

Diplomarbeit

**Effizienz der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei  
Frühgeborenen mit 29 (+0) bis 32 (+6)**

**Schwangerschaftswochen**

**Eine retrospektive Kohortenstudie an der Kinderklinik**

**Graz**

eingereicht von

**Victoria Sophie Bramreiter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz /**

**Klinische Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, am 10.02.2016

## *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 10.02.2016*

*Victoria Sophie Bramreiter eh.*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während und beim Verfassen meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Einen besonderen Dank möchte ich an Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch aussprechen. Vielen Dank für die Betreuung und Unterstützung beim Schreiben der Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums. Sowie für das Korrekturlesen der Arbeit als Germanisten.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freunden für die mentale Unterstützung und Motivationsarbeit bedanken.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

RSV ist einer der häufigsten Auslöser eines Atemwegsinfektes in den ersten Lebensjahren. Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko an einem Infekt zu erkranken und schwerere Krankheitsverläufe zu durchleiden. Aus diesem Grund wird Frühgeborenen, die ein gewisses Risikoprofil mitbringen, eine Prophylaxe mit Palivizumab verabreicht. Diese Studie untersucht retrospektiv die Effizienz der Palivizumabprophylaxe bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29 (+0) bis 32 (+6) Wochen.

## Methoden

Die retrospektive Datenanalyse umfasst jene Kinder, die zwischen 2004 und 2012, mit 29 (+0) bis 32 (+6) Schwangerschaftswochen, am LKH Graz geboren wurden. Sämtliche Daten, die zur Analyse herangezogen wurden, wurden aus dem elektronischen Verwaltungsprogramm MEDOCS entnommen.

## Ergebnisse

816 Kinder wurden innerhalb der Studienperiode geboren. Nachdem jene Kinder ausgeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden 789 Kinder endgültig in die Studie aufgenommen. 262 Kinder erhielten eine Prophylaxe mit Palivizumab. 527 Kinder bildeten die Kontrollgruppe. Die Rehospitalisierungsrate sank durch die Gabe von Palivizumab von 4,93% in der Studienpopulation, auf 2,67% in der Kontrollgruppe ( $p = 0,093$ ). Bei Buben ( $p = 0,037$ ), Mehrlingen ( $p = 0,026$ ) und Kindern, die in der RSV-Saison entlassen wurden ( $p = 0,044$ ), war die Reduktion der RSV-Hospitalisierungen signifikant. Lag eine Kombination mehrerer Risikofaktoren vor, stieg bei Kindern ohne RSV-Prophylaxe die Hospitalisierungsrate kontinuierlich an (1 Risikofaktor = 1,43%, 2 Risikofaktoren = 2,55%, 3 Risikofaktoren = 8,99%, 4 Risikofaktoren = 8,70%). Die Gabe von Palivizumab hatte in dieser Studie eine geringe, statistisch nicht

signifikante Auswirkung auf Aufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf, Bedarf an Atemunterstützung, Intensivpflichtigkeit und Schweregrad des Infektes.

### **Schlussfolgerung**

In dieser Studie konnte keine statistisch signifikante, jedoch tendenziell relevante, Reduktion der RSV-Rate durch Palivizumab in der 1. RSV-Saison gezeigt werden. Im Vergleich zu anderen Studien schnitt die Prophylaxe mit Palivizumab schlechter ab. Entgegen der Erwartungen führte die Prophylaxe nicht zu einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder einem milderem Verlauf der Erkrankung.

# **Abstract**

## **Background**

The respiratory syncytial virus is a leading cause of acute infection of the respiratory tract in infants and young children worldwide. Premature infants are at an increased risk to suffer from a RSV related infection, due to their morbidity and underlying diseases. To prevent premature infants of an infection they receive a Palivizumab prophylaxis (=Synagis), if they fulfil a certain risk scale. The aim of this study was to evaluate the efficacy of the prophylaxis with Palivizumab in infants of 29 (+0) – 32 (+6) gestational age.

## **Methods**

This retrospective analysis was conducted in children born at the clinical centre of Graz between 2004 and 2012. The infants were of a gestational age between 29 (+0) and 32 (+6) weeks. All data was collected from their electronic medical files.

## **Results**

816 Children were born between 2004 and 2012 and 789 of those infants participated in this study. 262 children received prophylaxes and 527 did not. The RSV hospitalisation rate in the palivizumab-prophylaxed cohort was 2,67%, and it was 4,93% in nonprophylaxed infants ( $p = 0,093$ ). Subanalysis showed a more significant reduction of infection in boys ( $p = 0,037$ ), multiples ( $p = 0,026$ ) and children discharged during RSV-season ( $p = 0,044$ ). On the other hand there was a low impact on reinfection of children with neurological impairment ( $p = 0,510$ ). The risk of an infection increased with the number of risk factors (1 risk factor = 1,43%, 2 risk factor = 2,55%, 3 risk factor = 8,99%, 4 risk factor = 8,70%). If there was a re-hospitalisation there was no significant difference in length of stay, demand of oxygen, need of mechanical ventilation, transmission to an ICU, severity of infection or age at onset of infection.

## **Discussion**

The hospitalisation rate was reduced in children who received prophylaxes, but the difference was not significant. Anyway statistical tests showed that the result had a statistical tendency to be relevant. Palivizumab seems to be less efficient compared to other studies. It makes sense, that children get immunoprophylaxis if they fulfil a risk score. Prophylaxis did not lead to a shorter length of stay or a milder case of illness.

<b>Danksagungen</b>	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>Glossar</b>	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>11</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>12</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1 <i>Das RSV-Virus</i>	13
1.2 <i>Epidemiologie</i>	13
1.3 <i>Pathogenese</i>	14
1.4 <i>RSV und Asthma</i>	16
1.5 <i>Morbidität</i>	17
1.6 <i>Therapie eines RSV-Infektes</i>	28
1.7 <i>Guidelines zum Einsatz von Palivizumab</i>	30
<b>2 Methoden</b>	<b>33</b>
2.1 <i>Studiendesign</i>	33
2.2 <i>Studienpopulation</i>	33
2.3 <i>Datenerfassung</i>	33
2.4 <i>Datenauswertung</i>	35
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1 <i>Rehospitalisierungen</i>	36
3.2 <i>RSV-Fälle</i>	37
3.3 <i>RSV-Saisonen</i>	39
3.4 <i>Risikofaktoren</i>	41
3.5 <i>Kombination von Risikofaktoren</i>	55
3.6 <i>Auswertung Rehospitalisierungen</i>	57
<b>4 Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1 <i>RSV Hospitalisierungsrate</i>	61

4.2	<i>Risikofaktoren</i>	62
4.3	<i>Rehospitalisierungen</i>	65
4.4	<i>Saisonale Verteilung</i>	66
4.5	<i>RSV-Erkrankung trotz Palivizumab</i>	66
4.6	<i>Kosteneffizienz</i>	67
4.7	<i>Limitationen der Studie</i>	67
4.8	<i>Conclusio</i>	68
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

## Glossar

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CHD	Angeborener Herzfehler (congenital heart disease)
CF	Zystische Fibrose (cystic fibrosis)
ICU	Intensivstation (intensive care unit)
IVH	Intraventrikuläre Blutung (Intraventricular hemorrhage)
LRTI	Lower Respiratory Tract Infection
NICU	Neonatologische Intensivstation (neonatal intensive care unit)
PICU	Pädiatrische Intensivstation (pediatric intensive care unit)
PVH	Periventrikuläre Blutung (Periventricular hemorrhage)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie (Periventricular leukomalacia)
QALY/LYG	Quality Adjusted Life Years/Life Years Gained
RF	Risikofaktor
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
SSW	Schwangerschaftswoche

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1 EMPFEHLUNGEN ZUR RSV-PROPHYLAXE DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE <sup>33</sup> FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT. ....	32
ABBILDUNG 3.1 ÜBERSICHT ÜBER STUDIENPOPULATION.....	36
ABBILDUNG 3.2 REHOSPITALISIERUNGEN DER ZWEI STUDIENGRUPPEN IM VERGLEICH .....	37
ABBILDUNG 3.3 RSV-FÄLLE DER ZWEI STUDIENGRUPPEN IM VERGLEICH .....	39
ABBILDUNG 3.4 MONATSVERTEILUNG RSV POSITIVER FÄLLE .....	40
ABBILDUNG 3.5 REHOSPITALISIERUNGEN NACH RSV-SAISONEN .....	40
ABBILDUNG 3.6 DIAGRAMM RISIKOFAKTOREN/RSV-INZIDENZ .....	57

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 3.1 RSV-RATE NACH RISIKOFAKTOREN.....	54
TABELLE 3.2 MITTELWERTE REHOSPITALISIERUNGEN .....	59
TABELLE 3.3 MEDIANE REHOSPITALISIERUNGEN .....	60

# 1 Einleitung

## 1.1 *Das RSV-Virus*

Das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) gehört der Familie der Paramyxoviridae und der Subfamilie der Pneumovirinae an. RSV ist ein lipidumhülltes, unsegmentiertes, negatives und einzelsträngiges RNA-Virus. Das gesamte Genom des Virus wurde bereits sequenziert. Die virale RNA besteht aus 15222 Nukleotiden, die 10 Gene aufbauen. Diese Gene kodieren für die Proteine, die das Virus aufbauen. An der Oberfläche sind die Proteine F (fusion), G (attachement) und SH (proposed viroporin protein) ausgebildet. Das G-Protein ist wichtig für die Anhaftung an der Wirtszelle. Das F-Protein fusioniert mit der Zellmembran der Wirtszelle und ermöglicht so die virale Penetration.<sup>1</sup> Das Respiratory-Syncytial-Virus kann anhand von Antigenunterschieden, die hauptsächlich im Bereich des G-Proteins liegen, in den Subtyp A und B unterteilt werden, diese wiederum in weitere Subgruppen.<sup>1,2</sup>

## 1.2 *Epidemiologie*

Das Respiratory-Syncytial-Virus befällt Kinder wie Erwachsene und löst Infekte der Atemwege aus. Man geht davon aus, dass unter Kindern RSV für 50-90% der Hospitalisationen aufgrund einer Bronchiolitis verantwortlich ist. Weiters soll das Virus für 5 – 40% der Pneumonien, für 10 – 30% der Tracheobronchitiden und für 2-10% der Fälle von Pseudokrapp verantwortlich sein.<sup>3</sup>

RSV ist ein Virus, das saisonal auftritt. In der gemäßigten Klimazone tritt es vor allem in der Kältezeit auf. Die Saison beginnt meist im späten Herbst und endet im Frühling. In den tropischen Regionen tritt es überwiegend während der Regenzeit auf.<sup>4</sup> Der genaue Zeitpunkt des Saisonbeginns variiert jedes Jahr und ist je nach Region verschieden. Daten aus Deutschland zeigten den Beginn der RSV-Saisonen von 1994 bis 1997 im Dezember und Jänner und das Ende zwischen März und Mai. 1997 bis 2001 begann die RSV-Saison deutlich früher, nämlich im September bis Oktober.<sup>5</sup> Daten aus Österreich aus den Jahren 1993-2009 zeigten, dass der mediane Beginn der RSV-Saison Mitte Oktober und das mediane Ende der RSV-Saison im Mai liegt. 23% der RSV-Fälle traten jedoch außerhalb der RSV-Saison auf.<sup>6</sup>

Eine weltweite Meta-Analyse aus dem Jahr 2005 schätzte, dass 2005 33,8 Millionen RSV assoziierte akute Infekte der unteren Atemwege bei Kindern unter 5 Jahren auftraten. Die Inzidenz der Infekte in den Entwicklungsländern lag dabei doppelt so hoch wie jene in den Industrieländern. Man schätzt den Anteil an RSV bedingten Infekten auf weltweit 22%. Die RSV assoziierte Morbidität ist in der Gruppe der Kinder im ersten Lebensjahr doppelt bis dreifach so hoch im Vergleich zu jener unter 5 Jahren. Ebenso schätzt man, dass 3,4 Millionen Kleinkinder aufgrund der Schwere des RSV-Infektes rehospitalisiert werden mussten. 66.000-199.000 Kinder unter 5 Jahren starben vermutlich an einem RSV assoziierten Atemwegsinfekt, 99% davon in Entwicklungsländern.<sup>7</sup>

### **1.3 Pathogenese**

Das Virus wird bei engem körperlichen Kontakt über Inhalation, Tröpfchen oder durch direkten Schleimhautkontakt übertragen. Eintrittspforten für das Respiratory-Syncytial-Virus sind die Konjunktiven oder die Nase, selten aber auch der Mund. Große Partikel, die beim Husten oder Niesen frei werden, können Personen im Umkreis von 3 Meter infizieren. Das Virus kann auch indirekt über kontaminierte Gegenstände übertragen werden.<sup>8</sup>

Das Virus befällt in weiterer Folge das Bronchialepithel. Vor allem das respiratorische Epithel, aber auch die Pneumozyten I und II werden befallen. Pathohistologisch zeigen sich bei einem Infekt ein lymphozytäres peribronchiales Infiltrat, Monozyten und ein Ödem der Bronchialwände und des umliegenden Gewebes. Es kommt zu einer Zellvermehrung und Nekrose des Gewebes. Das Lumen der kleinen Atemwege wird durch Zelldetritus und die vermehrte Schleimproduktion verlegt. Es kommt zu einer Obstruktion und Hyperinflation der Atemwege mit einem verminderten Atemwegsdurchmesser und einem erhöhten Atemwegswiderstand.<sup>9</sup>

Das Respiratory-Syncytial-Virus hat eine Inkubationszeit von 2-8 Tagen.<sup>10</sup> Wie bei anderen respiratorischen Viren kommt es nach einem Infekt zu keiner dauerhaften Immunität.<sup>11</sup> Nach einem primären Infekt kann es auch danach noch zu weiteren Infekten mit RSV kommen, die in der Regel jedoch milder verlaufen.<sup>12</sup> Bei einer Erstinfektion mit dem Virus kommt es zu einer deutlichen klinischen Symptomatik und es sind meist die unteren Atemwege befallen.<sup>10</sup>

Eine RSV-Infektion beginnt für gewöhnlich mit einem Infekt der oberen Atemwege, der sich mit Husten (98%), Rhinitis (75%) und leichtem Fieber äußert. Diese Symptome bestehen für 2-4 Tage. Höhe und Dauer des Fiebers hängen nicht mit dem Krankheitsverlauf zusammen und das Fieber ist bei Eintreten des Infektes der unteren Atemwege meist verschwunden. Der Husten wird mit Fortschreiten des Infektes häufig schlimmer und produktiv. Im Bereich der unteren Atemwege führt ein Infekt nach wenigen Tagen meist zu einer Bronchiolitis, Pneumonie oder Tracheobronchitis. Auch Fälle von Pseudokrupp sind möglich.<sup>4,13</sup> Sind die unteren Atemwege befallen, kommt es häufig zu Dyspnoe mit einem giemenden Atemgeräusch, sub- und interkostalen Einziehungen, einer Erhöhung der Atemfrequenz, Nasenflügeln, Zyanose und Schwierigkeiten beim Füttern. Bei einer Bronchiolitis können giemende Atemgeräusche, ein verlängertes Expirium und Knistern auskultiert werden. Eine schwere Bronchiolitis kann zu einem Atemwegsversagen mit kritischen Broncheospasmen, Hypoxie und CO<sub>2</sub>-Retention führen. Bei Kindern, die eine Pneumonie entwickeln, sind feinblasige Rasselgeräusche auskultierbar.<sup>4</sup>

Eine akute Otitis media ist eine häufige Komplikation im Rahmen eines RSV-Infektes. Bei Kindern in den ersten drei Lebensjahren mit einer akuten Otitis media konnte in 74% der Fälle ein RSV-Virus in der Flüssigkeit aus dem Mittelohr festgestellt werden. Eine akute Otitis media beginnt meist 5 Tagen nach Beginn des respiratorischen Infektes.<sup>10</sup>

Kleinkinder, die an einem RSV bedingten Infekt erkranken, können eine Apnoe entwickeln. Diese stellt eine gefürchtete akute Komplikation dar. Die Apnoeraten bei einem RSV bedingten Infekt liegen dabei zwischen 1,2% und 23,8%. Die Rate an Apnoen ist bei Frühgeborenen und bei PatientInnen mit einem chronologischen Alter von unter drei Monaten bei Auftreten eines RSV-Infektes erhöht.<sup>14</sup> Charakteristischerweise tritt eine Apnoe zu Beginn eines Infektes auf, wenn andere respiratorische Symptome noch fehlen. Die Pathophysiologie hinter dem Mechanismus ist noch ungeklärt. Die Prognose nach einer Apnoe ist generell gut.<sup>10</sup>

Schwere Verläufe von RSV bedingten Infektionen können bei bestehenden Vorerkrankungen des Kindes auftreten oder bei einer Koinfektion mit einem Bakterium. Eine Studie von Thurburn et al.<sup>15</sup> zeigte, dass bei Kindern mit einem

RSV positiven Atemwegsinfekt, die auf eine Intensivstation transferiert wurden, häufig eine bakterielle Koinfektion bestand. Bei 42,4% der Kinder auf der ICU erfolgte ein positiver Bakteriennachweis aus dem Sekret der unteren Atemwege. Bei 21,8% war die Koinfektion eindeutig und bei 20,6% wies ein geringes bakterielles Wachstum auf eine mögliche Koinfektion hin. Am häufigsten waren eine Koinfektion mit *h. influenzae*, *s. aureus* und *m. catarrhalis*. Jene, die bakteriell koinfiziert waren, benötigten signifikant länger Atemunterstützung.

