33-35 SSW (2003)			GA: 33.-35. SSW	<b>GA: 33-35 SSW</b>
Niedriges Geburtsgewicht			<10.Perzentile		<b>&lt;10.Perzentile</b>
Raucher im Haushalt	GA: 33.-35.SSW Luftverschmutzung generell (2003)		GA. 33.-35. SSW 2 und mehr Raucher im Haushalt		<b>GA: 33-35 SSW Tabakrauch-Belastung</b>
Geschwister	GA: 33.-35. SSW, Geschwister < 5 Jahre alt	Mind. 1 weiteres Kind	GA: 33.-35. SSW, Geschwister im Vorschulalter	GA: 33.-35. SSW Geschwister im Kindergarten oder Schulalter	<b>GA: 33-35 SSW; Geschwister älter als 2 Jahre</b>
Mehrpersonen-Haushalt		Mehr als 4 weitere Personen	Mehr als 5 Personen im Haushalt		
Kindertagesstätte/ Krabbelstube	GA: 33.-35. SSW		GA: 33.-35. SSW	GA: 33.-35. SSW	<b>GA: 33-35 SSW</b>
Muttermilch, Stillen		Stillen < 2 Monate			
Familienanamnese		FA: Asthma, Allergie			
Niedriger sozioökonomischer Status					<b>GA: 33-35 SSW</b>
Chronische Lungenerkrankung	Innerhalb der ersten 24 Lebensmonate			Innerhalb der ersten 24 Lebensmonate	<b>Innerhalb der ersten 24 Lebensmonate</b>
Kongenitale Herzerkrankungen	Innerhalb der ersten 24 Lebensmonate			Innerhalb der ersten 24 Lebensmonate	
Immunologische Erkrankungen					<b>Immundefizit Syndrome, Immunsuppression, Transplantationen</b>

## **1.5 Anforderungen an die Studie**

### **Fragestellung:**

In dieser Untersuchung wollen wir der Frage nachgehen welche Risikofaktoren für eine RSV-Infektion bei frühgeborenen Kindern mit 33+0 – 35+6 SSW in unserem Einzugsgebiet der Frauenklinik Graz bestehen?

Weiteres wollen wir herausfinden, wie hoch die Rate an RSV-Rehospitalisierungen in dieser Patientengruppe (GA:33.-35+6.SSW) bei Beobachtung über eine RSV-Saison (10/2011-04/2012) ist?

Neben diesen Hauptzielen der Studie untersuchen wir, wie viele Kinder dieser Patientengruppe eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten haben und ob diese entsprechend dem österreichischen RSV-Risiko-Score in dieser Gestationsgruppe entspricht?

## 2 Material und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte mittels einer prospektiven Kohortenstudie, die über eine RSV-Saison hinweg durchgeführt wurde. Die dabei untersuchte Kohorte umfasste alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33+0 – 35+6 SSW, die in einem Zeitraum von 1.8.2011 bis 1.5.2012 an der Frauenklinik der Universitätsklinik LKH Graz geboren wurden. Die zu erhebenden Daten umfassten die Risikofaktoren gemäß dem Risiko-Score, die Rehospitalisierungsrate aufgrund von RSV-Infektionen, die korrekte Einhaltung der Indikation zur Prophylaxe und deren Gabe laut österreichischen Empfehlungen sowie die prospektive Beobachtung der Studienteilnehmer während einer RSV-Saison.

### ***Die Einschlusskriterien umfassten:***

- Die Einverständniserklärung der Eltern und
- Gestationsalter von 33+0 bis 35+6 SSW.
- Alle Geburten in dem Zeitraum von 1.August 2011 – 30.April 2012 (9 Monaten) an der Frauenklinik im LKH Graz

### ***Ausgeschlossen von der Studie sind Kinder:***

- Ohne elterliche Einverständniserklärung
- Die verstorben sind (inkl. Totgeburt)

Aufgrund der Erfahrung in den letzten Jahren rechnete man mit in etwa 80-100 Patienten.

Die Studie startete im November 2011 nach Genehmigung der Ethikkommission. Im Laufe des Studienzeitraumes wurden wöchentlich potentiellen Studienteilnehmer aus dem Geburtenbuch ausfindig gemacht. Frühgeborene, die bis zu Beginn der Studie bereits geboren waren und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden retrospektiv aus den vorhandenen elektronischen Krankenhausakten (Medocs) erfasst.

Zur vollständigen Erhebung aller Daten wurden die Eltern befragt. Dies erfolgte gemäß einem Fragebogen, der den österreichischen Risiko-Score (*siehe Kapitel 1.4.1.6*) und weitere Risikofaktoren (*siehe Kapitel 1.2.1*) enthält und eine

Einverständniserklärung erforderte. Bei Erstkontakt mit den Eltern am Wochenbett wurde dieser Fragebogen besprochen und die Studie vorgestellt.

Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl fand eine Änderung der Herangehensweise statt.

Um die Anzahl der Studienteilnehmer zu erhöhen wurde eine neue Art der Kontaktaufnahme gewählt. Diese erfolgte über den Postweg. Die Kontaktdaten der Eltern wurden monatlich gesammelt und mit Monatsende ein Brief, der Informationsmaterial über die Studie enthielt, an die jeweiligen Adressen verschickt. Eine Woche nach Versand wurden alle Eltern telefonisch kontaktiert und nach folgender Vorgehensweise befragt:

- 1) Überprüfung der Daten von Mutter und Kind
- 2) Einverständnis zur Teilnahme an der Studie: ja/nein
- 3) Abfragen der Punkte des Österreichischen Risiko-Score
- 4) Abfrage weiterer Risikofaktoren (initiale Atemproblematik, Raucher im Haushalt, Stillen des Kindes, Haustiere, Familienanamnese)
- 5) Aufklärung über den folgenden Follow-up

Über den Studienzeitraum hinweg wurden alle Studienteilnehmer im 2 Wochen-Intervall zum Follow-up telefonisch kontaktiert. Folgende Punkte wurden dabei abgefragt:

- 1) aktueller Gesundheitszustand des Kindes
- 2) letzter Arztbesuch und Grund dafür
- 3) letzter Ambulanzbesuch und Grund des Besuches
- 4) Rehospitalisierung

Um mehr Daten zu erhalten wurde am Ende der Studie retrospektiv der Versuch gestartet mithilfe der Krankenhaus-EDV, Medocs, Rehospitalisierungen der nicht teilnehmenden Kinder ausfindig zu machen.

Im folgenden *Kapitel 3 Ergebnisse – Resultate* sind die erhobenen Daten im Detail angeführt.