#### **1.4 RSV und Asthma**

Man geht davon aus, dass Kinder, die einen RSV bedingten Atemwegsinfekt durchgemacht haben, ein erhöhtes Risiko haben, in ihrem späteren Leben an Asthma zu erkranken. In der CASTOR-follow-up-Studie<sup>16</sup> zeigte sich, dass Kinder nach einer Bronchiolitis in ihrer ersten RSV-Saison (RSV und andere Typen) häufiger mindestens eine weitere Episode mit giemenden Atemgeräuschen als Zeichen einer obstruktiven Episode („recurrent wheezig“) durchmachten. Eine RSV positive Bronchiolitis in der ersten Saison, ein Geburtsgewicht < 3300 g und ein männliches Geschlecht zeigten sich als zusätzliche unabhängige Risikofaktoren für weitere giemende Episoden innerhalb der nächsten 12 Lebensmonate.

Sigurs et al.<sup>17</sup> publizierten 2010 eine Studie, in der sie Kinder, die eine RSV-Bronchiolitis im ersten Lebensjahr durchgemacht hatten, mit einer Kontrollgruppe bezüglich des Auftretens von Asthma und Allergien verglichen. Es zeigte sich eine erhöhte Prävalenz an Asthma und wiederkehrenden giemenden Episoden (39% vs. 9%) und Allergien (43% vs. 17%) im Alter von 18 Jahren in der RSV-Kohorte verglichen mit der Kontrollgruppe. RSV scheint somit ein Risikofaktor für Asthma mit wiederkehrenden giemenden Episoden, für Asthma alleine und für Allergien zu sein. Auch zeigte sich eine reduzierte spirometrische Funktion der RSV-Kohorte. Die Einsekundenkapazität, Ratio Einsekundenwert/forcierte Vitalkapazität und forcierte Ausstromstärke 25 – 75% MEF waren signifikant erniedrigt.

## **1.5 Morbidität**

Es gibt nach derzeitigem Wissensstand einige Risikofaktoren und Vorerkrankungen, die mit der Inzidenz und dem Schweregrad eines RSV bedingten Atemwegsinfektes korrelieren. Wichtige Risikofaktoren und Vorerkrankungen sind eine Frühgeburtlichkeit, eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD), ein angeborener Herzfehler (CHD), eine zystische Fibrose (CF), eine Immundefizienz, eine neurologische Einschränkung, ein geringes Alter in der RSV-Saison, ein niedriges Geburtsgewicht, ein männliches Geschlecht, die Geburt innerhalb der RSV-Saison, Rauchen in der Schwangerschaft, ältere Geschwister, Kindertagesstättenbesuch, und enge Wohnverhältnisse.

Es zeigte sich auch, dass eine Kombination mehrerer Risikofaktoren, das Risiko für einen RSV-Infekt erhöht. Purcell et al.<sup>18</sup> analysierten die Daten von 3308 RSV positiven Fällen. Die festgestellten Risikofaktoren waren: Kinder mit einem Alter < 6 Wochen, Frühgeburtlichkeit, CHD und neurologischen Defiziten. Die Länge des Spitalsaufenthaltes und die Inzidenz an mechanischer Atemunterstützung nahm zu, wenn die Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren stieg ( $p < 0,001$ ). Die Inzidenz bei Kindern, die eine mechanische Atemunterstützung benötigten, stieg von 1,5% bei keinem Risikofaktor auf 47% bei Vorliegen von  $\geq 3$  Risikofaktoren. Der Anteil an Kindern, die auf eine Intensivstation zugewiesen wurden, stieg von 3,2% bei keinem Risikofaktor auf 67% bei  $\geq 3$  Risikofaktoren.

Doering et al.<sup>19</sup> stellten bei 1236 Frühgeborenen zwischen 29 und 35 SSW ein erhöhtes Risiko für einen RSV-Infekt bei Vorliegen neurologischer Probleme, männlichem Geschlecht, älteren Geschwistern und einer Entlassung zwischen Oktober und Dezember fest. Auch hier stieg bei Zunahme der Risikofaktoren das Risiko, aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert zu werden, von 1% bei keinem Risikofaktor auf 30% bei 4 Risikofaktoren.

### **1.5.1 Frühgeburtlichkeit**

Frühgeborene haben im Vergleich zu am Termin geborenen Kindern ein erhöhtes Risiko, an RSV bedingten Infekten zu erkranken. Die Gründe dafür liegen im kleineren Lungenvolumen, einer kleineren Gasaustauschfläche, kleineren Atemwegen und dem Vorhandensein dickerer Wände des Luftraums. Weitere Ursachen sind niedrige Antikörpertiter im Blut und die noch geringe zelluläre

Immunität. Diese beiden Faktoren zusammen führen zu einer im Vergleich noch reduzierteren viralen Immunabwehr.<sup>20</sup>

Haerskjold et al.<sup>21</sup> untersuchten in Dänemark eine Kohorte von 421.942 Kindern unterschiedlichen Gestationsalters auf Risikofaktoren für einen RSV-Infekt. In der Studie zeigte sich unter anderem auch, dass die Inzidenz eines RSV positiven Infektes bei Kindern mit einem niedrigen Gestationsalter erhöht war. Die Inzidenz eines RSV bedingten Infektes lag pro 1.000 Jahren Risiko für Kinder zwischen 23 und 32 SSW bei 50,8 ; bei Kindern zwischen 33 und 35 SSW bei 28,0 ; bei Kindern der 36. SSW bei 22,6; bei Kindern zwischen 37 und 41 SSW bei 14,1 und bei Kindern zwischen 42 und 45 SSW bei 11,5.

Weigl et al.<sup>22</sup> untersuchten die Nasenabstriche von Kindern unter zwei Jahren mit einem diagnostizierten akuten Atemwegsinfekt. Es zeigte sich, dass sich das relative Risiko von Frühgeborenen kleiner der 32. SSW im Vergleich zu den am Termin Geborenen auf 3,2 belief. Bei Kindern zwischen 32 und 36 SSW war das relative Risiko noch immer bei 1,9. Die Inzidenz eines RSV-Infektes bei Frühgeborenen kleiner der 32. SSW zeigte sich bei 2.025 pro  $10^5$ . Bei Kindern zwischen 32 und 36 SSW lag die Inzidenz bei 1.202 pro  $10^5$ . Die Inzidenz bei Kindern, die am Termin geboren wurden, lag bei 631 pro  $10^5$ .

In der CASTOR-Studie<sup>23</sup> wurden in den RSV-Saisonen von 2008 bis 2009 Hospitalisierungsraten von Frühgeborenen ohne bronchopulmonale Dysplasie (< 33. Schwangerschaftswoche) mit Kindern am Termin (zwischen 39 und 41 SSW) verglichen. Es nahmen 498 Kinder teil und alle waren zu Beginn der RSV-Saison < 6 Monate. Es zeigte sich, dass die Hospitalisierungsrate aufgrund einer RSV-Bronchiolitis von Frühgeborenen im Vergleich zu Kindern am Termin signifikant höher war (5,7% vs. 1,6%,  $p = 0,012$ ).

### 1.5.2 Angeborene Herzfehler

Kinder mit einem angeborenen Herzfehler haben ein erhöhtes Risiko an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt zu erkranken und weisen langwierigere und schwerere Verläufe auf.

In einer Studie in Bern wurden die RSV-Hospitalisierungsdaten von Kindern mit hämodynamisch signifikantem CHD mit jenen von Kindern ohne CHD verglichen.

Es zeigte sich eine Rehospitalisierungsrate pro 100 Kinderjahren von 2,5 bei 6-monatigen (CI: 0,8 bis 5,6), 2,0 bei 12-monatigen (CI: 0,8 – 3,8) und 0,5 bei 12-bis 24-monatigen (CI: 0,1-1,8) Kindern. Das relative Risiko von CHD PatientInnen im Vergleich zu non-CHD PatientInnen lag bei 1,4 bei 6-monatigen, 1,6 bei 12 monatigen und 2,7 bei 12 - 24 monatigen Kindern.<sup>24</sup>

In einer prospektiven Studie wurden 699 Kinder zwischen 1976 und 1980 untersucht. 229 Kinder erkrankten an einem RSV-Infekt. 27 Kinder mit CHD hatten einen RSV-Infekt. Bei den mit RSV infizierten Kindern mit CHD kam es zu einer signifikant höheren Anzahl an schweren Krankheitsverläufen. Dies wurde gemessen anhand der Notwendigkeit einer Aufnahme an der Intensivstation, einer mechanischer Atemunterstützung und der Mortalitätsrate (37% vs. 1,5 %,  $p < 0,01$ ). Man verglich die Kinder mit CHD, die einen RSV bedingten Infekt hatten, mit Kindern mit CHD mit RSV negativem Atemwegsinfekt. Alter, kardiale Grunderkrankung und die Inzidenz von pulmonaler Hypertension waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Mortalität der Kinder mit CHD und RSV positivem Infekt war signifikant erhöht im Vergleich zu jenen mit RSV negativem Infekt. (37 % vs. 6.5 % , $P < 0.1$ ).<sup>25</sup>

Altman et al.<sup>26</sup> beschrieben die Fälle von 63 Kindern mit angeborenem Herzfehler, die aufgrund eines RSV-Infektes im Texas Children Hospital hospitalisiert wurden. Alle hatten einen schweren Infekt der Atemwege. In 25 % der Fälle kam es zu einer Aufnahme auf eine Intensivstation und in 11 % der Fälle war eine Atemunterstützung notwendig.

### 1.5.3 Bronchopulmonale Dysplasie

Die bronchopulmonale Dysplasie ist eine Erkrankung, die vor allem Frühgeborene mit einem sehr niedrigen Gestationsalter betrifft. Eine BPD wird diagnostiziert, wenn Frühgeborene über 28 Tage Sauerstoff benötigen und ein Sauerstoffbedarf über die 36. SSW hinaus besteht.<sup>27</sup> Bei Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter haben die Lungen noch nicht die strukturelle Komplexität erreicht und die Fläche für den Gasaustausch ist vermindert, da die distalen Alveolen und Gefäße noch nicht ausgebildet sind. Bei der bronchopulmonalen Dysplasie bleibt wahrscheinlich die weitere Entwicklung der Lunge aus.<sup>28</sup> Zusätzlich scheint es einen abnormen Surfactant Metabolismus zu geben, als Reaktion auf ein Oxidant oder eine andere Schädigung der Typ 2 Pneumozyten der Lunge.<sup>29</sup> Die Rate an

RSV-Infekten bei Frühgeborenen, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie leiden, liegt zwischen 12,3 % und 24,4%.<sup>30</sup>

Greenough et al.<sup>31</sup> erforschten das Outcome von Kindern < der 32. SSW mit BPD, die einen RSV bedingten Atemwegsinfekt durchgemacht haben. Es zeigte sich, dass jene Kinder, die einen RSV-Infekt in ihren ersten zwei Lebensjahren durchmachten, eine signifikant schlechtere Lungenfunktion mit 8 - 10 Jahren hatten. Sie zeigten eine verminderte Einsekundenkapazität (FEV<sub>0.75</sub>) (p=0.015), eine reduzierte forcierte Einsekundenkapazität (p=0.027) und reduzierte Atemflüsse bei 50% (p=0.034) und 75% (p=0.006) der Vitalkapazität.

#### 1.5.4 Zystische Fibrose

Bei der zystischen Fibrose kommt es im Bereich der Atemwege immer wieder zu Phasen der Obstruktion, Infektion und Inflammation. Durch diese Prozesse kommt es wiederholt zu akuten pulmonalen Exazerbationen und einer Abnahme der Lungenfunktion.<sup>32</sup> RSV kann wie andere Erreger zu einer Verschlechterung des klinischen Befundes und Lungenfunktion beitragen.<sup>33</sup> Man nimmt zusätzlich an, dass ein RSV-Infekt im Zusammenhang mit der Erstinfektion mit *p.aeruginosa* steht.<sup>32</sup>

In einer Studie von Wang et al.<sup>34</sup> wurden 49 Kinder mit CF und 19 gesunde Geschwister über 2 Jahre prospektiv verfolgt. Die Anzahl an respiratorischen Erkrankungen lag bei den PatientInnen mit einer zystischen Fibrose signifikant höher (3,7 pro Jahr, p < 0,001) als im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,7 pro Jahr). RSV war für circa 18% der Infekte in der Gruppe der CF-PatientInnen verantwortlich. Es zeigte sich auch, dass die Frequenz von viralen Infekten (RSV, Parainfluenza, Influenza, Adenovirus) mit der Progression der Krankheit, des klinischen Befundes und der Lungenfunktion einhergeht.

In einer Studie aus Dänemark wurden unter 391.983 StudienteilnehmerInnen 72 Kinder mit zystischer Fibrose identifiziert. Unter den Kindern mit zystischer Fibrose bestand eine erhöhte Inzidenzrate an RSV positiven Atemwegsinfekten mit einem Risiko von 4,32 (95% CI, 2,42–7,71) im Vergleich zu Kindern, die dieses Merkmal nicht aufwiesen. Die Aufenthaltsdauer der Kinder mit zystischer Fibrose war nicht signifikant erhöht.<sup>35</sup>

### 1.5.5 Neurologische Erkrankung

Kinder mit einer neurologischen Erkrankung können Schwierigkeiten haben, Sekrete aus den oberen Atemwegen zu entfernen, da häufig ein ineffektiver Hustenprozess besteht. Bei den Betroffenen treten auch gehäuft gastroösophageale Refluxe, pulmonale Fehlbildungen, tracheoösophageale Fisteln oder Fehlbildungen der oberen Atemwege, deren Vorliegen einen Atemwegsinfekt begünstigen, auf.<sup>36</sup>

Wilkesmann et al.<sup>37</sup> untersuchten den Verlauf und die Häufigkeit von RSV-Infekten unter Kindern mit neuromuskulären Defiziten. Unter 1.568 Aufnahmen waren 73 (4,7%) Kinder mit klinisch relevanten Defiziten. Dazu zählten ein Hydrozephalus, eine Cerebralparese und ein zentrales Hypoventilationssyndrom, genetische Defekte, ZNS Tumore und Epilepsie, neuromuskuläre Erkrankungen im engeren Sinn und schwere Entwicklungsrückstände. Das mediane Alter zur Diagnose war bei Kindern mit neuromuskulären Defiziten höher als in der Kontrollgruppe (14 vs. 5 Monate). Die Regressionsanalyse bestätigte, dass das Vorliegen eines neuromuskulären Defizites einen unabhängigen Risikofaktor für die Aufnahme an einer Intensivstation darstellte (45% vs. 10%; relatives Risiko 4,94;  $p < 0.001$ ). Auch war eine vorliegende neurologische Erkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit einer mechanischen Atemunterstützung (66% versus 13% relatives Risiko: 3,85;  $p = 0.017$ ).

Doering et al.<sup>19</sup> zufolge beläuft sich das relative Risiko bei vorliegenden neurologischen Problemen (intrakranielle Blutung Grad 3/4, periventrikuläre Blutung, zystische periventrikuläre Leukomalazie, cerebral hämorrhagisches Geschehen, Hydrozephalus oder andere symptomatisch neurologische Erkrankungen) auf 3.6 (95% CI: 1,3 – 9,9;  $p = 0.01$ ).

Kristensen et al.<sup>35</sup> untersuchten ebenso die Inzidenzraten und die Länge der Krankenhausaufenthalte der Kinder mit neuromuskulären Defiziten. Kinder mit einer cerebralen Spastik, Enzephalopathie, spina bifida oder muskulärer Dystrophie zeigten eine signifikant erhöhte Inzidenzrate. Kinder mit cerebraler Spastik und spina bifida wiesen auch eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auf.

### 1.5.6 Immundefizienz

Infektionen sind der wesentliche Grund für die Morbidität und Mortalität bei immundefizienten Personen. Kinder mit Krebs, Transplantationen oder mit HIV zeigen eine höhere Inzidenz von RSV positiven Atemwegsinfekten. Es kommt zu schwereren Verläufen, höheren Zuweisungsraten an eine Intensivstation, höheren Raten an notwendiger Atemunterstützung und zu einer höheren Mortalitätsrate.

Harrington et al.<sup>38</sup> beschrieben einen Ausbruch in einem Stammzelltransplantationszentrum aus dem Jahr 1990. 31 von 199 TransplantationspatientInnen (16%) erkrankten an einem RSV-Infekt. 11 von 14 (79%) PatientInnen erkrankten vor der Transplantation und 7 von 17 (41%) nach der Transplantation an einer RSV bedingten Pneumonie. 78% der PatientInnen mit Pneumonie verstarben. Die restlichen RSV-Erkrankten zeigten nur einen Infekt der oberen Atemwege, an dem niemand starb.

Eine Studie von Asner et al.<sup>39</sup> aus dem Jahr 2013 verfolgte den Verlauf von 117 RSV positiven Atemwegsinfekten bei immundefizienten Kindern. 35,9 % hatten den RSV-Infekt nosokomial erworben. Insgesamt 23,9% der PatientInnen mit Infekt wurden an die Intensivstation überwiesen. 17,1% der Kinder benötigten mechanische Atemunterstützung. 30,8% entwickelten eine Pneumonie. 5 PatientInnen (4,3%) starben an den Folgen des RSV bedingten Infektes der unteren Atemwege. Nach dem RSV-Infekt wurde bei 15,4% der Kinder eine bakterielle Koinfektion nachgewiesen.

Moyes et al.<sup>40</sup> eruierten zwischen 2010 und 2011 die RSV-Fälle an 7.086 Kindern in Südafrika. Die Inzidenz an RSV war bei HIV positiven Kindern < 1 Jahr 3 - 5 Mal so hoch im Vergleich zu HIV negativen Kindern [2010 relatives Risiko: 5,6 (95% CI, 4,5 – 6,4); 2011 relatives Risiko: 3,1 (95% CI, 2,6 - 3,6)]. 7 Kinder starben an einem RSV bedingtem Atemwegsinfekt, 4 (57%) davon waren HIV infiziert und alle unter 6 Monate alt.

### 1.5.7 Geringes Alter

Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison ein niedriges chronologisches Alter aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko, sich in derselben Saison mit einem RSV-Virus zu infizieren und entwickeln häufiger schwere Infektverläufe.

Ein Review mehrerer Studien bestätigt, dass 10% bis 28% aller RSV-

Hospitalisierungen bei Kindern, die jünger als 6 Wochen sind, stattfinden. Weitere 49% - 70% betreffen Kinder unter 6 Monaten und 66% bis 100% betreffen Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres.<sup>41</sup>

Die spanische FLIP-Studie<sup>42</sup> identifizierte in einer prospektiven Fall-Kontrollstudie mögliche Risikofaktoren für eine RSV bedingte Infektion. Die Studie schloss Kinder zwischen 33 und 35 SSW ein. Es gab 186 Kinder in der RSV-Gruppe und 371 Kinder in der Kontrollgruppe. Das relative Risiko eines RSV-Infektes im Alter von < 10 Wochen lag bei 3,75 (CI: 2,59 - 5,45, p = 0,0000).

Rossi et al.<sup>43</sup> berechneten in ihrer Studie das relative Risiko im Vergleich zu Kindern < 12 Monaten. Das relative Risiko, aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert zu werden, betrug bei einem chronologischen Alter von < 3 Monate zu Beginn der RSV-Saison 8,462 (95% CI: 3,08-23,18, p < 0,0001). Bei Kindern zwischen 3 und 5 Monaten zu Saisonbeginn lag das Risiko bei 4,15 (95% CI: 1.50-11.45). Bei Kindern zwischen 6 und 11 Monaten lag es bei 2,46 (95% CI: 0.87-6.92).

Eine Studie an 2.384 Kindern mit Bronchiolitis (RSV positiv und negativ) zeigte, dass Kinder unter 2 Monaten eine längere mediane Aufenthaltsdauer hatten (6 vs. 5 Tagen, p < 0.0001) und ein höheres Risiko für eine Aufnahme auf der Intensivstation aufwiesen (relatives Risiko: 3,4; 95% CI 2,5 – 4,6).<sup>44</sup>

Dies wird durch eine weitere Studie unterstützt, die an Bronchiolitis erkrankte Kinder untersuchte. Hier wurde ebenso festgestellt, dass das Risiko für eine Zuweisung an eine Intensivstation bei Kindern < 2 Monaten (26% vs. 53%; relatives Risiko = 4,1; 95% CI = 2,1 – 8,3) erhöht ist.<sup>45</sup>

Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigte, dass je jünger die Kinder waren, es zu umso schwereren Infektverläufen kam. Auch sank die Sauerstoffsättigung bei jüngeren Kindern schneller. Für jeden Monat, dass ein Kind jünger war, war die Sauerstoffsättigung um 0,41% herabgesetzt.<sup>46</sup>

### **1.5.8 Geburt in der RSV Saison**

In der Kanadischen PICNIC-Studie<sup>47</sup>, angelegt als prospektive Kohortenstudie bei Kindern zwischen 33 und 35 SSW, wurden Risikofaktoren für das Erkranken an einem RSV positiven Infekt untersucht. Die Studie umfasste 1.832 Frühgeborene, die kein Palivizumab erhalten haben. Eine Geburt im November, Dezember oder Jänner zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor. Das relative Risiko für einen

Infekt lag dabei bei 4,89 (95% CI: 2,57 – 9,29;  $p < 0,001$ ).

Doering et al.<sup>19</sup> folgerten ebenso, dass eine Entlassung zwischen Oktober und Dezember, das relative Risiko, an einem RSV bedingten Infekt zu erkranken, signifikant erhöht (Relatives Risiko: 1.7; 95% CI = 0.9–3.1;  $P = 0.09$ ).

### 1.5.9 Männliches Geschlecht

Das in der Literatur beschriebene relative Risiko von Buben, im Vergleich zu Mädchen an einem Atemwegsinfekt zu erkranken beträgt 1,425 : 1 (95% CI: 1.40 - 1.45). Man geht davon aus, dass Buben kürzere und engere Atemwege haben und deshalb eher eine Obstruktion der Bronchien entwickeln.<sup>41</sup>

In der PICNIC-Studie<sup>47</sup> lag das relative Risiko von Buben einen RSV-Infekt durchzumachen bei 1,91 (95% CI, 1.10 - 3.31;  $p=0,013$ ).

Haerskjold et al.<sup>21</sup> fanden heraus, dass das Risiko an einem RSV-Infekt zu erkranken für Buben zwischen 37 und 41 SSW erhöht war (Risiko: 1,26; CI: 1,21 - 1,31;  $p < 0,001$ ).

Bei Doering et al.<sup>19</sup> wiesen Buben ebenso eine höhere Inzidenz an RSV-Infekten auf. Mit einem relativen Risiko von 2,8 im Vergleich zu Mädchen (95% CI = 1,6 – 5,5;  $p < 0,01$ ).

Eine Studie aus dem United Kingdom an 378 Kindern mit Bronchiolitis, wovon 299 RSV positiv waren, zeigte, dass Buben einen signifikant höheren Anteil an Sauerstoffbedarf und mechanischer Atemunterstützung aufwiesen. Unter jenen Kindern, die Sauerstoff benötigten, waren 58% Buben und unter jenen, die eine mechanische Atemunterstützung benötigten, waren 61% Buben.<sup>48</sup>

### 1.5.10 Small for gestational age

Small for gestational age ist definiert als ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile.<sup>49</sup> Kinder mit einem Gewicht kleiner der 3. Perzentile haben per se eine erhöhte Morbidität und Mortalität.<sup>50</sup>

Die PICNIC-Studie<sup>47</sup> ermittelte bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile ein erhöhtes Risiko an einem RSV-Infekt zu erkranken. Das relative Risiko betrug dabei 2,19 (95% CI: 1,14 – 4,22;  $p = 0,019$ ).

### 1.5.11 **Geschwister**

Ältere Geschwister stellen einen weiteren Risikofaktor für einen Atemwegsinfekt aufgrund eines Respiratory-Syncytial-Virus' dar.

In der FLIP-Studie<sup>42</sup> wurde das relative Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Vorhandensein von älteren Geschwistern auf 2,40 beziffert (95% CI:1,61-3,57; p = 0,0000).

In der PICNIC-Studie<sup>47</sup> war das Vorhandensein von Geschwistern jünger dem Schulalter ein unabhängiger Risikofaktor, mit einem relativen Risiko von 2,76 (95% CI 1,51 – 5,03, p = 0,001).

In der Studie von Haerskjold et al.<sup>21</sup> stieg das Risiko für einen RSV-Infekt mit der Anzahl der Kinder im selben Haushalt in allen Altersgruppen von der 23. – 45. SSW. Bei Kindern zwischen 23 und 32 SSW lag das Risiko an einem RSV-Infekt zu erkranken bei 2 Geschwistern bei 2,50 und bei 3 Geschwistern bei 3,84 (p < 0,001).

Bei Doering et al.<sup>19</sup> war das relative Risiko bei Vorhandensein eines älteren Geschwisters bei 1,7 (95% CI = 1,0 – 3,2; p = 0,07).

### 1.5.12 **Mehrlingsschwangerschaft**

Es gibt wenige Daten über die Inzidenz und den Schweregrad bei Mehrlingen.

In der spanischen FLIP-Studie konnte eine Mehrlingsschwangerschaft nicht als Risikofaktor verifiziert werden.<sup>42</sup>

Bei Resch et al.<sup>51</sup> zeigte sich eine Mehrlingsschwangerschaft als Risikofaktor mit einem relativen Risiko von 5,5 (55 vs. 15%; p = 0,013; 95% CI : 1,439 – 21,028).

### 1.5.13 **Niedriger sozioökonomischer Status**

Es wird angenommen, dass bei einem niedrigen sozioökonomischen Status auch das Risiko, an einem RSV bedingten Infekt zu erkranken, steigt. Dass durch viele Leute, die sich einen Haushalt teilen, das Risiko erhöht wird, wurde in einigen Studien nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen Bildungsgrad der Eltern und der Inzidenz eines Infektes konnte aber nur teilweise hergestellt werden.

Viele MitbewohnerInnen stellen laut FLIP-Studie<sup>42</sup> einen Risikofaktor für eine RSV-Infektion dar. Der Ausbildungsgrad der Eltern ließ sich in dieser Studie

jedoch nicht als signifikanter Risikofaktor festmachen.

In der PICNIC-Studie<sup>47</sup> war ein Ausbildungsgrad unter High-School-Niveau ein signifikanter Risikofaktor (Relatives Risiko: 1,79; 95% CI: 1,10- 2,93,  $p = 0,02$ ). Mehr als 5 BewohnerInnen im Haushalt stellten ebenso einen unabhängigen Risikofaktor dar (Relatives Risiko: 1,79; 95% CI: 1,02 – 3,16).

In der kanadischen CARESS-Studie<sup>52</sup> ergab sich ebenso ein erhöhtes Risiko an einem RSV bedingten Infekt zu erkranken, wenn mehr als 5 Personen in einem Haushalt lebten (Risiko = 1,7; 95% CI 1,3 – 2,4;  $p = 0.001$ ).

#### 1.5.14 **Passivrauchbelastung**

Die Belastung durch Tabakrauch ist ein weiterer Faktor, der das Risiko, an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt zu erkranken, erhöht.<sup>42,47,52</sup>

In der FLIP-Studie<sup>42</sup> war ein mütterlicher Tabakkonsum in der Schwangerschaft ein signifikanter Risikofaktor (relatives Risiko: 1,62, 95% CI: 1,08-2,42;  $p = 0,027$ ). Auch in der PICNIC-Studie<sup>47</sup> wurde ein Zusammenhang zwischen Rauchbelastung und dem Risiko einer RSV-Infektion sichtbar. Bei mehr als 2 RaucherInnen im selben Haushalt erhöhte sich das relative Risiko, an einem RSV-Infekt zu erkranken, auf 1,87 (95% CI: 1,07 – 3,26).

In der kanadischen CARESS-Studie<sup>52</sup> wurde bei Kindern, die Palivizumab erhalten haben, das relative Risiko, wenn RaucherInnen im selben Haushalt leben, auf 1,8 beziffert. (95% CI 1,3 – 2,5;  $p < 0,0005$ ).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass sich das relative Risiko, Sauerstoff (relatives Risiko: 2,48;  $p < 0,001$ ) oder mechanische Atemunterstützung (relatives Risiko: 3,07;  $p < 0,001$ ) zu benötigen, bei Tabakkonsum im selben Haushalt erhöht.<sup>48</sup>

#### 1.5.15 **Kindertagesstätte**

In der Kanadischen PICNIC-Studie<sup>47</sup> war das Besuchen einer Kinderkrippe ein weiterer Faktor, der das Risiko, an einem RSV bedingtem Infekt zu erkranken, erhöht, mit einem relativen Risiko von 12,32 (95% CI: 2,56 – 59,34;  $p = 0,002$ ).

In der Studie von Haerskjold et al.<sup>21</sup> erwies sich der Tagesstättenbesuch bei Kindern zwischen 33 und 35 SSW als signifikanter Risikofaktor. In dieser Gruppe lag das Risiko an einem RSV bedingten Infekt zu erkranken, im Vergleich zu

Kindern, die keine Kindertagesstätte besuchten, bei 1,55 (CI 95%; p = 0,006).

In der kanadischen CARESS-Studie<sup>52</sup> erhöhte sich bei Besuch einer Betreuungseinrichtung das relative Risiko, an einem Atemwegsinfekt zu erkranken. Das Risiko belief sich in dieser Studie auf 2,3 (95% CI 1,3 – 4,0; p = 0,004).

#### 1.5.16 **Andere Faktoren**

Ein kurzes oder fehlendes Stillen erwies sich bei Figueras et al.<sup>42</sup> als zusätzlicher Risikofaktor. Man eruierte bei einer Stilldauer von < 2 Monaten ein relatives Risiko von 2,88 (95% CI: 1,77 - 4,47; p = 0,0000). In derselben Studie ermittelte man, dass das Vorkommen obstruktiver Episoden mit Giemen innerhalb der Familie einen unabhängigen Risikofaktor für die Erkrankung an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt darstellt. Das analysierte relative Risiko belief sich auf 1,9 (95% CI: 1,19 - 3,01; p = 0,0068).

Haerskjold et al.<sup>21</sup> gelangten zu der Ansicht, dass vorausgegangene asthmatische Episoden ein Risikofaktor für einen RSV-Infekt sind. In der Gruppe der Kinder zwischen 23 und 32 SSW lag das Risiko an einem Infekt zu erkranken bei 3,39 (95% CI: 1,63 - 7,04; p < 0,001).

Eine Studie aus den USA zeigte, dass Kinder, die an einem Down Syndrom erkrankt sind, häufiger und schwerere RSV-Infekte durchmachen. Es wurden retrospektiv Daten von 209.378 Kindern, die zwischen 2005 und 2011 geboren wurden, ausgewertet. Kinder mit Down Syndrom hatten eine Hospitalisierungsrate von 9,6% im Vergleich zu 2,8% bei Kindern, bei denen kein Down Syndrom vorlag. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war bei Kindern mit Down Syndrom [Median : 4 Tage (2-7) ], im Vergleich zu Kindern ohne Down Syndrom [Median 2 Tage (1-4)] verlängert. Es zeigte sich zudem, dass Kinder mit Down Syndrom eher eine Atemunterstützung benötigen.<sup>53</sup>

In einer großen Studie mit 399.175 Kindern und 10.758 RSV-Hospitalisationen wurde ein Zusammenhang, zwischen einer Geburt per Kaiserschnitt und dem Risiko aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert zu werden, gefunden. Bei einer Notfallsectio lag das Risiko für einen RSV-Infekt bei 1,09 (95% CI: 1,01 – 1,17; p = 0,035) und bei 1,27 bei einer geplanten Sectio (1,19–1,36; p < 0.001). Dies ist eine der ersten Studien zu diesem Thema und es gibt noch wenige Vergleichsdaten.<sup>54</sup>

## **1.6 Therapie eines RSV-Infektes**

### **1.6.1 Symptomatische Therapie**

Die symptomatische Therapie ist ein wesentlicher Bestandteil im Management einer RSV-Erkrankung. Ein RSV-Infekt ist in der Regel eine selbstlimitierende Erkrankung und die meisten Kinder können bei einem Infekt zu Hause betreut werden. Nur jene, die dehydriert sind, Fütterungsprobleme haben, Apnoen oder Atemnot entwickeln, müssen hospitalisiert werden. Die symptomatische Therapie umfasst die Rehydratation, die Anwendung von Nasensprays und eventuell ein Absaugen der Nase. Es kann notwendig werden, Sauerstoff zu verabreichen. Bei Kindern, die Probleme haben, die Sauerstoffsättigung von > 90 % zu halten, ist es eventuell nötig, Sauerstoff zu geben. Sinkt die Sauerstoffsättigung unter 90%, ist es empfohlen Sauerstoff zu verabreichen.<sup>55,56</sup>

### **1.6.2 Medikamentöse Therapie**

Bronchodilatoren werden oft im klinischen Management einer Bronchiolitis eingesetzt. Die American Academy of Pediatrics spricht sich gegen den Routineeinsatz von Bronchodilatoren aus; der Einsatz soll speziellen Situationen vorbehalten sein.<sup>55</sup>

Eine große Metaanalyse untersuchte den klinischen Effekt von Bronchodilatoren (Albuterol und Salbutamol). Es kam zu einer nur leichten Besserung im Bezug auf den klinischen Schweregrad. Bei 64% der Kinder, die Bronchodilatoren erhielten, verbesserte sich der klinische Score, verglichen zu 27% bei Kindern, die ein Placebo erhielten. Es konnte keine Verbesserung der Sauerstoffsättigung nachgewiesen werden. Bei der stationären Behandlung zeigte sich keine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Bei ambulant betreuten PatientInnen, die Bronchodilatoren erhalten haben, konnte keine Senkung der Krankenhausaufnahmen gezeigt werden.<sup>57</sup>

Eine Metaanalyse, die die Wirksamkeit von Epinephrin untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Epinephrin unter ambulanten PatientInnen zu einer kurzfristigen Verbesserung der klinischen Symptomatik, zu einer Verbesserung der Sauerstoffsättigung und zu einer geringeren Zuweisungsrate an ein Krankenhaus führt. Bei stationären PatientInnen zeigte sich bei Epinephrin im Vergleich zu