## **2.1 Auswertung der Daten mithilfe der deskriptiven Statistik**

Die Erhebung der Basisdaten, diese umfassten: das Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht oder Mehrlingsgeburt, erfolgte aus der Auswertung der Fragebögen und den Daten und Aufzeichnungen in den elektronischen Krankenhausdaten (Medocs) der Frauenklinik im LKH Graz.

Die Risikofaktoren wurden anhand des Fragebogens in der Studiengruppe hinsichtlich ihrer Häufigkeit erfasst.

Prospektiv wurde das Follow Up in Bezug auf Erkrankungen durch RSV-Infektion bzw. Rehospitalisierungen durch RSV-Infektionen untersucht und die gesammelten Daten erhoben.

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mithilfe der deskriptiven Statistik. Hauptzielgröße ist die RSV-Rehospitalisierung, Nebenparameter die einzelnen assoziierten Risikofaktoren.

Mithilfe von dem Excel-Office Programm 2010 (Microsoft Corporation, USA) wurden alle erfassten Daten (Basisdaten, perinatale Daten, Risikofaktoren, Follow Up) in einer Tabelle zusammengefasst. In dieser Tabelle wurden die prozentuelle Verteilung der einzelnen Risikofaktoren, die Mittelwerte, Standardabweichungen und der Median der einzelnen Daten berechnet. Zusätzlich wurden noch 2 weitere Excel Tabellen (beobachteten und nicht beobachteten Frühgeborenen) erstellt. Diese Tabellen wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung getestet und mittels t-Test der p-Wert von den vergleichbaren Werten berechnet. Die statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von  $p < 0,05$  angenommen.

Die Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren, die Rehospitalisierungsrate, die im Follow Up erhoben wurde, sowie die einzelnen Parameter des Follow Up – Schnupfensymptomatik, Arztbesuche, Ambulanzbesuche und Spitalsaufenthalte – wurden hinsichtlich ihrer prozentuellen Verteilung aufgezählt.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Basisdaten, Perinatale Daten

Im Laufe des gesamten Studienzeitraumes wurden 113 Kinder erfasst.

Die perinatalen Daten umfassen das Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt, sowie die Risikofaktoren: Risikoentlassung während der RSV-Saison und Alter < 3 Monate zu Beginn der RSV-Saison, siehe Tabelle 2 Basisdaten der Gesamtpopulation

Tabelle 2 Basisdaten der Gesamtpopulation

	Gesamtpopulation
Anzahl der Frühgeborenen 1. August 2011 – 1. Mai 2012	113
Mehrlinge	44 (38,9)
Männlich	49 (43,5)
Weiblich	64 (56,6)
Gestationsalter (in Wochen)	35+3 ( +/- 2d)
Geburtsgewicht (in Gramm)	2158 (+/-362,4)
SFD	8 (7,1)
Alter < 3 Monate zu Beginn der Saison	113 (100)
Risikoentlassung, innerhalb der RSV- Saison	87(77,0)

Die Daten sind angegeben als: n (%) bzw. Mittelwert +/- Standardabweichung

SFD = small for date = Geburtsgewicht < 10.Perzentile

Von den insgesamt 113 Frühgeborenen waren 64 (56,6%) weiblich und 49 (43,5%) männlich. Die Anzahl der Mehrlinge betrug 44, das sind 38,9%.

Das mittlere Gestationsalter betrug 35+3 SSW mit einer Standardabweichung von +/- 2 Tagen. Das durchschnittliche Gewicht der Frühgeborenen in dieser Kohorte betrug 2158 Gramm und hatte eine Standardabweichung von +/- 362,4 Gramm.

Insgesamt waren 8 (7,1%) der Kinder Small for Date. Alle waren <3 Monate alt zu Beginn der RSV-Saison. Und von einer Risikoentlassung während der RSV-Saison waren 87 (77,0%) betroffen.

Die Kohorte mit einer Gesamtpopulation von n=113 teilt sich auf in 43 prospektiv erfasste Frühgeborene und 70, die nicht prospektiv untersucht werden konnten.

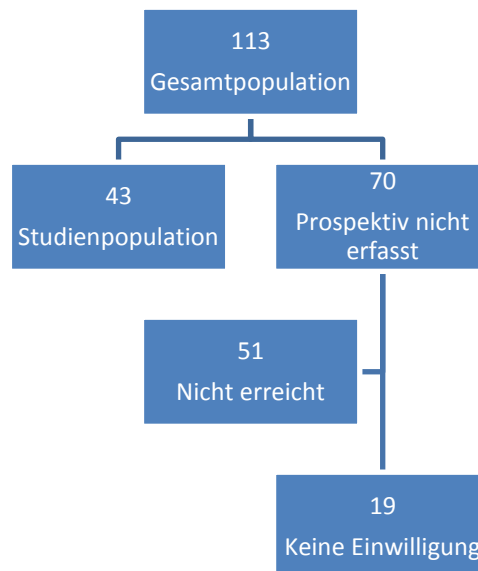


Abbildung 2 Aufteilung der Kohorte in die Studienpopulation; n=Anzahl der Frühgeborenen

Die Studienpopulation enthält 43 (38,1%) prospektiv erfasste Frühgeborene. 70 (62,0%) wurden nicht prospektiv beobachtet, von diesen lehnten 19 (27,1%) die Mitarbeit ab und 51 (72,9%) konnten nicht erreicht werden.

### 3.1.1 Basisdaten im Vergleich

Ein Vergleich der Studienpopulation zur nicht erfassten Population zeigt einen nicht signifikanten Unterschied in der Anzahl an Mehrlingen,  $n(\text{Studienpopulation}):n(\text{nicht erfasste Population})$  20:24 ( $p=0,19$ ) sowie keinen signifikanten Unterschied bei der männlichen Geschlechterverteilung ( $m$  in der Studienpopulation  $n=21$  zu  $m$  in der nicht erfasste Population  $n=28$ ) mit einem  $p$ -Wert von 0,21. Dazu zeigte auch die Signifikanz des Gestationsalters ( $p=0,22$ ) und die Signifikanz des Geburtsgewichtes ( $p=0,20$ ) der Studienpopulation zur nicht erfassten Population keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Eindeutig unterscheiden sich die beiden Gruppe im Faktor SFD, hier zeigt sich ein  $p$ -Wert von 0,00018, siehe Tabelle 3.

Und im Faktor Alter <3 Monaten zu Beginn der RSV-Saison waren die Gruppen ident ( $p=1/\text{kein Ergebnis}$ ).