Salbutamol ein signifikant kürzerer Krankenhausaufenthalt. Weiters wurde eine verbesserte Symptomatik nach Verabreichen von Epinephrin im Vergleich zu Salbutamol festgestellt. Im Vergleich zum Placebo waren diese Effekte nicht signifikant.<sup>58</sup>

Kortikosteroide sollen nicht im Routinemanagement der Bronchiolitis zum Einsatz kommen.<sup>55</sup> In den meisten Studien konnte keine klinische Verbesserung und keine Reduktion der Hospitalisationen, der Hospitalisationsdauer oder Sauerstoffsättigung festgestellt werden.<sup>59</sup> Kortikosteroide sind möglicherweise bei älteren Kindern mit einem bestehenden Asthma indiziert. In einer randomisierten Studie bei 800 Kindern mit Bronchiolitis konnte bei der Kombination von inhalativem Epinephrin und oralem Dexamethason die Hospitalisierungsrate gesenkt werden (17,1 % mit Dexamethason und Epinephrin versus 23,7 % mit Epinephrin und 25,6% mit Dexamethason; relatives Risiko = 0,65; 95% CI, 0,45 – 0,95;  $p = 0,02$ ).<sup>60</sup>

### 1.6.3 Ribavirin

Ribavirin ist ein Virostatikum, das zur Behandlung von RSV bedingten Infekten des unteren Respirationtraktes eingesetzt wird. Der Routineeinsatz von Ribavirin wird nicht empfohlen. Es kann in bestimmten Situationen eingesetzt werden, in denen ein besonders schwerer RSV-Infekt vorliegt oder bei PatientInnen mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren Infekt (Immundefiziente Kinder; Kinder mit CHD). Es bewirkt eine leichte Verbesserung der klinischen Symptomatik und verbessert die Sauerstoffsättigung. Eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Analyse von 11 Studien über den Einsatz von Ribavirin bei RSV-Infekten der unteren Atemwege ergab, dass bei 7 Studien eine klinische Verbesserung nachgewiesen werden konnte, 4 erbrachten diesen Nachweis jedoch nicht.<sup>55</sup>

### 1.6.4 Antibiotika

Antibiotika sollten nur bei Bestehen einer bakteriellen Koinfektion eingesetzt werden.<sup>55</sup>

### 1.6.5 Palivizumab

Palivizumab (=Synagis) ist ein rekombinanter humaner Antikörper, der zu einer passiven Immunität gegen RSV führt. Palivizumab wird zur Prävention von schweren Infekten der unteren Atemwege eingesetzt. Es ist ein Inhibitor des F-Proteins des Respiratory-Syncytial-Virus und verhindert die Zell-zu-Zell-Fusion von RSV infizierten Zellen. Die Erstzulassung erfolgte 1998 in den USA. Synagis wird mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht. Die erste Dosis soll vor Beginn der Saison verabreicht werden. Die weiteren Dosen sollen im Abstand von einem Monat verabreicht werden.<sup>61</sup>

In der Phase-III-Studie der IMpact-RSV Study Group wurde Palivizumab randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert an 139 Zentren in den USA, Kanada und dem United Kingdom getestet. 1.505 Frühgeborene < 35. SSW und Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie nahmen an der Studie teil. Ihnen wurde alle 30 Tage Palivizumab oder ein Placebo intramuskulär appliziert. Es zeigte sich eine 55%-Reduktion der Hospitalisationen aufgrund eines RSV-Infektes (10,6% Placebo vs. 4,8% Palivizumab). Bei Frühgeborenen ohne BPD zeigte sich eine 78%-Reduktion der Hospitalisationen (8,1% vs. 1,8%). Kinder mit einer BPD zeigten eine 39%-Reduktion der RSV bedingten Rehospitalisationen (1,8% vs. 7,9%). In der Palivizumab-Gruppe sank auch die Anzahl der Krankenhausaufenthaltstage, der Tage mit Sauerstoffbedarf und es zeigte sich eine geringere Inzidenz an Zuweisungen an eine intensivmedizinische Station.<sup>62</sup>

### 1.6.6 Motavizumab

Motavizumab ist ein rekombinanter monoklonaler IgG1- $\kappa$ -Antikörper, der an das A-Epitop des F-Proteins von RSV bindet. Es unterscheidet sich von seinem Vorgänger Palivizumab in 13 Aminosäuren und ist derzeit noch nicht zugelassen. Die RSV-Rehospitalisierungsrate lag bei Palivizumab bei 4.8% in der Impact-Studie und bei 1.9% beim Erhalt von Motavizumab in einer Non-inferior-Studie.<sup>63</sup>

## 1.7 Guidelines zum Einsatz von Palivizumab

Die American Academy of Pediatrics<sup>36</sup> hat 2014 überarbeitete Guidelines für den Einsatz von Palivizumab veröffentlicht und hat Empfehlungen ausgesprochen, welche Kinder Palivizumab erhalten sollten.

Frühgeborene, die vor der 29. SSW geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 12 Monate sind, sollten geimpft werden. Im zweiten Lebensjahr wird bei reiner Frühgeburtlichkeit ohne Nebenerkrankung keine Prophylaxe empfohlen.

Bei Frühgeborenen, die vor der 32. SSW geboren wurden und eine BPD entwickelt haben, wird Palivizumab in der 1. RSV-Saison empfohlen.

Kinder bis zu 12 Monaten, die an einem angeborenen Herzfehler leiden, könnten von einer Prophylaxe profitieren. Am wahrscheinlichsten jene, die aufgrund eines Herzfehlers Medikamente erhalten, operiert werden müssen oder eine mittlere bis schwere pulmonale Hypertension entwickelt haben.

Kinder, die an einem neuromuskulären Defekt, einer Fehlbildung der Atemwege oder einer Immundefizienz leiden, könnten von einer Prophylaxe profitieren. Die Datenlage darüber ist allerdings noch nicht ausreichend gesichert.

Kinder im zweiten Lebensjahr sollten nicht prinzipiell geimpft werden. Die Impfung sollte in diesem Alter speziellen Situationen vorbehalten sein.

### 1.7.1 Österreichische Guidelines

In Österreich wird empfohlen, alle Frühgeborenen  $\leq 28$ . SSW bis zu einem Alter von 12 Monaten zu Beginn der RSV-Saison zu impfen.

Frühgeborene zwischen 29 und 32 SSW sollen bis zu einem Alter von 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison, bei einem Risikoscore von  $\geq 4$  Punkten, Palivizumab erhalten. Der Risikoscore berechnet sich aus verschiedenen Risikofaktoren, die sich aus der Literatur ergeben haben. Zu den Faktoren, die in die Berechnung einfließen, zählen ein chronologisches Alter von  $< 6$  Monaten zu Beginn der RSV-Saison, neurologische Erkrankungen (PVL, IVH 3/PVH, cerebrale Infarkte, Hydrozephalus), ein geringes Geburtsgewicht, eine Entlassung innerhalb der RSV-Saison, ältere Geschwister (im Kindergarten und Schulalter), ein Tagesstättenbesuch, Mehrlinge, Tabakrauchbelastung und ein niedriger sozioökonomischer Status.<sup>64</sup> Die Tabelle zur Berechnung des Scores befindet sich am Ende des Kapitels.

Für Kinder zwischen 33 und 35 SSW gibt es ebenso einen Risikoscore. Er unterscheidet sich in der Punkteaufteilung, sowie darin, dass ein chronologisches

Alter von weniger als 3 Monaten zu Beginn der RSV-Saison als Risikofaktor angenommen wird.

Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie, hämodynamisch signifikanten CHD, neuromuskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Respirationstraktes und mit Immundefizienz sollen bis zu einem Alter von 24 Monaten Palivizumab erhalten.<sup>64</sup>

**Abbildung 1.1 Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde**<sup>33</sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.

<b>Tab. 1: RSV-Risiko-Score bei Frühgeborenen 29 (+0) bis 32 (+6) SSW und Frühgeborenen 33 (+0) bis 35 (+6) SSW</b>			
<b>RSV-Risiko-Score 29-32 SSW (1a)</b>		<b>RSV-Risiko-Score 33-35 SSW (1b)</b>	
Chronologisches Alter < 6 Monaten	2	Chron. Alter < 3 Monaten	1
Neurologische Erkrankung*	1	Neurolog. Erkrankung	1
Gewicht <1500 g	1	Gewicht < 10. Perz.	1
Risikoentlassung (1.Okt. – 31.März)	1	Risikoentlassung	1
Ältere Geschwister**	1	Geschwister**	1
Mehrling	0,5	Mehrling	0,5
Krabbelstube (vermeidbar!)	0,5	Krabbelstube	0,5
Tabakrauchbelastung (vermeidbar!)	0,5	Tabakrauchbelastung	0,5
Sozialstatus***	0,5	Sozialstatus***	0,5
SUMME	.....		.....
* PVL, IVH 3/PVH, cerebrale Infarkte, Hydrocephalus ** Geschwister im Kindergarten- und Schulalter *** Niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse † entsprechend den Empfehlungen der Kardiologen, ausgenommen sind PDA, kleine ASD und VSD, und gering- bis mäßiggradige			

## **2 Methoden**

### ***2.1 Studiendesign***

Es handelt sich um eine retrospektive, single-center Datenanalyse, die am Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurde. Die erhobenen Daten stammen aus dem PatientInnenverwaltungsprogramm MEDOCS der KAGES, der Trägergesellschaft der Landeskrankenhäuser in der Steiermark. Im MEDOCS werden die ärztlichen und pflegerischen Dokumente der in den steirischen Krankenhäusern behandelten PatientInnen gespeichert. Die Daten der Frühgeborenen, die zwischen der  $\geq 29$  bis  $\leq 32$  SSW geboren wurden, wurden nach ICD-10-Codes aus dem PatientInnenregister des LKH Graz erfasst. Daraufhin wurden die patientInnenbezogenen Daten dem elektronischen PatientInnenverwaltungsprogramm MEDOCS entnommen. Diese Dokumente bildeten die Grundlage für die durchgeführte retrospektive Datenanalyse.

### ***2.2 Studienpopulation***

#### **Einschlusskriterien**

Alle PatientInnen, die zwischen 2004 und 2012, zwischen  $29 + 0/7$  und  $32 + 6/7$  SSW, am LKH Graz geboren wurden und auf der Neonatologie aufgenommen wurden.

#### **Ausschlusskriterien**

Frühgeborene, die im Rahmen des Erstaufenthaltes verstarben. Sowie Frühgeborene, von denen keine weitere Dokumentation nach der Erstentlassung vorhanden ist.

### ***2.3 Datenerfassung***

Die Datenerfassung erfolgte aus dem PatientInnenverwaltungsprogramm MEDOCS. Die Daten wurden anschließend in eine Microsoft Excel Datenbank übertragen. Im Rahmen des Erstaufenthaltes wurden die Grunddaten der Frühgeborenen erfasst: das Geburtsdatum, das Geburtsgewicht, das Geschlecht

und der Entlassungsmonat. Weiters wurden die bekannten Risikofaktoren, die einen RSV-Infekt begünstigen, erhoben. So wurden das Vorhandensein eines signifikanten angeborenen Herzfehlers, einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer Immundefizienz, einer neurologischen Erkrankung (IVH 3, PVH, PVL, hämorrhagische Infarzierung) oder einer zystischen Fibrose erfasst. Die Anzahl der älteren Geschwister, ob eine Mehrlingsschwangerschaft vorlag, ob in der Schwangerschaft geraucht wurde und ob mehr als 3 Personen in einem Haushalt leben, wurde ebenso erfasst.

Aus dem Arztbrief, der bei Entlassung ausgestellt wird, wurde erhoben, ob eine RSV-Prophylaxe empfohlen wurde oder nicht.

Der RSV-Score wurde gemäß dem Scoring-System für Frühgeborene der  $\geq 29$  bis  $\leq 32$ . SSW im MS Excel berechnet. Ein chronologisches Alter zu Beginn der RSV-Saison (01.11)  $< 6$  Monaten entspricht 2 Punkten. Das Vorliegen einer neurologischen Erkrankung (PVL, IVH 3/4, PVH, cerebrale Infarkte, Hydrozephalus) entspricht 1 Punkt. Ein Geburtsgewicht unter 1500 g entspricht 1 Punkt. Eine Risikoentlassung im Zeitraum 1.Okt. – 31.März entspricht 1 Punkt. Für ältere Geschwister gibt es 1 Punkt. Wenn es sich um einen Mehrling handelt, gibt es einen 1/2 Punkt. Für Tabakrauchbelastung einen 1/2 Punkt. Die Faktoren Sozialstatus und Krabbelstube konnten im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse nicht erhoben werden, da diese nicht in den PatientInnenakten vermerkt sind. Für diese beiden Faktoren könnten noch jeweils 0,5 Punkte vergeben worden sein. Sie wurden bei der Berechnung des RSV-Scores in dieser Arbeit weggelassen.

Aus der PatientInnenakte wurde weiters erhoben, ob es zu einer Wiederaufnahme aufgrund eines Atemwegsinfektes innerhalb der ersten 24 Lebensmonate (chronologisches Alter) kam. Kam es zu einer Wiederaufnahme, wurden der Status des RSV-Nasenabstrichs (PCR, üblicher Test an der Grazer Kinderklinik), die Dauer der RSV bedingten Hospitalisierung, der Schweregrad der Infektion (nach LRTI Score Grad 1-5), die Dauer des O<sub>2</sub>-Bedarfs, Aufenthaltsdauer auf PICU, Dauer der Atemunterstützung (CPAP, mechanische Beatmung), chronologisches Alter bei Infekt, Zeitpunkt der RSV-Infektion, sowie der Erkrankungs- und Entlassungsmonat erfasst.

## **2.4 Datenauswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel und SPSS.

Die Studienpopulation wurde in 2 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasst jene, die einen RSV-Score von  $\geq 4$  erreichten, eine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief erhielten oder bei denen eine BPD, hämodynamisch signifikante CHD, CF oder ein Immundefizit vorlag. Die zweite Gruppe beinhaltet jene, die einen Score von  $< 4$  erreichten und denen keine Prophylaxe empfohlen wurde. Diese beiden Gruppen wurden miteinander verglichen.

Hauptzielgröße ist die Anzahl der RSV bedingten Rehospitalisierungen durch RSV bei jenen Kindern, die eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten haben, im Vergleich zu jenen, die keine erhalten haben.

Weiters wurden ausgewertet: die Anzahl der Rehospitalisierungen aufgrund von Atemwegsinfekten aller Genesen, die durchschnittliche Dauer der Hospitalisierung, der Schweregrad der Infektion (LRTI Score Grad 1-5), die Dauer des O<sub>2</sub>-Bedarfs, die Aufenthaltsdauer auf PICU, die Dauer der Atemunterstützung (CPAP, mechanische Beatmung), die Geschlechtsverteilung, das chronologische Alter zum Infektionszeitpunkt und die saisonale Verteilung der RSV-Rehospitalisierungen.

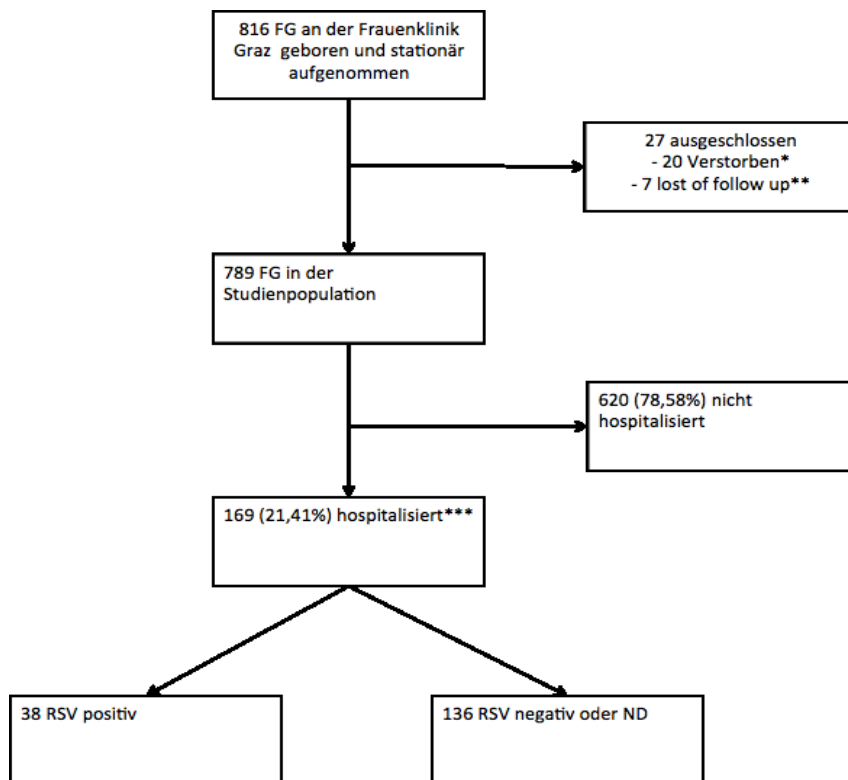
Auch wurden die RSV bedingten Rehospitalisierungen der Gruppen mit besonderem Risiko bei einem RSV-Infekt im Vergleich zur Gruppe ohne dieses Risiko evaluiert. Besondere Risikogruppen sind Kinder mit einem angeborenen Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer zystischen Fibrose, einer Immundefizienz und einer neurologischen Erkrankung (IVH 3/4, PVH, PVL, hämorrhagische Infarzierung, Hydrozephalus). Es wurden die Rehospitalisierung der weiblichen und männlichen Säuglinge, der Einlinge und Mehrlinge, der Kinder mit und ohne Geschwister, die Nikotin-Ausgesetzten und Nicht-Nikotin-Ausgesetzten miteinander verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Rehospitalisierungen

Wie aus der Abbildung 3.1 ersichtlich, wurden in den Jahren 2004 bis 2012 816 Kinder zwischen  $\geq 29$  und  $\leq 32$  SSW geboren. Davon wurden 27 aus der Studie ausgeschlossen. 20 Kinder wurden ausgeschlossen, da sie verstorben sind. Weitere 7 Kinder wurden ausgeschlossen, da keine weiteren Dokumente nach Entlassung im MEDOCS vorlagen und somit keine weitere Nachverfolgung möglich war. Somit umfasst die Studienpopulation 789 Frühgeborene. Von den 789 Kindern wurden 169 Kinder (21,42%) aufgrund eines Atemwegsinfektes wieder rehospitalisiert. Einige Kinder wurden mehr als einmal rehospitalisiert und so kam es zu 263 Aufnahmen bei 169 Kindern. Es kam in der gesamten Studienpopulation zu 38 RSV bedingten Infekten.

Abbildung 3.1 Übersicht über Studienpopulation



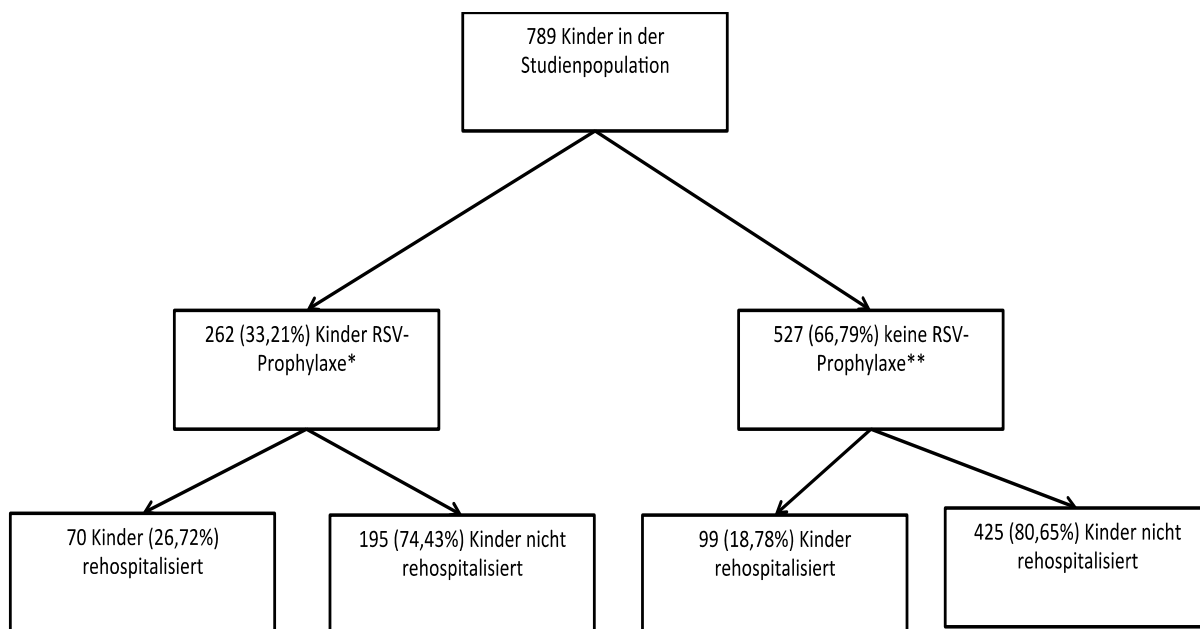
\*Verstorben im Rahmen des Erstaufenthaltes an der NICU

\*\* Nach der Entlassung von der NICU keine weiteren Kontrollen oder stationären Aufenthalte dokumentiert

\*\*\* wegen einer respiratorischen Erkrankung

Die Gesamtkohorte wurde unterteilt in geimpfte und ungeimpfte Kinder. Wie in Abbildung 3.2 zu sehen ist, sollten 262 der insgesamt 789 Kinder (33,21%) eine RSV-Prophylaxe erhalten haben, da ihnen die Prophylaxe im Arztbrief empfohlen wurde, beziehungsweise sie einen RSV-Score von  $\geq 4$  Punkten erreichten oder eine spezielle Indikation wie eine BPD, CHD, CF oder ein Immundefekt vorlag. Von diesen 262 Kindern wurden 70 Kinder (26,72%) aufgrund eines Atemwegsinfekts rehospitalisiert. Bei 527 von 789 Kindern (66,79%) lag keine Indikation zur Prophylaxe mit Palivizumab vor. 99 Kinder (18,78%) wurden wieder rehospitalisiert.

**Abbildung 3.2 Rehospitalisierungen der zwei Studiengruppen im Vergleich**



\* RSV-Empfehlung im Arztbrief / RSV Score  $\geq 4$ / BPD/ CHD

\*\*RSV-Score < 4

## 3.2 RSV-Fälle

### 3.2.1.1 Kinder mit Palivizumabprophylaxe

Es sollten 262 Kinder (33,20%) eine RSV-Prophylaxe erhalten haben. Bei 70 von ihnen kam es zu einer Wiederaufnahme aufgrund eines Infektes. Aufgrund mehrfacher Aufnahmen wurden 107 Wiederaufnahmen bei 70 Kindern verzeichnet. Darunter waren 9 RSV positive Fälle. Dies macht einen RSV-Anteil von 8,41% an den Infekten aus.

In jener Gruppe wurden 9 Kinder (3,44%) mit einem RSV-Infekt rehospitalisiert. 7 Kinder (2,67%) wurden in der 1. RSV-Saison rehospitalisiert. 2 Kinder (0,76%) wurden außerhalb der RSV-Saison rehospitalisiert. 0 Kinder (0,00%) erkrankten in der 2. RSV-Saison.

2 Kinder bei denen keine Erregerdiagnostik durchgeführt wurden, hatten einen Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison mit einem LRTI  $\geq 3$  oder eine. Nimmt man an, dass etwa 70% der Bronchiolitiden und Infekte mit einem LRTI  $\geq 3$  innerhalb der RSV-Saison durch RSV sein könnten, ergibt sich eine kalkulierte RSV-Rehospitalisierungsrate von 0,53%.

Gesamt ergibt sich in dieser Gruppe eine mögliche Infektrate durch RSV in der 1. Saison von 3,97 %.

### **3.2.1.2 Kinder ohne RSV-Prophylaxe**

Bei 527 Kindern wurde in ihrer MEDOCS Kartei kein Hinweis auf eine RSV-Prophylaxe gefunden. Aufgrund mehrfacher Aufnahmen kam es in dieser Gruppe zu 156 Wiederaufnahmen bei 99 Kindern.

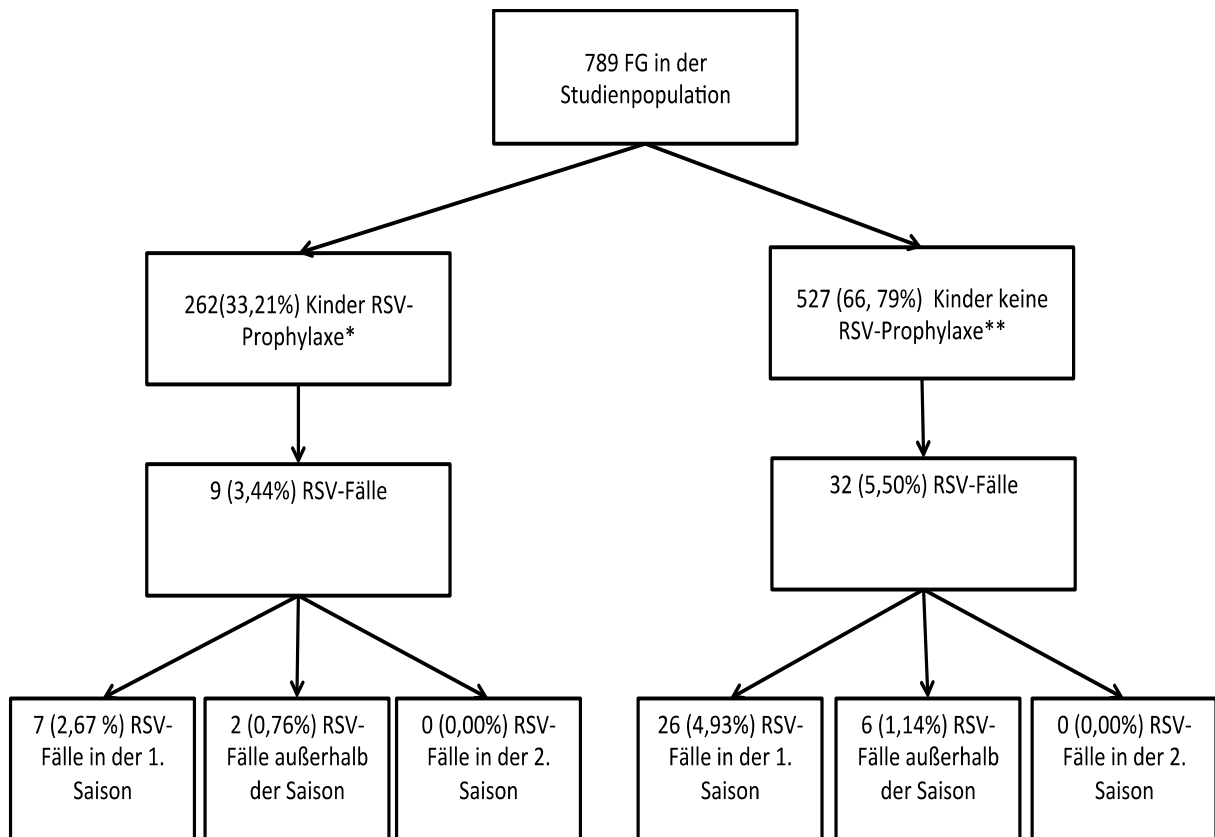
29 der nicht geimpften Kinder (5,50%) wurden aufgrund eines RSV-Infektes wieder rehospitalisiert. Bei diesen 29 Kindern kam es auch bei 3 Kindern zu mehr als einer Rehospitalisierung aufgrund eines RSV-Infektes. Von 156 Aufnahmen waren 32 (20,51%) RSV bedingt. 25 Kinder (4,74%) wurden in der 1. RSV-Saison rehospitalisiert. 1 Kind erkrankte zweimal innerhalb der 1. RSV-Saison und somit kam es zu 26 RSV-Fällen(4,93%). 6 Kinder (1,14%) wurden außerhalb der RSV-Saison rehospitalisiert. 0 Kinder (0,00%) erkrankten in der 2. RSV-Saison.

7 Kinder hatten einen Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison mit LRTI  $>3$  oder Bronchiolitis, bei dem keine Erregerdiagnostik durchgeführt wurde. Nimmt man an, dass etwa 70% der Bronchiolitiden und Infekte mit einem LRTI  $\geq 3$  innerhalb der RSV-Saison durch RSV ausgelöst sein könnten, ergibt sich eine kalkulierte RSV-Rehospitalisierungsrate von 0,93%. Gesamt ergibt sich in dieser Gruppe ein möglicher RSV-Anteil von 6,44 %.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,93% auf 2,67% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,093$ ).

Die folgende Grafik spiegelt die Ergebnisse des Kapitels 3.1.1 wieder.

**Abbildung 3.3 RSV-Fälle der zwei Studiengruppen im Vergleich**



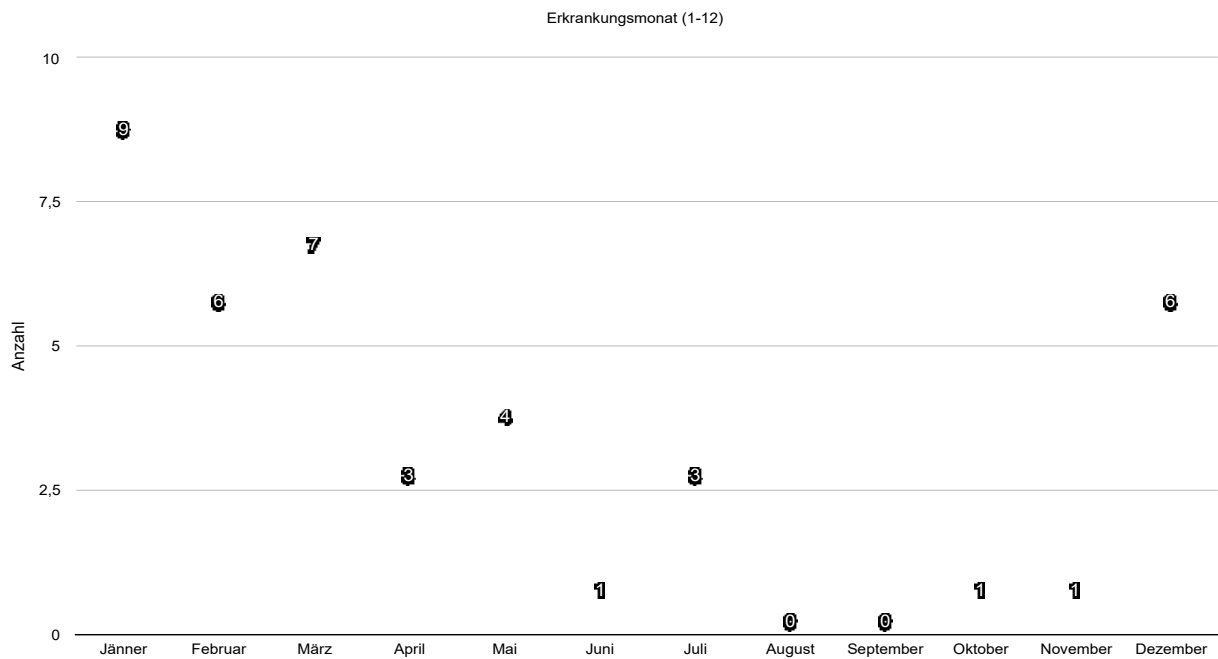
\* RSV-Empfehlung im Arztbrief / RSV Score  $\geq 4$ / BPD/ CHD

\*\*RSV - Score < 4

### 3.3 RSV-Saisonen

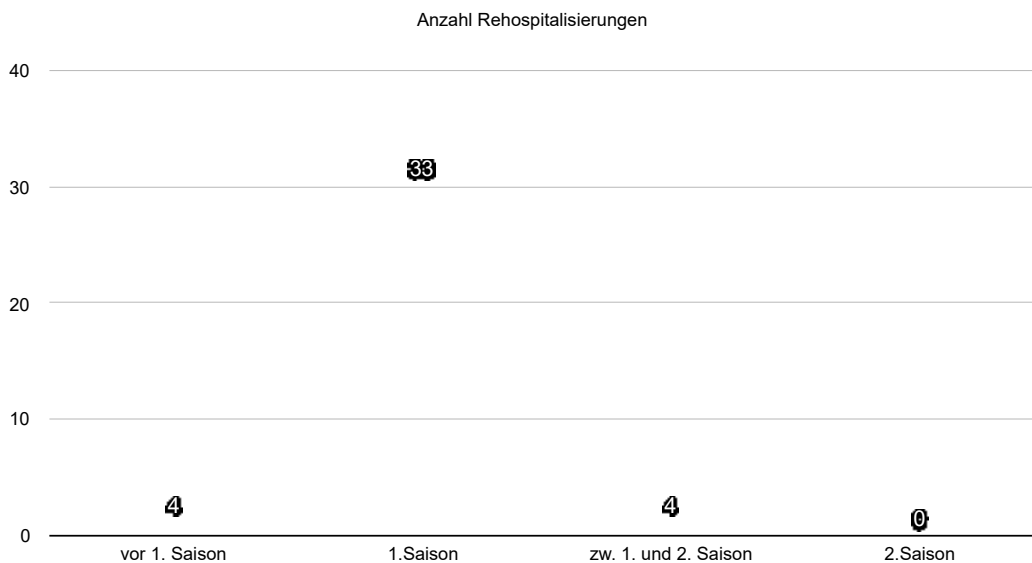
38 Kinder wurden aufgrund eines RSV-Infekts in 41 Fällen hospitalisiert. Die Abbildung 3.4 zeigt die monatliche Verteilung der aufgetretenen Infekte. Wie zu sehen ist, liegt der Gipfel der Infekte mit 9 Aufnahmen (21,95%) im Jänner. Gefolgt von 7 Wiederaufnahmen (24,39%) im März und 6 Aufnahmen (14,63%) im Februar sowie 6 (14,63%) im Dezember.

**Abbildung 3.4 Monatsverteilung RSV positiver Fälle**



Die Verteilung der RSV-Fälle wurde in Abbildung 3.5 dargestellt. 4 Kinder (9,76%) wurden vor ihrer 1. RSV-Saison aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert. 33 Fälle (80,49%) traten in der 1. RSV-Saison auf. 4 Kinder (9,76%) erkrankten zwischen ihrer 1. und 2. RSV-Saison an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison an einem RSV-Infekt.