Tabelle 3 Basisdaten der Studienpopulation im Vergleich zur nicht erfassten Population

	Prospektiv beobachtete	Nicht Prospektiv beobachtet	p-Wert
Anzahl der Frühgeborenen 1. August 2011 – 1. Mai 2012	43	70	
Mehrlinge	20 (46,5)	24 (34,3)	0,19
Männlich	21 (48,8)	28 (40,0)	0,21
Mittleres Gestationsalter (In Wochen)	34+2 (+/- 2Tage)	34+3 ( +/- 2Tage)	0,22
Mittleres Geburtsgewicht (In Gramm)	2155g (+/-361,2g)	2159g (+/- 367g)	0,20
SFD	8 (18,6)	0	0,00018
Alter < 3 Monate zu Beginn der Saison	43 (100)	70 (100)	Kein Ergebnis

Die Daten sind angegeben in n(%); Mittelwert +/- Standardabweichung; p-wert; GG<10. Perzentile = SFD(Small for Date)

## 3.2 Ergebnisse hinsichtlich des Risiko-Score's und der Risikofaktoren

### 3.2.1 Risikoscore

Die Verteilung der Punkte des Risiko-Score's in der beobachteten Gruppe wird in *Tabelle 4* Risiko-Score dargestellt.

Tabelle 4 Risiko-Score

Risiko-Score	2	2,5	3	3,5	4	4,5
Anzahl	7 (16,3)	8 (18,6)	10 (23,3)	15 (34,9)	0	1 (2,3)

Der Risikoscore ist angegeben in Punktwerten von 2-4,5 in einem Abstand von 0,5 Punkten; Die Daten sind angegeben in n(%)

Mit 34,9% ist die Anzahl an Frühgeborenen mit einem Risiko-Score von 3,5 Punkten am häufigsten.

Die weiteren Häufigkeitsverteilungen der Punkte ergaben (n(%)):

- 2 Punkte: 7 (16,3%)
- 2,5 Punkte: 8 (18,6%)
- 3 Punkte: 10 (23,3%)
- 4 Punkte: 0

Ein Kind erreichte die Punkteanzahl von 4,5 (2,3%) und somit bestand bei diesem Kind die Indikation zur Prophylaxe.

Die Risikofaktoren des Kindes mit einem Risiko-Score von 4,5 Punkten waren:

- *chronologisches Alter <3 Monaten zu Beginn der RSV-Saison (1Pkt.)*
- *Risikoentlassung während RSV-Saison (1Pkt.)*
- *SFD (1500g) (1Pkt.)*
- *ältere Geschwister (1) (1Pkt.)*
- *Tabakrauchbelastung (0,5Pkt.)*

Folgende *Abbildung 3* zeigt die Verteilung der erreichten Punkte 2 – 4,5 der Risiko-Score's der Studienpopulation.

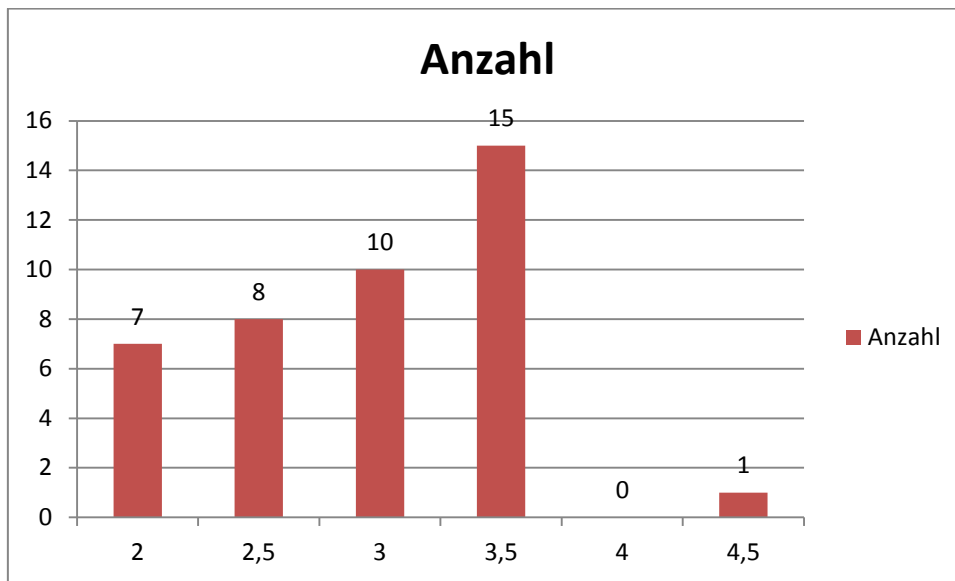


Abbildung 3 Risikoscore;  
Verteilung der Punkte 2-4,5 im Risiko-Score,  
Werte sind angegeben als n= Anzahl

### 3.2.2 Risikofaktoren des Risiko-Score's

Alle Frühgeborenen der Studienpopulation hatten ein Alter von unter 3 Monaten zu Beginn der RSV-Saison. Deshalb war der erste Risikofaktor mit 100 % am stärksten vertreten und betraf alle Frühgeborenen.

Von einer Risikoentlassung – 1.10. – 31.3. waren 33 (76,7 %) der Frühgeborenen betroffen.

Keines der Frühgeborenen hatte eine neurologische Grunderkrankung, besuchte die Kinderkrippe oder kam aus einem niedrigen sozioökonomischen Umfeld. Somit betrug der Anteil an diesen Risikofaktoren jeweils 0 %.

Acht Kinder (18,6%) hatten ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und waren somit „Small for Date“.

18 Kinder (41,9%) haben Geschwister, die älter als 2Jahre alt waren.

Der Anteil an Mehrlingen betrug 20 (46,5%) und eine Tabakrauchbelastung fand sich bei 8 (18,6%).

Die *Tabelle 5 Risikofaktoren* zeigt eine Auflistung der einzelnen Risikofaktoren in Prozent an.

Tabelle 5 Risikofaktoren

Risikofaktoren	Prozentueller Anteil von beobachteten Frühgeborenen
Chron. Alter < 3 Monate zu Beginn der RSV Saison	100
Risikoentlassung: 1.10.2011 – 31.3.2012	76,7
Neurologische Erkrankungen	0
GG < 10 . Perzentile = SFD	18,6
Geschwisteranzahl < 2 Jahren	41,9
Mehrlinge	46,5
Kinderkrippe Exposition	0
Tabakrauchexposition/ -belastung	18,6
Niedriger sozioökonomischer Status	0

Angabe der Daten in %

In *Abbildung 4* sind die prozentuellen Verteilungen der Risikofaktoren anhand von Säulen dargestellt. Somit wird deutlich, welche Risikofaktoren überwiegen.