**Abbildung 3.5 Rehospitalisierungen nach RSV-Saisonen**



## **3.4 Risikofaktoren**

### **3.4.1 Geschlechterverteilung**

#### **3.4.1.1 Buben**

420 der 789 Frühgeborenen (53,23%) waren Buben. 103 der 420 Buben (24,52%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

129 von 420 Buben (30,71%) wurde eine Empfehlung zur Prophylaxe im Arztbrief gegeben, sie erreichten einen Score von  $\geq 4$  Punkten, hatten eine BPD, CHD, CF oder Immundefizienz. 40 von 129 geimpften Buben (31,01%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

In 4 von 129 Fällen (3,10%) war der RSV-Nachweis positiv. 2 Buben (1,55%) durchlitten eine RSV bedingte Hospitalisierung in der 1. Saison. 2 Buben (1,55%) hatten einen RSV-Infekt außerhalb der Saisonen. 0 Buben (0,00%) hatten eine RSV-Rehospitalisierung in der 2. Saison.

291 von 420 Buben (69,29%) wurde im Arztbrief keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe gegeben oder sie erreichten einen Score von  $< 4$  Punkten. 63 von 291 der ungeimpften Buben (21,65%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 18 von 291 Buben (6,19%) kam es zum Auftreten eines RSV bedingten Atemwegsinfektes. 17 Buben (5,84%) hatten eine RSV-Hospitalisierung in der 1. Saison. 2 Buben (0,69%) hatten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saison. 0 Buben (0,00%) hatten eine RSV-Rehospitalisierung in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 5,84% auf 1,55% gesenkt werden. Dies ist ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,037$ ).

#### **3.4.1.2 Mädchen**

369 von 789 Frühgeborenen (46,77%) sind Mädchen

133 der 369 Mädchen (36,04%) wurde eine Empfehlung zur Prophylaxe im Arztbrief gegeben, sie erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$  Punkten oder hatten

eine andere Indikation zur Prophylaxe. 29 von 133 geimpften Mädchen (21,80%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

In 5 von 133 Fällen (3,76%) war der RSV-Nachweis positiv. 5 Mädchen (3,76%) hatten eine RSV-Hospitalisierung in der 1. Saison. 0 Mädchen (0,00%) hatten eine Rehospitalisierung außerhalb der RSV-Saisonen. Keines der Mädchen (0,00%) hatte eine Rehospitalisierung in der 2. Saison.

Bei 236 von 369 Mädchen (63,96%) bestand keine Indikation zu einer Prophylaxe mit Palivizumab. 37 von 236 der ungeimpften Mädchen (15,68%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

11 von 236 Mädchen (4,66%) wurden aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert. 8 Mädchen (3,39%) hatten eine RSV-Hospitalisierung in der 1. Saison. 1 Mädchen wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 9 RSV-Fällen (3,81%) in der 1. Saison. 3 Mädchen (1,27%) hatten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. 0 Mädchen (0,00%) hatten eine RSV-Rehospitalisierung in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 3,81% auf 3,76% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,610$ ).

### **3.4.2 Chronologisches Alter**

#### **3.4.2.1 Chronologisches Alter < 6 Monate**

391 Kinder (49,56%) waren zu Beginn ihrer 1. RSV-Saison unter 6 Monate alt.

166 der 391 Kinder (42,46%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 43 der 166 Kinder (25,90%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 5 von 166 Kindern (3,01%) war der RSV-Nachweis positiv. 4 Kinder (2,41%) erlitten einen RSV bedingten Atemwegsinfekt in der 1. RSV-Saison. 1 Kind (0,60%) erkrankte an einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. 0 Kinder (0,00%) erkrankten in der 2. RSV-Saison.

225 der 391 Kinder (57,54%) erreichten einen RSV-Score von < 4 oder bekamen keine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe. 46 der 225 Kinder (20,44%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 14 von 225 Kindern (6,22%) war der RSV-Nachweis positiv. 10 Kinder (4,44%) erlitten einen RSV bedingten Atemwegsinfekt in der 1. RSV-Saison. 5 Kinder (2,22%) erkrankten an einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,44% auf 2,41% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,215$ ).

### **3.4.2.2 Chronologisches Alter > 6 Monate**

398 Kinder (50,44%) waren zu Beginn der RSV-Saison über 6 Monate alt.

96 der 398 Kinder (24,12%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 26 (27,08 %) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

4 von 96 Kindern (4,17%) erkrankten an einem RSV bedingten Infekt. 3 Kinder (3,13%) erlitten einen RSV bedingten Atemwegsinfekt in der 1. RSV-Saison. 1 Kind (1,04%) erkrankte an einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Bei 302 Kindern (75,88%) bestand keine Indikation zur Prophylaxe mit Palivizumab. 54 Kinder (17,88%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

15 von 302 Kindern (4,97%) erkrankten an einem RSV bedingten Infekt. 15 Kinder (4,97%) erlitten einen RSV bedingten Atemwegsinfekt in der 1. RSV-Saison. 1 Kind wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 16 RSV-Fällen (5,30%) in der 1.Saison. 1 Kind (0,33%) erkrankte an einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 5,30% auf 3,13% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,287$ ).

### **3.4.3 Entlassung in der RSV Saison**

#### **3.4.3.1 Risikoentlassung 01.10. - 31.03.**

383 Kinder (48,54%) wurden zwischen 01. Oktober und 31. März entlassen.

187 Kinder (48,82%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 48 Kinder (25,67%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

6 von 187 Kindern (3,21%) wurden aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert. 4 Kinder (2,14%) erlitten einen RSV bedingten Atemwegsinfekt in der 1. RSV-Saison. 2 Kinder (1,07%) erkrankten an einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

196 Kinder (51,17%) erreichten einen RSV-Score von  $< 4$  oder bekamen keine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe. 37 der Kinder (18,88%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

11 von 196 Kindern (5,61%) wurden aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert. 11 (5,61%) erlitten den RSV-Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison. 1 Kind wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 12 RSV-Fällen (6,12%) in der 1. Saison. Kein Kind (0,00%) wurde außerhalb der RSV-Saisonen rehospitalisiert. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 6,12% auf 2,14% gesenkt werden. Dies ist ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,044$ ).

### **3.4.3.2 Normalentlassung 01.04. - 31.09.**

406 Kinder (51,46%) wurden in den Monaten April bis September entlassen.

75 Kinder (18,47%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. Insgesamt 21 von 75 Kindern (28,00%) erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

3 von 75 Kindern (4,00%) erkrankten an einem RSV bedingten Infekt. 3 Kinder (4,00%) erkrankten innerhalb der 1. RSV-Saison. Kein Kind (0,00%) erkrankte außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. Saison.

Bei 331 Kindern (81,53%) wurde keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe gegeben, oder es wurde ein RSV-Score von  $< 4$  erreicht. 63 von 331 Kindern (19,03%) erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

18 von 331 Kindern (5,44%) erkrankten an einem RSV bedingten Infekt. 14 Kinder (4,23%) erkrankten aufgrund von RSV in der 1. Saison. 6 Kinder (1,81%) erkrankten an einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,23% auf 4,00% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,613$ ).

### **3.4.4 Gewicht**

#### **3.4.4.1 Gewicht $< 1500$ g**

323 Frühgeborene (40,94%) wogen bei Geburt weniger als 1500 Gramm.

164 Kinder (50,77%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 39 von 164 Kindern (23,78%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 4 von 164 Kindern (2,44%) war der RSV-Nachweis positiv. 4 Kinder (2,44%) erlitten den RSV-Infekt innerhalb der 1. RSV Saison. Kein Kind

(0,00%) erkrankte außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

159 Kindern (49,23%) wurde keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe gegeben, oder es wurde ein RSV-Score von  $< 4$  erreicht. 32 von 159 Kindern (20,13%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 7 von 159 Kindern (4,40%) war der RSV-Nachweis positiv. 7 Kinder (4,40%) erlitten den RSV-Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison. 1 Kind (0,63%) erkrankte außerhalb der RSV-Saison. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,40% auf 2,44% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,254$ ).

#### **3.4.4.2 Gewicht $\geq 1500$ g**

466 der Frühgeborenen (59,06%) erreichten ein Geburtsgewicht von über 1500 Gramm.

98 Kinder (21,03%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 30 von 98 Kindern (30,61%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 5 von 98 Kindern (5,10%) war der RSV-Nachweis positiv. 3 Kinder (3,06%) erlitten den RSV-Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison. 2 Kinder (2,04%) erlitten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

368 Kindern (78,97%) wurde keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe gegeben, oder es wurde ein RSV-Score von  $< 4$  erreicht. 68 von 368 Kindern (18,48%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 22 von 368 Kindern (5,98%) war der RSV-Nachweis positiv. 18 Kinder (4,89%) erlitten den RSV-Infekt in der 1. RSV-Saison. 1 Kind wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 19 RSV-Fällen (5,16%)

in der 1.Saison. 5 Kinder (1,36%) erlitten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 5,16% auf 3,06% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,284$ ).

### **3.4.5 Neurologische Defizite**

#### **3.4.5.1 Neurologie**

Bei 82 von 789 Kindern (10,39%) kam es zum Auftreten einer IVH 3/PVH, PVL, Hydrozephalus oder intrakraniellen Blutung.

50 von 82 Kindern (60,98%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 13 Kinder (26,00%) erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

3 von 50 Kindern (6,00%) erkrankten an einem RSV positiven Atemwegsinfekt. 2 Kinder (4,00%) erlitten einen RSV-Infekt in der 1. RSV-Saison. 1 von 50 Kindern (2,00%) erlitt einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erlitt einen RSV-Infekt in der 2. Saison.

32 von 82 Kindern (39,02%) erreichten einen RSV-Score  $< 4$  und hatten keine Empfehlung zur Prophylaxe erhalten. 8 Kinder (25,00%) erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

2 von 32 Kindern (6,25%) erkrankten an einem RSV bedingten Infekt. 2 Kinder (6,25%) erkrankten in der 1 RSV-Saison. Kein Kind (0,00%) erkrankte außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 6,25% auf 4,00% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,510$ ).

### **3.4.5.2 Keine Neurologie**

Bei 707 von 789 Kindern (89,6%) wurde keine neurologische Veränderung im Sinne einer IVH 3/PVH, PVL, Hydrozephalus oder intrakraniellen Blutung festgestellt.

212 von 707 Kinder (29,99%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine andere Grunderkrankung vor, die eine Prophylaxe notwendig machte. 56 der 212 Kinder (26,42%) dieser Gruppe erlitten einen Atemwegsinfekt.

Bei 6 von 212 Kindern (2,83%) war der RSV-Nachweis positiv. 5 Kinder (2,36%) erlitten einen RSV-Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison. 1 Kind (0,47%) erlitt einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erlitt einen RSV-Infekt in der 2. RSV-Saison.

495 von 707 Kindern (69,87%) erreichten einen RSV-Score  $< 4$  und hatten keine Empfehlung zur Prophylaxe erhalten. 93 der 495 Kinder (18,79%) erlitten einen Atemwegsinfekt.

Bei 27 von 495 Kindern (5,45%) war der RSV-Nachweis positiv. 23 Kinder (4,44%) erlitten einen RSV-Infekt innerhalb der 1. RSV-Saison. 1 Kind wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 24 RSV-Fällen (4,85%) in der 1. Saison. 6 Kinder (1,21%) erlitten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erlitt einen RSV-Infekt in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,85% auf 2,36% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,089$ ).

### **3.4.6 Ältere Geschwister**

#### **3.4.6.1 Ältere Geschwister**

315 von 789 Kindern (39,92%) haben ältere Geschwister.

138 von 315 Kindern (43,81%) wurde eine RSV-Prophylaxe im Arztbrief empfohlen, erreichten einen RSV Score von  $\geq 4$  oder es lag eine CHD, BPD, CF

oder Immundefizienz vor. 41 der 138 Kinder (29,71%) erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

Bei 7 von 83 Kindern (5,07%) war der Infekt RSV positiv. 6 Kinder (4,35%) wurden aufgrund von RSV in der 1. Saison rehospitalisiert. 1 Kind (0,72%) wurde außerhalb der RSV-Saisonen rehospitalisiert. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Bei 177 von 315 Kindern (56,19%) bestand keine Indikation zur Prophylaxe mit Palivizumab. 42 der 177 Kinder (23,73%) erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

Bei 14 von 177 Kindern (7,91%) war der RSV-Nachweis positiv. 10 Kinder (5,65%) wurden innerhalb der 1. RSV-Saison aufgrund einer RSV-Infektion rehospitalisiert. 5 Kinder (2,82%) wurden außerhalb der RSV-Saisonen rehospitalisiert. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 5,65% auf 4,35% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,400$ ).

### **3.4.6.2 Keine älteren Geschwister**

474 von 789 Frühgeborenen (60,10%) haben keine älteren Geschwister.

124 von 474 Kindern (26,16%) wurde eine Synagisprophylaxe im Arztbrief empfohlen, bzw. hatten einen RSV-Score von  $\geq 4$ . 28 Kinder (22,58%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 2 von 124 Kindern (1,61%) kam es zum Auftreten eines RSV bedingten Atemwegsinfektes. 1 Frühgeborenes (0,81%) erlitt einen RSV-Infekt in der 1. RSV-Saison. 1 Frühgeborenes (0,81%) wurde außerhalb der RSV-Saisonen rehospitalisiert. Kein Kind (0,00%) wurde in der 2. RSV-Saison rehospitalisiert.

350 von 474 Kindern (73,84%) hatten keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe bzw. einen Score von  $< 4$ . 58 Kinder (16,57%) dieser Gruppe erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

16 von 350 Kindern (4,57%) erkrankten an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt. 15 Frühgeborene (4,00%) wurden in der 1. RSV-Saison

rehospitalisiert. 1 Kind wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 16 RSV-Fällen (4,57%) in der 1.Saison. 1 Frühgeborenes (0,29%) wurde außerhalb der RSV-Saisonen rehospitalisiert. Kein Kind (0,00%) wurde in der 2. RSV-Saison rehospitalisiert.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,57% auf 0,81% gesenkt werden. Dies ist ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,038$ ).

### **3.4.6.3 Mehrlinge**

#### **3.4.7 Mehrlinge**

296 von 789 Kindern (34,09%) waren Mehrlinge.

104 von 296 Kinder (35,14%) erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$  oder bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe. 22 Kinder (21,15%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 1 von 104 Kindern (0,96%) war der RSV Nachweis positiv. 1 Mehrling (0,96%) erlitt einen RSV-Infekt in der 1. Saison. Kein Kind (0,00%) erkrankte außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erlitt einen RSV-Infekt in der 2. Saison.

Bei 192 von 296 Mehrlingen (64,86%) bestand kein Grund für eine Prophylaxe mit Palivizumab. 39 der 192 ungeimpften Mehrlinge (20,31%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 16 von 192 Mehrlingen (8,33%) war der RSV-Nachweis positiv. 12 der ungeimpften Mehrlinge (6,25%) erlitten einen RSV-Infekt in der 1. Saison. 4 (2,08%) erlitten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erlitt einen RSV-Infekt in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 6,25% auf 0,96% gesenkt werden. Dies ist ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,026$ ).

### **3.4.7.1 Einlinge**

493 von 789 Kindern (62,48%) sind Einlinge.

158 von 493 Kinder (32,05%) erreichten einen RSV Score von  $\geq 4$ , bekamen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe ausgesprochen oder es lag eine CHD, BPD, CF oder Immundefizienz vor. 47 von 158 der Kinder (29,75%) mit Prophylaxe erlitten einen Atemwegsinfekt.

Bei 8 von 158 Kindern (5,06%) war der RSV-Nachweis positiv. 6 Kinder (3,80%) hatten einen RSV-Infekt in der 1. Saison. 2 Kinder (1,27%) hatten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erlitt einen RSV-Infekt in der 2. RSV-Saison

Bei 335 von 493 Kindern (67,95%) gab es keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe und der RSV-Score war  $< 4$ . 61 von 335 Kindern (18,21%) ohne Prophylaxe erlitten einen Atemwegsinfekt.

Bei 13 von 335 Kindern (3,88%) war der RSV-Nachweis positiv. 13 Kinder (3,88%) erlitten einen RSV-Infekt in der 1. Saison. 1 Mädchen wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 14 RSV-Fällen (4,17%) in der 1.Saison. 2 der 335 Kinder (0,60%) erlitten einen RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) machte einen RSV bedingten Atemwegsinfekt innerhalb der 2. Saison durch.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,17% auf 3,80% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,528$ ).

### **3.4.8 Nikotin in der Schwangerschaft**

#### **3.4.8.1 Nikotin**

78 der 789 (9,89%) Frühgeborenen waren Nikotin in der Schwangerschaft ausgesetzt. 19 Kinder erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

31 dieser 78 Kinder (39,74%) wurde eine Synagisprophylaxe im Arztbrief empfohlen, beziehungsweise sie erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ . 9 dieser Kinder (29,03%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Es trat kein RSV bedingter Infekt (0,00%) in dieser Gruppe auf.