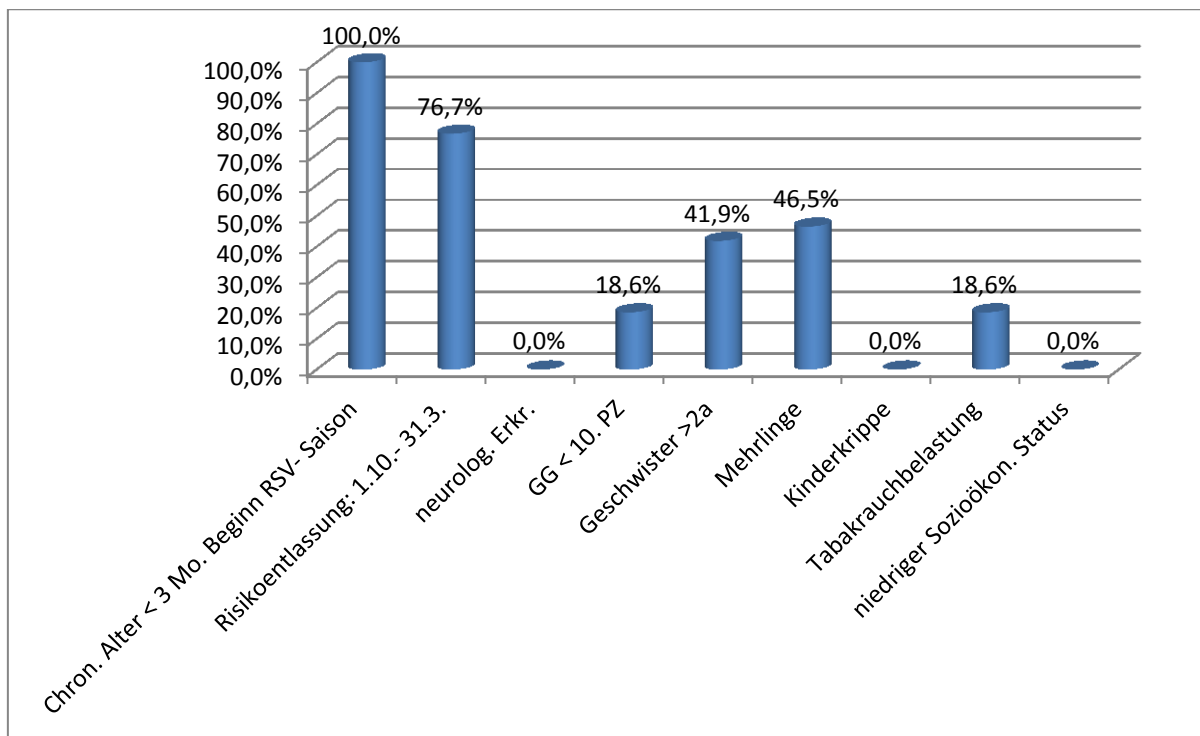


Abbildung 4 Prozentuelle Verteilung der Risikofaktoren. In der beobachteten Gruppe von Frühgeborenen

### 3.3 Follow-Up

Ein Follow-Up fand alle 2 Wochen nach Kontaktaufnahme mit den Eltern statt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 angeführt.

Tabelle 6 Follow-up der beobachteten Gruppe

<b>Follow-up der Beobachteten Gruppe n = 42</b>	<b>Anzahl der Frühgeborenen in %</b>
Durchschnittliche Anzahl des Follow-up	3,25 (+/- 2,828)
Symptome: Husten, Schnupfen, Fieber	44,2
Besuche beim niedergelassenen Kinderarzt wegen Schnupfen, Husten, Fieber	18,6
Besuch beim niedergelassenen Kinderarzt im Rahmen MKP	18,6
Besuch beim Niedergelassenen Kinderarzt Impfungen im Rahmen MKP	7,0
Ambulante Besuche in der Klinik	14,0
Stationäre Aufnahme an der Neonatologie mit RSV Infektion	2,3

Angabe der Daten in % bzw. Mittelwert (Standardabweichung)

Im Follow-Up zeigte sich, dass nahezu die Hälfte (44,2%) der Frühgeborenen eine Schnupfensyptomatik aufgewiesen hat. 18,6 % dieser Kinder (ca. 1/5 der Studienpopulation) suchten aufgrund von Schnupfensymptomatik den Kinderfacharzt auf und 14,0% wurden in der Ambulanz der Kinderklinik vorstellig.

In nur einem Fall kam es zur Rehospitalisierung aufgrund von RSV (2,3%in der Studienpopulation; 0,9% der Gesamtpopulation).

Dieses Kind hatte folgende Risikofaktoren:

- *Chron. Alter < 3Monaten zu Beginn der RSV-Saison (1Pkt.)*
- *Risikoentlassung während der RSV Saison (1Pkt.)*
- *SFD (1200g) (1Pkt.)*
- *Mehrling (0,5Pkt.)*

**Der Risiko-Score bei diesem Kind lag bei 3,5 Punkten.** Somit bestand bei diesem Kind keine Indikation zur Prophylaxe laut österreichischem Risiko-Score (*siehe Kapitel 1.4.1.6 Österreichische Leitlinienempfehlung*)

## **4 Diskussion**

### **4.1 Ziel**

Hauptziel dieser Studie war es die Risikofaktoren aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 33+0 bis 35+6 SSW, die an der Universitäts-Klinik für Frauenheilkunde des LKH Graz von August 2011 bis Mai 2012 geboren wurden, gemäß dem österreichischen Risiko-Score zur RSV-Prophylaxe, zu erfassen und die Rehospitalisierungsrate aufgrund von RSV-Infektionen in dieser Gestationsgruppe über eine RSV-Saison hinweg zu erheben.

Die Ergebnisse sollten zeigen wie viele Frühgeborene gemäß dem Risiko-Score eine Prophylaxe erhalten haben, wie sich die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Risikofaktoren darstellt und Aufschluss über die Rehospitalisierungsrate aufgrund von RSV-Infektionen geben. Zusätzlich sollte durch die prospektive Beobachtung der Frühgeborenen während einer RSV-Saison auch die Compliance der Patienten und der Gesundheitszustand dokumentiert werden.

Damit möchten wir eine Verbesserung bzw. die Evaluierung des Risiko-Score's erreichen.

### **4.2 Hintergrund**

Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-Infektion zu erkranken und meist kommt es zu einem schweren Verlauf der Infektion. Die Gruppe der mit 33-35 SSW geborenen Kinder hat ein erhöhtes Risiko für den Erwerb einer RSV-Infektion mit schwerem Verlauf und damit verbunden Apnoen, Rehospitalisierung, Beatmungspflichtigkeit und Sauerstoffbedarf (1)(2)(3).