Bei 47 dieser 78 Kinder (60,26%) bestand keine Indikation zur Synagisprophylaxe. 10 dieser Kinder (21,28%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

Bei 2 von 47 Kindern (4,26%) kam es zu einem RSV-Infekt. Bei 2 Kindern (4,26%) kam es zu einem Infekt in der 1. Saison. Kein Kind (0,00%) erkrankte außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 4,26% auf 0,00% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,360$ ).

### **3.4.8.2 Kein Nikotin**

711 der 789 Frühgeborenen (88,85%) waren keinem Nikotin ausgesetzt. 151 der Kinder erkrankten an einem Atemwegsinfekt.

231 der 711 Kinder (32,49%) wurde eine Synagisprophylaxe im Arztbrief empfohlen, oder sie erreichten einen RSV-Score von  $\geq 4$ . 60 dieser Kinder (25,97%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

9 von 231 Kindern (3,90%) erkrankten an einem RSV bedingten Infekt. Bei 7 Kindern (3,03%) kam es zu einem RSV-Infekt in der 1. Saison. Bei 2 Kindern (0,87%) kam es zu einem RSV-Infekt außerhalb der RSV-Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

480 Kinder (67,23%) hatten keine Empfehlung zur Synagisprophylaxe bzw. einen Score von  $< 4$ . 90 dieser Kinder (18,75%) wurden aufgrund eines Atemwegsinfektes rehospitalisiert.

27 von 480 Kindern (5,63%) wurden aufgrund eines RSV-Infektes rehospitalisiert. Bei 23 Kindern (4,79%) kam es zu einem RSV-Infekt in der 1. Saison. 1 Mädchen wurde in der 1. Saison zwei Mal rehospitalisiert, somit kam es zu 24 RSV-Fällen (5,00%) in der 1.Saison. Bei 6 Kindern (1,25%) kam es zu einem RSV-Infekt außerhalb der Saisonen. Kein Kind (0,00%) erkrankte in der 2. RSV-Saison.

Die Infektrate konnte in der 1. RSV-Saison durch die Gabe von Palivizumab von 5,00% auf 3,03% gesenkt werden. Dies ist ein nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,156$ ).

#### **3.4.9 Bronchopulmonale Dysplasie**

1 von 789 Frühgeborenen (0,13%) hatte eine bronchopulmonale Dysplasie.

Diesem Frühgeborenen wurde Synagis empfohlen und es kam im Verlauf zu keinem RSV-Infekt, jedoch zu einer einmaligen Rehospitalisierung aufgrund eines anderen Atemwegsinfektes.

#### **3.4.10 Angeborene Herzfehler**

9 von 789 Kindern (1,14%) hatten einen angeborenen Herzfehler, der hämodynamisch signifikant war. Jene Kinder sollten alle geimpft worden sein. 1 Kind erkrankte innerhalb der 1. RSV-Saison an einem durch RSV ausgelösten Atemwegsinfekt. Kein Kind erkrankte in der 2. RSV-Saison.

780 von 789 Kindern hatten keinen angeborenen Herzfehler, der hämodynamisch signifikant war.

#### **3.4.11 Zystische Fibrose**

Bei keinem der 789 Kinder wurde eine zystische Fibrose diagnostiziert.

#### **3.4.12 Immunsuppression/Immundefizienz**

Bei einem Kind (0,13%) war eine Immunsuppression notwendig. Dem Frühgeborenen wurde die RSV-Prophylaxe empfohlen. Es kam zu keinem Auftreten eines RSV-Infektes, jedoch zu einer 3-maligen Rehospitalisierung aufgrund anderer Atemwegsinfekte.

In der folgenden Tabelle 3.1 wurde die RSV-Inzidenz der einzelnen Risikogruppen noch einmal aufgeschlüsselt. Die Tabelle stützt sich auf die Ergebnisse aus Kapitel 3.4. In der Tabelle ist ersichtlich, wie viele Kinder der Risikogruppe angehören und wie viele eine Prophylaxe erhalten haben. Weiters wird die RSV-Inzidenz in der 1. Saison der geimpften Kinder im Vergleich zu der Inzidenz der ungeimpften Kinder aufgelistet.

Tabelle 3.1 RSV-Rate nach Risikofaktoren

	Total		Prophylaxe erhalten		RSV-Fälle 1. Saison mit Prophylaxe		RSV-Fälle 1. Saison ohne Prophylaxe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Buben	420	(63,23%)	129	(30,71%)	2	(1,55%)	17	(5,84%)
Mädchen	359	(46,77%)	133	(36,04%)	5	(3,76%)	9	(3,81%)
< 6 Monate	391	(49,56 %)	166	(42,46%)	4	(2,41%)	10	(4,44%)
> 6 Monate	398	(50,44%)	96	(24,12%)	3	(3,13%)	16	(5,30%)
Risikoentlassung	383	(48,54%)	187	(48,82%)	4	(2,14%)	12	(6,12%)
Normalentlassung	406	(51,46%)	75	(18,47%)	3	(4,00%)	14	(4,23%)
Geburtsgewicht < 1500g	323	(40,94%)	164	(50,66%)	4	(2,44%)	7	(4,40%)
Geburtsgewicht > 1500g	466	(59,06%)	98	(21,03%)	3	(3,06%)	19	(5,16%)
Neurologische Erkrankung	82	(10,39%)	50	(60,98%)	2	(4,00%)	2	(6,25%)
Keine neurologische Erkrankung	707	(89,60%)	212	(29,99%)	5	(2,36%)	24	(4,85%)
ältere Geschwister	315	(39,92 %)	138	(43,81%)	6	(4,35%)	10	(5,65%)
keine älteren Geschwister	474	(60,08%)	124	(26,16%)	1	(0,81%)	16	(4,57%)
Mehrling	296	(37,52%)	104	(35,14%)	1	(0,96%)	12	(6,25%)
Einling	493	(62,48%)	158	(32,05%)	6	(3,80%)	14	(4,17%)
Nikotin in der Schwangerschaft	78	(9,89%)	31	(39,74%)	0	(0,00%)	2	(4,26%)
kein Nikotin in der Schwangerschaft	711	(90,11%)	231	(32,49%)	7	(3,03%)	24	(5,00%)

### **3.5 Kombination von Risikofaktoren**

Folgende Risikofaktoren wurden in der nachstehenden Analyse berücksichtigt: eine Risikoentlassung (Nov-April), ein Alter zu Beginn der RSV-Saison von < 6 Monate, ein männliches Geschlecht, eine BPD, eine CHD, eine Erkrankung des Immunsystems, eine zystische Fibrose, eine neurologische Erkrankung, eine Mehrlingsschwangerschaft, ältere Geschwister, Nikotin in der Schwangerschaft und ein Gewicht von < 1500fg.

#### **Keine Risikofaktoren**

Bei 6 von 789 Kindern (0,76%) lagen keine Risikofaktoren vor.

Bei 0 von diesen 6 Kindern bestand eine Indikation zur Prophylaxe mit Synagis.

Bei allen 6 Kindern bestand keine Indikation zur RSV-Prophylaxe. Kein Kind (0,00%) erkrankte an einem RSV-Infekt.

#### **1 Risikofaktor**

Bei 75 von 789 (9,51%) Kindern lag 1 Risikofaktor vor.

Bei 5 der 75 Kindern (6,67%) bestand eine Indikation zur Prophylaxe. Kein Kind (0,00%) erkrankte an einem RSV bedingten Infekt.

Bei 70 der 75 Kindern (93,33%) bestand keine Indikation zur RSV-Prophylaxe. 1 der 70 Kinder (1,43%) erkrankte an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt.

#### **2 Risikofaktoren**

218 der 789 Kinder (27,63%) hatten 2 Risikofaktoren.

Bei 22 von 218 Kindern (10,09%) bestand eine Indikation zur Prophylaxe. 1 von 22 Kindern (4,55%) erkrankte an einem RSV-Infekt.

Bei 196 der 218 Kinder (89,91%) bestand keine Indikation zur RSV-Prophylaxe. 5 der 196 Kinder (2,55%) erkrankten aufgrund eines RSV-Infektes.

#### **3 Risikofaktoren**

260 der 789 Kinder (32,95%) hatten 3 Risikofaktoren.

Bei 82 von 260 Kindern (31,54%) bestand eine Indikation zur Prophylaxe. 5 der 82 Kinder (6,10%) erkrankten aufgrund eines RSV-Infektes.

Bei 178 der 260 Kinder (68,46%) lag keine Indikation zur RSV-Prophylaxe vor. 16 der 178 Kinder (8,99%) erkrankten aufgrund eines RSV-Infektes.

#### **4 Risikofaktoren**

Bei 172 von 789 Kindern (21,80%) lagen 4 Risikofaktoren vor.

Bei 103 von 172 Kindern (59,88%) bestand eine Indikation zur Prophylaxe. 2 der 103 Kinder (1,94%) erkrankten aufgrund eines RSV-Infektes.

Bei 69 von 172 Kindern (40,12%) lag keine Indikation zur RSV-Prophylaxe vor. 6 der 69 Kinder (8,70%) erkrankten aufgrund eines RSV-Infektes.

#### **5 Risikofaktoren**

Bei 49 von 789 Kindern (6,21%) lagen 5 Risikofaktoren vor.

Bei 41 von 49 Kindern (83,67%) bestand eine Indikation zur Prophylaxe. 1 Kind (2,44%) erlitt einen RSV-Infekt.

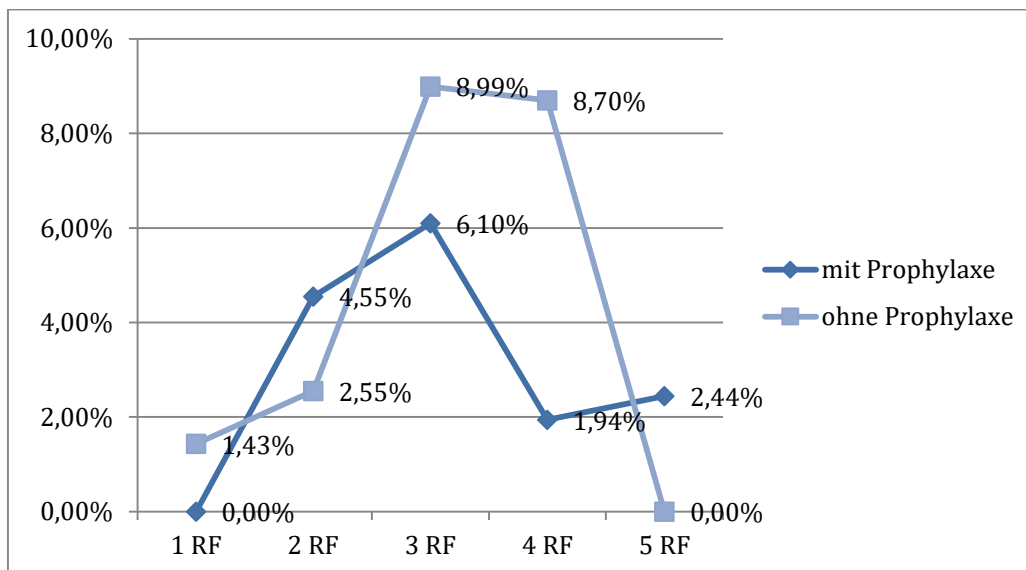
Bei 8 von 49 Kindern (34,78%) lag keine Indikation zur RSV-Prophylaxe vor. Kein Kind (0,00%) erlitt einen Atemwegsinfekt.

#### **6 Risikofaktoren**

9 von 789 Kindern (1,14%) hatten 6 Risikofaktoren. Bei allen bestand eine Indikation zur RSV-Prophylaxe. Es kam zu keiner RSV bedingten Rehospitalisation.

In Abbildung 3.7 ist der Anstieg der RSV bedingten Atemwegsinfekte in Bezug auf die Zunahme der Risikofaktoren grafisch dargestellt. Die Abbildung veranschaulicht die Ergebnisse aus dem Kapitel 3.5 noch einmal.

Abbildung 3.6 Diagramm Risikofaktoren/RSV-Inzidenz



### 3.6 Auswertung Rehospitalisierungen

#### 3.6.1 Gesamte Studienpopulation

Bei 38 PatientInnen kam es zu 41 Wiederaufnahmen aufgrund eines RSV-Infektes innerhalb der gesamten Nachverfolgungszeit. Der Median der Aufenthaltstage im Krankenhaus betrug 9,00 Tage (Bereich: 1 - 21). Der Mittelwert des Krankenhausaufenthaltes lag bei 8,57 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen mit Sauerstoffbedarf lag bei 11,11%, bei einem Median von 0,00 (0 - 12) Sauerstofftagen und einem Mittelwert von 1,71 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen, die invasiv beatmet werden mussten, lag bei 14,29%. Der Median der invasiven Beatmungstage bei 0,00 (0 - 10), bei einem Mittelwert von 1,43 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen, die auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, lag bei 28,57%. Der Median der Tage auf Intensivstation bei 0,00 (0 - 15), bei einem Mittelwert von 2,57 Tagen.

Der Median des chronologischen Alters bei Aufnahme betrug 3,00 (1 - 6) Monate und im Mittelwert 3,57 Monate.

Der LRTI-Score betrug im Median 3,00 (1-5) und im Mittelwert 2,95.

### **3.6.2 Kinder mit Prophylaxe**

Unter der Gruppe jener, die einen RSV-Score von  $\geq 4$  erfüllten oder bei denen eine BPD oder CHD vorlag oder denen eine Empfehlung im Arztbrief gestellt wurde, kam es zu 7 Rehospitalisierungen (bei 256 geimpften Kindern) aufgrund eines RSV bedingten Atemwegsinfektes in der 1. RSV-Saison. Der Median des Aufenthaltes im Krankenhaus betrug 8,00 Tage (Bereich: 4 - 15) und der Mittelwert lag bei 8,57 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen mit Sauerstoffbedarf lag bei 11,11 %. Bei einem Median an 0,00 (0 - 12) Sauerstofftagen und einem Mittelwert von 1,33 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen, die invasiv beatmet wurden, lag bei 34,62%. Der Median der invasiven Beatmungstage bei 0,00 (0 - 10) , bei einem Mittelwert von 1,11 Tagen.

Der Median des chronologischen Alters bei der Aufnahme betrug 2,00 (1 - 6) Monate und im Mittelwert 3,78 Monate.

Der LRTI Score betrug im Median 3,00 (2-5) und im Mittelwert 2,86.

### **3.6.3 Kinder ohne Prophylaxe**

Es kam zu 26 Rehospitalisierungen bei Kindern ohne Hinweis auf eine RSV-Prophylaxe in der 1. RSV-Saison. Der Median des Aufenthaltes im Krankenhaus betrug 8,00 Tage (Bereich: 1 - 21) und der Mittelwert lag bei 7,42 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen mit Sauerstoffbedarf lag bei 37,5%. Bei einem Median an 0,00 (0 - 16) Sauerstofftagen und einem Mittelwert von 2,56 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen, die invasiv beatmet wurden, lag bei 19,23%. Der Median der invasiven Beatmungstage bei 0,00 (0 - 16) , bei einem Mittelwert von 1,50 Tagen.

Der Anteil der PatientInnen, die auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, lag bei 21,86%. Der Median der Tage auf Intensivstation lag bei 0,00 (0 - 21) , bei einem Mittelwert von 2,00 Tagen.

Der Median des chronologischen Alters bei Aufnahme betrug 4,00 (1 - 11) Monate und im Mittelwert 5,03 Monate.

Der LRTI Score beträgt im Median 3,00 (1-5) und im Mittelwert 2,92.

### 3.6.4 Zuweisung an die Intensivstation

9 Kinder mit einem RSV bedingten Atemwegsinfekt mussten auf die Intensivstation verlegt werden. Bei 2 dieser 9 Kinder (22,22%) wurde zudem ein bakterieller Infekt nachgewiesen. Die Kinder waren bei der Aufnahme im Median 2 Monate alt (1 - 8). 5 von 9 (55,56%) waren männlich. 4 von 9 (44,44%) waren unter 1500g schwer bei der Geburt. 6 von 9 (66,67%) waren eine Risikoentlassung. 6 von 9 (66,67%) waren Mehrlinge. 5 von 9 (55,56%) hatten ältere Geschwister. 1 Kind hatte eine CHD, 2 Kinder eine neurologische Grunderkrankung und kein Kind war Nikotin in der Schwangerschaft ausgesetzt.

Die Tabellen 3.1 und 3.2 zeigen die Ergebnisse aus den Kapiteln 3.6.1 – 3.6.3 im Überblick. Gezeigt werden Aufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf, mechanische Atemunterstützung, Intensivaufenthalte, Schweregrad und Alter bei Infektion. Die Tabellen verweisen auf die Daten der gesamten RSV-Fälle, sowie die Daten der Kinder mit Prophylaxe und ohne Prophylaxe in der 1. Saison im Vergleich. Tabelle 3.1 zeigt die medianen Werte, Tabelle 3.2 zeigt die Mittelwerte. Der p - Wert wurde in beiden Tabellen zur Auswertung der statistischen Signifikanz berechnet. Der Wert bezieht sich auf den Unterschied zwischen Kindern mit und Kindern ohne Prophylaxe in der 1. RSV-Saison.