Die Kosten für eine generalisierte Prophylaxe aller Frühgeborenen der 33-35 SSW bzw. die Hospitalisierungskosten bei RSV-Infektionen in dieser Gestationsgruppe sind in den meisten westlichen Ländern aufgrund der relativ hohen Anzahl an Frühgeborenen (diese Gruppe umfasst etwa 5% aller Geburten) sehr hoch. 2008 wurde ein Risiko-Score publiziert, um Hochrisikokindern aus der Gestationsgruppe 33-35 SSW herauszufiltern und so gezielt eine Reduktion der Kosten für eine Prophylaxe und die Hospitalisierung zu gewährleisten (1)(49).

Die Prophylaxe wirkt effektiv auf die Reduktion der RSV-Infektionen und Hospitalisierungen dieser Frühgeborenen (51). Somit erzielt man einen Rückgang an den gefürchteten Komplikationen für Frühgeborene, die an einer RSV- Infektion

erkranken und auch eine Reduktion der Rehospitalisierungsrate bei gleichzeitiger Kostenoptimierung seitens der Krankenversicherungsträger(3).

An diesen Erfolg möchte man weiterhin anknüpfen und zukünftig noch bessere Ergebnisse erhalten.

Aufgabe dieser Studie war eine dementsprechende Datenerhebung und Evaluation der Risikofaktoren, Rehospitalisierungen und Prophylaxe-Anwendungen, um weitere Optimierungsschritte zu ermöglichen.

### **4.3 Ergebnisse**

#### **4.3.1 Kohorte**

Innerhalb des Studienzeitraumes konnte eine Gesamtpopulation von 113 geborenen Kindern erfasst und 43 (38,0%) Kinder prospektiv mithilfe von Follow-Up Interviews im Intervall von 2 Wochen über die RSV Saison hinweg verfolgt werden. Trotz aller persönlichen Bemühungen konnten nicht mehr als etwas über ein Drittel der Kinder dieser Geburtskohorte durch Elterninterviews nach verfolgt werden. Dies schmälert natürlich die Ergebnisse dieser Untersuchung beträchtlich. Dennoch soll darauf hingewiesen werden, dass der Follow-Up sehr sorgfältig prospektiv erfolgt war.

#### **4.3.2 Perinatale Daten**

Die zu Beginn erhobenen perinatalen Daten aller Frühgeborenen (*siehe Kapitel 3.1*) zeigten im Vergleich der Studiengruppe zur nicht beobachteten Gruppe keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung ( $p=0,21$ ), dem Gestationsalter ( $p=0,22$ ), dem Geburtsgewicht ( $p=0,20$ ) oder in der Anzahl an Mehrlingen ( $p=0,19$ ).

Einziger Risikofaktor SFD (Small for Date), Geburtsgewicht < 10. Perzentile, der bei allen Kindern erhoben werden konnte, zeigte einen hochsignifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,00018. Dies kam zu Stande, da alle SFD-Frühgeborenen ( $n=8$ ) in die Studienpopulation eingeschlossen waren (18,6% in der Studienpopulation; 7,1% der Gesamtpopulation).

Der Risikofaktor chron. Alter < 3 Monaten war bei allen Kindern gegeben und somit waren die Studienpopulation und die nicht erfasste Population in diesem Faktor ident ( $p=1$  bzw. kein Ergebnis).

Somit waren bis auf den Faktor Dystrophie alle Risikofaktoren relevant in der Studiengruppe vertreten.

### 4.3.3 Risiko-Score

Die Ergebnisse des Risiko-Scores der Studienpopulation zeigten eine prozentuelle Verteilung nach erreichten Risiko-Score-Punkten: 2 Punkte: 16,3% (n=7); 2,5 Punkte: 18,6% (n=8); 3 Punkte: 23,3% (n=10); 3,5 Punkte: 34,9% (n=15); 4 Punkte: 0 und 4,5 Punkte 2,3% (n=1). Somit erreichten 97,7% der Kinder nicht einen Risikofaktor von 4 oder mehr Punkten.

Basierend auf diesem Ergebnis sollte ein Kind die Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. Aus den gesammelten persönlichen Krankendaten der Studienpopulation, wurde ersichtlich, dass kein Kind eine Prophylaxe erhalten hat. Schlussfolgernd daraus wurde die österreichische Empfehlung nach dem Risikoscore nicht eingehalten und verfehlt somit den erwünschten Erfolg.

Auch die Häufigkeitsverteilung mit der am Häufigsten erreichten Punkteanzahl von 3,5 Punkten, lässt darauf schließen, dass viele Kinder nur knapp unter dem erforderlichen Wert (4 Punkte) für die Prophylaxe liegen und eventuell auch ein deutlich höheres Risiko für eine schwere RSV-Infektion aufweisen könnten und somit könnte man zumindest die Notwendigkeit einer Prophylaxe bei diesen Kindern diskutieren. Würde man dies in Empfehlungen umsetzen hätten 37,2% der Studienkohorte eine Prophylaxe erhalten sollen. Dies hätte auch die einzige RSV-Rehospitalisierung verhindern können. Weiteres entspräche dieses Ergebnis der berechneten NNT (number needed to treat) von 16-17 aus der Impactstudie (20), (siehe unter [http://www.arznei-telegramm.de/html/2000\\_10/0010085\\_03.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2000_10/0010085_03.html) vom 1.8.2013).

### 4.3.4 Risikofaktoren

Die Verteilung der Risikofaktoren lt. Österreichischem Risikoscore zeigte eine deutliche Häufigkeiten bei den beiden Faktoren:

- 1) *chron. Alter <3 Monaten zu Beginn der RSV Saison (100%)*
- 2) *Risikoentlassung während der RSV-Saison (76,7%).*

Dieses Ergebnis war vorhersehbar (*conditio sine qua non*), da der erste Faktor ein Einschlusskriterium ist und der zweite Faktor aufgrund des beobachteten Zeitraumes auch mit hohen Zahlen zu erwarten war.

An nächster Stelle stehen schon die *Mehrlingsgeburten* (46,5%) und dahinter der Risikofaktor, der die *älteren Geschwister der Kinder* angibt (41,9%).

Eindrucksvoll zeigt sich das Ergebnis, dass sich *Tabakrauchbelastung und SFD* in ihrer Häufigkeit zur Gänze decken (18,6%). Man könnte daraus schlussfolgern, dass alle SFD-Kinder auch Tabakrauch (auch bereits intrauterin!) ausgesetzt waren. Tabakrauchbelastung oder rauchenden Müttern führen häufig zu Frühgeburtlichkeit und einem geringeren Geburtsgewicht (12)(52). Trotzdem ist diese Anzahl sehr gering vor allem, wenn man von der Gesamtpopulation ausgeht in der es auch nur 8 (7,1%) „Small for Date“ - Kinder gab.

#### **4.3.5 Follow-up**

Bei dem durchschnittlich 3,25-mal pro Patienten durchgeführten Follow-up zeigte sich, dass fast die Hälfte (44,2%) der Frühgeborenen eine Schnupfensymptomatik aufgewiesen hat, ein Fünftel (18,6%) davon den Kinderfacharzt und 14,0% die Ambulanz der Kinderklinik aufsuchten. Jedoch kam es nur in einem einzigen Fall (2,3% von 43 (38,0%), insgesamt 0,9% von 113 (100%)) zu einer Rehospitalisierung aufgrund einer nachgewiesenen RSV-Infektion.

Aus dem persönlichen Risikoprofil des Kindes, das einen Risikoscore von 3,5 Punkten aufwies, wurde auch ersichtlich, dass dieses Kind keine Prophylaxe bekam und somit konnte auch, trotz erhobenem Risikoscore, die Rehospitalisierung nicht verhindert werden. Dieses Ergebnis wiederum könnte die zuvor im Absatz 4.3.3 Risiko-Score Theorie, dass man auch bei Frühgeborenen mit einem Risiko-Score von 3,5 Punkten die Prophylaxe in Erwägung ziehen sollte, bekräftigen.

Aufgrund der Tatsache, dass kein Frühgeborenes in der beobachteten Gruppe eine Prophylaxe bekam und nur Eines erkrankte, kann man jedoch von einem guten Ergebnis bzw. einer milden RSV-Saison sprechen. Da RSV-Saisonen sehr unterschiedlich stark verlaufen können, wäre eine Untersuchung über 2 RSV-Saisonen hilfreicher in der Aussage (9).

Der Vergleich mit anderen Studien, die prospektiv und retrospektiv das Rehospitalisierungsrisiko auf Grund von RSV-Infektionen untersucht haben, zeigt, dass wir mit 0,9% eine sehr geringe Rehospitalisierungsrate in einer RSV-Saison aufweisen. Eine Studie aus München, die von 1998-2000, eine Kohorte von 1103

Frühgeborenen <35 SSW prospektiv untersuchte erzielte eine Rehospitalisierungsrate von 5,2% (53). In Schweden wurde von 2000-2002 eine prospektive Studie durchgeführt mit einer Rehospitalisierungsrate von 3,0% (54). Und eine Studie in Finnland, die über 10 Jahre lang, 1991-2000, jeweils für 2 RSV-Saisonen über 1000 Frühgeborene retrospektiv untersuchte ergab eine Rehospitalisierungsrate von 3,7% (55).

## **4.4 Fazit**

### **4.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

In der RSV-Saison 2011 – 2012 konnten 113 Frühgeborene der Gestationsgruppe 33 bis 35 SSW erfasst werden. 43 (38,0%) von diesen Frühgeborenen konnten prospektiv verfolgt werden. Ein Kind (0,9%) wurde aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert. Der Risikoscore dieses Kindes lag bei 3,5 Punkten, somit erhielt dieses Kind keine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab.

Die Rehospitalisierungsrate in der gesamten Gestationsgruppe betrug 0,9% in dieser RSV-Saison (2011/12).

In der Studienpopulation (n=43) erhielt kein Kind die Prophylaxe mit Palivizumab trotzdem ein Kind einen Risikoscore von 4,5 Punkten erreichte. Somit war die Compliance mit den österreichischen Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab nicht zufriedenstellend.

### **4.4.2 Interpretation und Verbesserungsvorschläge**

Eine Aussage zur Evaluation des Risiko-Score's ist aufgrund der geringen Rehospitalisierungsrate und nicht erfolgten Prophylaxe nicht möglich. Die Methode an sich, prospektiv eine Verfolgung der Frühgeborenen der Gestationsgruppe 33-35 SSW mittels prospektivem zweiwöchentlichen Follow-Up Interviews hat sich bewährt und sollte bei ausreichender Patientenzahl auch eine Evaluierung ermöglichen. Mit einer Verfolgung über mehrere RSV-Saisonen hinweg könnte man eine aussagekräftigere Evaluation des österreichischen Risiko-Score's erreichen.

Die Compliance mit den österreichischen Empfehlungen war nicht zufriedenstellend, hätte aber die eine im Rahmen unserer Studie aufgetretene Rehospitalisierung nicht verhindert können. Verhindert hätte die Rehospitalisierung nur bei Einschluss aller Kinder ab einem Risiko-Score von 3,5 Punkten werden können.

Eine weitere Verallgemeinerung ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht möglich. Der österreichische Risiko-Score scheint das Rehospitalisierungsrisiko dieser Patientengruppe nicht optimal einzuschätzen.

#### 4.4.3 Vergleich zu anderen Empfehlungen

Der Vergleich mit anderen westlichen Empfehlungen zeigt, dass vor allem in den USA (42)(43) und Spanien (38) Kinder aus Großfamilien/Mehrpersonenhaushalt eine Rolle spielen und das sogenannte „Crowding“ – Zusammenleben von mehreren Personen auf engem Raum – eine Indikation zur Prophylaxe darstellt. In Österreich ist dieser Faktor als niedriger sozioökonomischer Status ein Punkt des Risiko-Score's (*siehe Kapitel 1.4.1.6 Österreichische Leitlinienempfehlung*). In den USA, Kanada und Deutschland erfolgt die Indikation zur Prophylaxe auch viel rascher. Grundsätzlich wird dort die Prophylaxe verabreicht sobald ein Kind Risikofaktoren aufweist (*siehe Kapitel 1.4*). In Österreich muss erst eine Kombination von Risikofaktoren mit angegebenen Punkten erreicht werden um eine Prophylaxe zu erhalten (1)(47). Eventuell sollte man den Risikoscore-Punkteschlüssel heruntersetzen oder den einzelnen Risikofaktoren neue Punktwerte vergeben. Auch eine erneute Reduktion der Anzahl an Risikofaktoren, ähnlich wie bei den Spaniern(*FLIP, Kapitel 1.4.1.3*) (38), die nur 5 Risikofaktoren anführen – daraus 2 positiv = Empfehlung zur Prophylaxe – könnte sich als sinnvoll erweisen.

Zusammenfassend erwies sich der Risiko-Score in dieser kleinen Studienpopulation mit extrem niedriger RSV-Rehospitalisierungsrate nicht unbedingt als hilfreich. Weitere prospektive Untersuchungen mit deutlicher Erhöhung der Patientenzahlen sind notwendig, um eine wirkliche Evaluierung und eventuelle Veränderungen des Risiko-Score's zu ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. Monatsschr Kinderheilkd. 2008 Apr 5;156(4):381–3.
2. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie S. DGPI-Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen 164 Tabellen. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2009.
3. Bei Risikokindern RSVR. AWMF-LL 048-012. [cited 2013 May 30]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-012l\\_S2k\\_Prophylaxe\\_von\\_schweren\\_RSV-Erkrankungen\\_bei\\_Risikokindern\\_07-2012-12-2016.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe_von_schweren_RSV-Erkrankungen_bei_Risikokindern_07-2012-12-2016.pdf)
4. Donalizio M, Rusnati M, Cagno V, Civra A, Bugatti A, Giuliani A, et al. Inhibition of Human Respiratory Syncytial Virus Infectivity by a Dendrimeric Heparan Sulfate-Binding Peptide. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul 30;56(10):5278–88.
5. Smith G, Raghunandan R, Wu Y, Liu Y, Massare M, Nathan M, et al. Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein Expressed in Insect Cells Form Protein Nanoparticles That Induce Protective Immunity in Cotton Rats. Varga SM, editor. Plos One. 2012 Nov 30;7(11):e50852.
6. Resch B. Palivizumab in preventing respiratory syncytial virus-related hospitalization in high-risk infants. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2008 Dec;8(6):529–38.
7. Popow-Kraupp T, Aberle JH. Suppl 2: Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. Open Microbiol J. 2011;5:128.
8. El-Hajje M-J, Moulin F, de Suremain N, Marc E, Cosnes-Lambe C, Pons-Catalano C, et al. [Respiratory syncytial virus in hospitalized children. A 3-year study]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 2008 Jan;37(1 Pt 1):37–43.

9. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Suppl 2: Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Open Microbiol J.* 2011;5:135.
10. Medici MC, Arcangeletti MC, Merolla R, Chezzi C, Osservatorio VRS 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 Bio-Medica Atenei Parm.* 2004 Apr;75(1):26–33.
11. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1980 Jan;141(1):98–102.
12. Sommer C, Resch B, Simões EA. Suppl 2: Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiol J.* 2011;5:144.
13. Eber E. Suppl 2: Treatment of Acute Viral Bronchiolitis. *Open Microbiol J.* 2011;5:159.
14. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1774–93.
15. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WMC, van Woensel JBM. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2007;(1):CD004881.
16. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2079–89.
17. Da Dalt L, Callegaro S, Carraro S, Andreola B, Corradi M, Baraldi E. Nasal lavage leukotrienes in infants with RSV bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Mar;18(2):100–4.
18. Bisgaard H, Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 1;167(3):379–83.

19. Lenney W, Boner AL, Bont L, Bush A, Carlsen K-H, Eber E, et al. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):531–51.
20. 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 Sep 1;102(3):531–7.
21. Resch B. Palivizumab for the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Heal*. 2008 Jun;2(3):265–78.
22. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):91–7.
23. Kneyber MCJ, van Woensel JBM, Uijtendaal E, Uiterwaal CSPM, Kimpen JLL, Dutch Antibiotics in RSV Trial (DART) Research Group. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Feb;43(2):142–9.
24. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jan;45(1):41–7.
25. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jan;45(1):36–40.
26. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2015–20.
27. Bar A, Srugo I, Amirav I, Tzverling C, Naftali G, Kugelman A. Inhaled furosemide in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Mar;43(3):261–7.
28. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1996 Aug;75(2):133–6.
  29. Jat KR, Chawla D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2012;9:CD009194.
  30. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2012;2:CD004873.
  31. Doering G, Grote V, Nicolai T, Liese J. RSV-Bronchiolitis. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2005 Mar;153(3):228–35.
  32. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med.* 1975 Dec 25;293(26):1343–6.
  33. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr.* 2001 Sep;160(9):541–7.
  34. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982 Aug 12;307(7):397–400.
  35. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev.* 2009 Sep;10(3):148–53.
  36. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower tract disease. *J Pediatr* 2003; 143: 118-26.
  37. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections 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 Sep;23(9):806–14.
38. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Sep;27(9):788–93.
  39. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981 May;98(5):708–15.
  40. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, Thomas DSK, Todd JK, Simoes EAF. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):349–56.
  41. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. 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 Sep;23(9):815–20.
  42. AAP: Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection: Indications for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. *Pediatrics*. 1998;102:1211–1216. *Pediatrics* 1998;102:1211–1216.
  43. Committee on Infectious Diseases. Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *PEDIATRICS*. 2009 Sep 7;124(6):1694–701.
  44. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BH, Burdach S, Resch B, Liese JG. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestational age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Dec;25(12):1188–90.
  45. Simoes EA., Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV)

- hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res*. 2008;9(1):78.
46. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD, 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 Feb 21;25(2):120–2.
  47. 2004\_Monatsschrift Kinderheilkunde-RSV-Prophylaxe bei Frühgeborenen mit Palivizumab.pdf.
  48. Zusammenfassung\_der\_Synagis\_Guidelines\_2009.pdf.
  49. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, et al. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Children, Based on Long-term Epidemiologic Data From Austria. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):e1–e8.
  50. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther*. 2008 Apr;30(4):749–60.
  51. The Impact study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. (*Pediatrics* 1998;102: 531-537).
  52. Bartmann P, Sitzmann FC. Pädiatrie: 300 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2012.
  53. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003 Apr;162(4):230–6.
  54. Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 Nov;93(11):1470–3.

55. 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 Jan;90(1):F64–68.

# Anhang1– Fragebogen

Name Mutter:  
Geburtsdatum Mutter:

Pickerl mit Adresse

Telefonnummer der Mutter: .....

Telefonnummer des Vaters: .....

Geschlecht Kind:  
o

Pickerl Kind mit Adresse

m o f

Name Kind:  
.....

Name:

Geburtsdatum Kind:  
.....

SSW:

Studiennummer: .....  
o

Sectio: ja

Einverständniserklärung: ja o nein o  
nein o

## Österreichische Empfehlung SSW 33+0 - 35+6

• <b>Chron. Alter &lt;3 Mo Beginn RSV Saison</b> ab 1.8.	<b>1</b>	<b>o</b>
• <b>Risikoentlassung (vor und während RSV Saison)</b> 1.10.-31.3.	<b>1</b>	<b>o</b>
• <b>Neurologische Erkrankung</b>	<b>1</b>	<b>o</b>
• <b>Gewicht &lt; 10. Perzentile</b> (..... g = .....Perc.)	<b>1</b>	<b>o</b>
• <b>Ältere Geschwister<sup>a</sup></b> (Anzahl....., Geschlecht....., Alter S/K <sup>o</sup> .....)	<b>1</b>	<b>o</b>
• <b>Mehrling</b>	<b>0,5</b>	<b>o</b>
• <b>Kinderkrippe/Krabbelstube</b>	<b>0,5</b>	<b>o</b>
• <b>Tabakrauchbelastung</b>	<b>0,5</b>	<b>o</b>
• <b>Wohnraumverhältnisse<sup>b</sup></b>	<b>0,5</b>	<b>o</b>
<b>Punkte gesamt</b>	<b>_____</b>	

Weitere Risikofaktoren: ja o nein o

Beatmet nach Geburt: ja  nein   
Sauerstoff nach Geburt: ja  nein   
CPAP nach Geburt: ja  nein  .....

Aufnahme auf Neonatologie: ja  nein

Rauchen der KM ja  nein   
während Schwangerschaft: ja  nein

wenn ja: \_\_\_\_\_ Stk.  Zigaretten/Tag  Zigaretten /Woche  Zigaretten /Monat

wenn Raucher im Haushalt, Rauchen in der Wohnung: ja  nein   
Stillen: ja > 2 Mon  ja < 2 Mon  nein

Allergien: ja  nein

wenn ja, welche: .....

Asthma in der Familie: ja  nein

Wheezing in der Familie: ja  nein

Tiere im Haushalt: ja  nein

wenn ja, welche: .....

Sonstige Grunderkrankungen: .....

.....

**INDIKATION zur IMPFUNG** ja  nein

wenn ja, 4 Punkte ja  nein

andere Begründung: .....

SONSTIGES:

Vitium cordis: ja  nein  → INDIKATION zur IMPFUNG

Zwerchfellhernie: ja  nein  → INDIKATION zur IMPFUNG

Ösophagusatresie: ja  nein  → INDIKATION zur IMPFUNG

andere: ..... ja  nein  → INDIKATION zur IMPFUNG

# Anhang2-Follow-up

## FOLLOW-UP

Version 2\_1.10.11

Name, Vorname des Kindes: ..... Studiennummer: .....

Telefonnummer: ..... e-mail: .....

E-Mail am (Datum): ..... Geb.Datum/Alter des Kindes: .....

Wie geht es Ihnen/ihrem Kind? .....

Gab es:

**a) Zwischenzeitliche Erkrankungen:** ja  nein

Respiratorische Symptome: ja  nein

Husten  Schnupfen  Fieber

Andere Symptome:.....

**b) Arztbesuch (krankheitsbedingt):** ja  nein

wenn ja,

Datum .....

Grund .....

Diagnose: .....

Medikamente: ja  nein

wenn ja, welche: .....

**c) Ambulanzbesuch:** ja  nein

wenn ja,

Datum: .....

KH: .....

Diagnose: .....

Medikamente: ja  nein

wenn ja, welche: .....

**d) Stationärer Aufenthalt:** ja  nein

wenn ja,

Datum: .....

KH: .....

Diagnose: .....

Medikamente:

wenn ja, welche: .....

wenn **a, b, c oder d** zutrifft: gibt es einen

**RSV Nachweis:** ja  nein

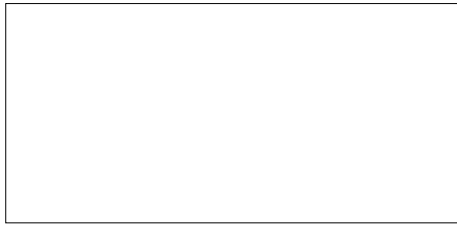
**Stillen** Sie nach wie vor? ja  nein

wenn nein, warum nicht:.....

Bei immunisierten Kindern **letzte Prophylaxe** (Datum): .....

**nächster Impftermin:** .....

Sonstiges: .....



**Evaluation des österreichischen Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)  
Risikoscores zur Palivizumabprophylaxe gegen schwere RSV-Infektionen  
bei Frühgeborenen 33 - 35 Schwangerschaftswochen**

Liebe Eltern!

Respiratory Syncytial Viren (RSV) sind saisonal vorkommende Viren, die bei Säuglingen und Kindern, aber auch bei Erwachsenen Symptome einer oberen Atemwegserkrankung (Husten, Schnupfen, Bronchitis) verursachen können. Wir wissen, dass Frühgeburtlichkeit ein bekannter Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer solchen RSV Infektion ist.

Geringfügig frühgeborene Kinder, welche – wie Ihr Kind - zwischen der Schwangerschaftswoche 33 und 35 geboren werden, stellen auch eine Risikogruppe für solche Infektionen dar. Wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen, wird seit 2009 die Empfehlung für eine Immunisierung dieser Kinder mit Palivizumab, einem gegen RSV gerichteten Antikörperpräparat, empfohlen. Es wurde ein Österreichischer RSV Risikoscore erstellt, der Kinder mit hohem Risiko für RSV Infektion identifizieren soll, sodass die Immunisierung mit Palivizumab gezielt eingesetzt wird.

Ziel dieser Studie ist es, erste Daten zur Verwendung dieses Risikoscores zu erheben.

Wir möchten Sie gerne nach der Entlassung Ihres Kindes 2x monatlich in Form von Telefoninterviews zum Gesundheitszustand Ihres Kindes sowie möglicherweise vorliegenden Symptomen einer Atemwegserkrankung befragen. Im Falle einer schweren Infektion, die die Wiederaufnahme in ein Krankenhaus benötigt, würden wir gerne Daten zum Krankenhausaufenthalt (Anzahl der Spitalaufenthaltsstage, Aufnahmegrund und medizinische Maßnahmen, Keimnachweis falls verfügbar) erfragen.

Durch Zustimmung zu dieser Studie ermächtigen Sie uns, diese Telefoninterviews mit Ihnen durchzuführen und Daten Ihres Kindes zu analysieren. Die erhobenen Daten werden unter voller Wahrung der Anonymität veröffentlicht werden. Vertreter der Gesundheitsbehörden sind im Rahmen von Kontrollen zur Einsichtnahme in Originalunterlagen ermächtigt.

Falls Sie weitere Fragen haben, steht Ihnen als Prüfarzt Hr. Prof. Dr. Bernhard Resch, Tel.: 0316 385 81134 und die Studentin Katrin Schinnerl, 0650/5757037 zur

Verfügung. Zu dieser Studie sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich/Wir haben die Patienteninformation gelesen und verstanden und bestätigen mit meiner/unsere(n) Unterschrift (en) meine/unsere Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme (unseres Kindes) an dieser wissenschaftlichen Untersuchung unter der Voraussetzung, diese jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir/uns und meinem/unsere(m) Kind daraus Nachteile erwachsen, zurückziehen zu können.

Datum:

-----  
Unterschrift des informierenden Arztes

-----  
Unterschrift des/der  
Erziehungsberechtigten

**Prüfarzt:**

**Prof. Dr. Bernhard Resch, erreichbar über Tel.: 0316 385 81134**