**Tabelle 3.2 Mittelwerte Rehospitalisierungen**

	Gesamt (n=41)	Mit Prophylaxe 1. RSV-Saison (n=7)	Keine Prophylaxe 1. RSV Saison(n=26)	p - Wert
<b>Aufenthaltsdauer (Tage)</b>	8,29	8,57	7,42	0,574
<b>Sauerstoffbedarf (Tage)</b>	2,29	1,71	2,46	0,694
<b>Anteil Sauerstoffbedarf</b>	13/41 (31,70%)	1/7 (11,11 %)	9/26 (34,62%)	0,299
<b>Atemunterstützung (Tage)</b>	1,41	1,43	1,5	0,965
<b>Anteil Atemunterstützung</b>	7/41 (17,07%)	1/7 (14,29%)	5/26(19,23%)	0,763
<b>PICU (Tage)</b>	2,02	2,57	2	0,795
<b>PICU (Anteil)</b>	9/41 (21,95%)	2/7 (28,57%)	6/26 (23,08%)	0,763
<b>Chronologisches Alter</b>	4,8	3,57	5,03	0,247
<b>LRTI Score</b>	2,95	2,86	2,92	0,902

**Tabelle 3.3 Mediane Rehospitalisierungen**

	Gesamt (n=41)	Mit Prophylaxe 1. RSV-Saison (n=7)	Keine Prophylaxe 1. RSV-Saison (n=26)	p - Wert
<b>Aufenthaltsdauer (Tage)</b>	9,00 ( 1- 21)	8,00 (4-15)	8,00 (1-21)	0,62
<b>Sauerstoffbedarf (Tage)</b>	0,00 (0-16)	0,00 (0-12)	0,00 (0-16)	0,503
<b>Anteil Sauerstoffbedarf</b>	13/41 (31,70%)	1/7 (14,29 %)	9/26(34,62%)	0,299
<b>Mechanische Atemunterstützung (Tage)</b>	0,00 (0-16)	0,00(0-10)	0,00 (0-16)	0,914
<b>Mechanische Atemunterstützung</b>	7/41 (17,07%)	1/7 (14,29%)	5/26 (19,23%)	0,763
<b>PICU (Tage)</b>	0,00 (0-21)	0,00 (0-15)	0,00 (0-21)	0,813
<b>PICU (Anteil)</b>	9/41 (21,95%)	2/7 (28,57%)	6/26(23,08%)	0,763
<b>Chronologisches Alter</b>	4,00 (1-11)	2,00 (1-6)	4,00 (1-11)	0,232
<b>LRTI Score</b>	3,00 (1-5)	3,00 (2-5)	3,00 (1-5)	0,949

## 4 Diskussion

### 4.1 RSV Hospitalisierungsrate

In dieser Studie konnte die RSV-Rehospitalisierungsrate durch die Gabe von Palivizumab in der 1. Saison von 4,93% auf 2,67% gesenkt werden. Der Vergleich wird in der 1. RSV-Saison gezogen, da die Kinder in diesem Zeitraum Synagis erhalten. Die Reduktion erwies sich als nicht signifikant ( $p = 0,093$ ), jedoch lässt sich eine tendenziell relevante Senkung feststellen. Der gesamte RSV bedingte Anteil an den Atemwegsinfekten lag ohne Prophylaxe bei 20,51 % und bei 8,41% bei Kindern mit Prophylaxe.

Die Rate von 2,67% an RSV-Rehospitalisierungen bei Durchführung einer Prophylaxe ist im Rahmen dessen, was in der Literatur beschrieben wird. In der Literatur schwanken die Raten zwischen 1,47% und 7,6 %. Die meisten großen Studien pendeln sich jedoch im niedrigeren Bereich ein.<sup>52,60,65,66,67,68</sup> In der Zulassungsstudie von Palivizumab wurde eine Reduktion der Infektrate auf 4,8% verzeichnet.<sup>69</sup> In der Kanadischen CARESS-Studie<sup>52</sup> wurden 13.310 geimpfte Kinder nachverfolgt. Es zeigte sich eine RSV-Rehospitalisierungsrate von insgesamt 1,47%. In einer US-amerikanischen Studie von Romero et al.<sup>65</sup> wurden über 4 RSV-Saisonen die Rehospitalisierungsrate von Kindern, die eine RSV-Prophylaxe erhalten haben, ausgewertet. Sie lag zwischen 1,5% und 2,9%. Bei Pedraz et al.<sup>66</sup> lag die Hospitalisierungsrate bei 3,95% unter Palivizumab. In Deutschland wurden 10.686 Kinder aus dem Palivizumabregister nachverfolgt. Unter Palivizumab lag die RSV-Inzidenz bei 2,5%.<sup>70</sup> Die höchste Quote an Rehospitalisierungen mit 7,6% wurde in Frankreich festgestellt, wobei hier sehr viel restriktiver bei der Prophylaxe vorgegangen wird. In der Studie waren über 50% der Kinder < der 28. SSW geboren und 81% der Kinder wiesen eine bronchopulmonale Dysplasie auf.<sup>71</sup>

Die Rate an RSV bedingten Infekten (20,51% Anteil an Infekten und eine Hospitalisierungsinzidenz von 4,93% in der 1. Saison) bei Kindern ohne Prophylaxe liegt niedriger als erwartet. Die Rehospitalisierungsrate liegt in verschiedenen Studien zwischen 5,0% und 13,25%.<sup>19,52,62, 71</sup> In der Impact-Studie<sup>62</sup> wurde eine RSV-Quote von 10,8% in der Gruppe, die ein Placebo

erhalten hat, festgestellt. Bei Pedraz et al.<sup>66</sup> lag die Hospitalisierungsrate ohne Prophylaxe bei 13,25%. Doering et al.<sup>19</sup> zeigten in Deutschland eine 5,2%ige RSV-Hospitalisierungsrate bei Kindern < der 35. SSW auf. In einer kanadischen Studie<sup>71</sup>, die die Effektivität von Palivizumab in zwei verschiedenen Städten untersuchte, lag die RSV-Rate ohne Prophylaxe zwischen 5,0% und 7,3%. Eine weltweite Metaanalyse aus dem Jahr 2005 schätzte den Anteil von RSV bei akuten Infekten der unteren Atemwege auf 22%.<sup>7</sup>

In dieser Studie konnte die RSV bedingte Hospitalisierungsrate um - 2,07 % gesenkt werden. Ein Review aus dem Jahr 2014 fasst Studien von 1999 - 2013 über die Effizienz der Prophylaxe mit Palivizumab zusammen. Die beschriebene Reduktion bei Kindern < 32. SSW unter Palivizumab lag zwischen 1,2% und 12,4%.<sup>72</sup> Die in dieser Studie gezeigte Reduktion ist im unteren Bereich dessen, was aus der Literatur zu erwarten war, jedoch fällt die Reduktion recht niedrig aus, was auch auf den geringen Anteil an RSV-Infekten in der Kontrollgruppe zurückzuführen ist.

## **4.2 Risikofaktoren**

Bei Buben wurde die RSV-Inzidenz durch Synagis von 5,84% auf 1,55% gesenkt ( $p = 0,037$ ). Die Reduktion in dieser Gruppe statistisch signifikant. Bei Mädchen wurde die Rate von 3,81% auf 3,76% gesenkt ( $p = 0,610$ ). Ohne Prophylaxe haben innerhalb der gesamten Nachverfolgungsperiode mehr Buben als Mädchen einen RSV-Infekt durchgemacht. Das Verhältnis von RSV positiven Infekten von Buben zu Mädchen liegt bei 1,328 : 1 (6,19% vs. 4,66% ohne Prophylaxe). Dass Buben statistisch häufiger an einem RSV-positiven Atemwegsinfekt erkranken, ist weitreichend bewiesen.<sup>20,41,46,48</sup> Das relative Risiko von Buben im Vergleich zu Mädchen wird mit 1.425:1 angenommen.<sup>41</sup>

Bei Kindern, die zu Beginn der RSV-Saison ein chronologisches Alter von weniger als 6 Monaten erreichten, wurde die RSV-Rate durch Palivizumab von 4,44% auf 2,41% gesenkt ( $p = 0,215$ ). Bei Kindern, die älter als 6 Monate zu Beginn der RSV-Saison waren, kam es zu einer moderaten Senkung von 5,30% auf 3,13% ( $p = 0,287$ ). Aus der Literatur ist bekannt, dass Kinder mit einem niedrigeren Alter ein höheres Risiko haben an RSV-Infekten zu erkranken.<sup>41, 42,43</sup> Diese Annahme spiegelt sich in den Ergebnissen dieser Studie nicht wider. Die Rate an RSV-

Infekten bei Kindern ohne Prophylaxe ist in den beiden Gruppen innerhalb der 1. RSV-Saison annähernd gleich (5,30% bei Kindern > 6 Monaten vs. 4,44% bei Kindern < 6 Monaten zu Beginn der RSV Saison). Betrachtet man auch die Fälle außerhalb der 1. Saison, so liegt die Rate an RSV-Erkrankungen bei Kindern < 6 Monaten mit 6,22% über der der Kinder > 6 Monate mit 4,97%.

Bei einer Erstentlassung aus dem stationären Bereich innerhalb der RSV-Saison reduzierte sich bei der Gabe von Palivizumab die Hospitalisierungsrate signifikant von 6,12% auf 2,14% ( $p = 0,044$ ). Bei Kindern, die außerhalb der RSV-Saison entlassen wurden, wurde die Rate an RSV-Fällen von 4,23% auf 4,00% unter Palivizumab gesenkt ( $p = 0,613$ ). In der 1. RSV-Saison war die RSV-Inzidenz mit 6,12% bei Kindern, die risikomäßig entlassen wurden, höher als mit 4,23% bei Kindern, die außerhalb der Saison entlassen wurden. In der kanadischen PICNIC-Studie<sup>47</sup> war das relative Risiko für einen Infekt bei einer Entlassung im Zeitraum von November - Jänner bei 4.89 im Vergleich zu Kindern, die in anderen Monaten geboren wurden. Im Vergleich dazu liegt das relative Risiko in dieser Studie bei 1,346 (95% CI: 0,559 – 3,027,  $p = 0,471$ ).

Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g wurde die Rehospitalisierungsrate von 5,16% auf 2,44% durch die Gabe von Palivizumab gesenkt ( $p = 0,254$ ). Bei Kindern mit mehr als 1500g Geburtsgewicht wurde die Rate der RSV-Hospitalisierungen von 5,16% auf 3,06% gesenkt ( $p = 0,284$ ). In der 1. Saison wurden entgegen den Erwartungen mehr Kinder mit > 1500g Geburtsgewicht rehospitalisiert (5,16%) als Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht (4,40%). In der Literatur gibt es wenige Hinweise darauf, dass ein geringes Geburtsgewicht ein relevanter Risikofaktor wäre. Die PICNIC Studie<sup>47</sup> fand bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile jedoch ein erhöhtes Risiko an einem RSV-Infekt zu erkranken. Das relative Risiko betrug dabei 2,19.

Das Risiko von Kindern, die eine neurologische Grunderkrankung haben, an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt zu erkranken, scheint erhöht zu sein.<sup>19,35,37</sup> Doering et al.<sup>19</sup> zufolge beläuft sich das relative Risiko bei vorliegenden neurologischen Problemen auf 3,6. Studien, die gezielt die Wirksamkeit von Palivizumab in dieser Gruppe untersuchten, wurden nicht gefunden. In dieser Studie wiesen Kinder mit Neurologie eine etwas höhere RSV-

Rehospitalisationsrate in den ersten 2 Lebensjahren von 6,25%, im Gegensatz zu Kindern ohne neurologische Erkrankung mit 4,85%, auf. Bei Kindern mit neurologischer Grunderkrankung wurde durch Palivizumab die Hospitalisierungsrate von 6,25% auf 4,00% ( $p = 0,510$ ) gesenkt. Bei Kindern ohne Neurologie gelang eine Senkung von 4,85% auf 2,36% ( $p = 0,089$ ).

Kinder mit älteren Geschwistern und ohne Palivizumabprophylaxe hatten mit 7,91% eine höhere RSV-Hospitalisierungsrate als Kinder ohne ältere Geschwister mit 4,57%. Das Vorhandensein von älteren Geschwistern erhöht auch in dieser Studie das Risiko, an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt zu erkranken. Dies ist aus der Literatur bereits bekannt. Das relative Risiko, an einem RSV-Infekt zu erkranken, liegt in den Studien zwischen 2,40 und 2,76.<sup>21,42,47</sup>

Es erkrankten 8,33% der Mehrlinge ohne Synagisprophylaxe an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt innerhalb der ersten 2 Lebensjahre. Im Gegensatz dazu erkrankten nur 3,88% der Einlinge ohne Prophylaxe an einem RSV bedingten Atemwegsinfekt. Bei Mehrlingen sank die RSV-Rate in der 1. RSV-Saison signifikant auf 0,96% ( $p = 0,026$ ). Mehrlingsschwangerschaften wurden in nur wenigen Risikoanalysen als Risikofaktor analysiert. In der spanischen FLIP-Studie<sup>42</sup> konnte eine Mehrlingsschwangerschaft nicht als Risikofaktor verifiziert werden. Bei Resch et al.<sup>51</sup> zeigte sich eine Mehrlingsschwangerschaft als Risikofaktor, mit einem relativen Risiko von 5,5.

In der Studie konnte kein erhöhtes Risiko für einen RSV bedingten Atemwegsinfekt bei Nikotinbelastung in der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Bei den 78 Kindern, die Nikotin während der Schwangerschaft ausgesetzt waren, lag die Rate an Infekten sogar unter derjenigen der Vergleichsgruppe. Ohne Palivizumab kam es zu einer Hospitalisierungsinzidenz von 4,26% bei Kindern, die Nikotin ausgesetzt waren. Bei Kindern, die keinem Nikotin ausgesetzt waren, lag die Inzidenz bei 5,63% in den ersten zwei Lebensjahren. In der Literatur stellt sich die Situation anders dar. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen der Mutter oder der Rauchbelastung im Haushalt und der RSV-Hospitalisierungsrate gezeigt werden.<sup>42,47,52</sup>

Aufgrund der geringen Fallzahl von Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, zystischer Fibrose, Immundefizienz und hämodynamisch signifikanten CHD ist es

nicht möglich, eine Aussage über die Effizienz von Palivizumab bei jenen Gruppen zu treffen.

Es zeigte sich auch in dieser Studie ein Anstieg der Rehospitalisierungen, wenn die Anzahl der Risikofaktoren zunahm. Bei einer durchgeführten Prophylaxe stieg die Infektrate von 0,00% bei 1 Risikofaktor, auf 4,55% bei 2 Risikofaktoren und weiter auf 6,10% bei 3 Risikofaktoren. Ab 4 Risikofaktoren sank die Inzidenzrate wieder, vermutlich aufgrund der kleiner werdenden Gruppengröße. Bei Kindern ohne Prophylaxe stieg die Inzidenzrate von 1,43% bei 1 Risikofaktor, auf 2,55% bei 2 Risikofaktoren, auf 8,99% bei 3 Risikofaktoren und lag bei 4 Risikofaktoren bei 8,70%. Bei mehr als 4 Risikofaktoren war ebenso eine sehr geringe Fallzahl vorhanden, worauf die Rate wieder sank. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei einer Zunahme der Risikofaktoren sich auch das Risiko, an einem RSV-Infekt zu erkranken, erhöht.<sup>18,19</sup>

### **4.3 Rehospitalisierungen**

Durch die Prophylaxe mit Palivizumab wurde die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nicht reduziert (Median mit und ohne Prophylaxe: 8,00 Tage; Mittelwert: 8,57 mit Prophylaxe vs. 7,42 Tage ohne Prophylaxe) Der Anteil an Kindern, die Sauerstoff benötigten, war mit 34,62% bei Kindern ohne Prophylaxe im Vergleich zu 14,29% bei Kindern unter Synagis deutlich erhöht. Bei der Länge des Sauerstoffbedarfs scheint jedoch nur ein geringer Unterschied zu bestehen (Median 0,00 Tage; 1,71 Tage mit Prophylaxe vs. 2,46 Tage ohne Prophylaxe)

Der Anteil der Kinder, die auf die Intensivstation überwiesen werden mussten, war bei Erhalt einer Prophylaxe höher (28,57% mit Prophylaxe vs. 23,08%). Der Schweregrad der Infekte war in beiden Gruppen annähernd gleich. Kinder, die eine RSV-Prophylaxe erhalten haben, waren bei Infektbeginn im Durchschnitt jünger als Kinder ohne Prophylaxe (Median 2,00 vs. 4,00).

Die Unterschiede in Aufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf, Bedarf an mechanischer Atemunterstützung, Parametern des Intensivaufenthalts, LRTI-Score und chronologischen Alters bei Infekt waren statistisch nicht signifikant.

Kinder, die auf die PICU zugewiesen wurden, waren besonders jung (Median 2 Monate). Auffallend war zudem, dass der Anteil von Mehrlingen und Kindern mit

Risikoentlassungen unter den Kindern jeweils 66,67% betrug. Mehrlinge waren im Vergleich zur Gesamtkohorte deutlich überpräsentiert.

#### **4.4 Saisonale Verteilung**

In dieser Studie kam es zu der erwarteten Häufung von RSV-Fällen in den Wintermonaten. Die höchsten Fallzahlen traten zwischen Dezember und März auf. Die meisten Kinder erkrankten innerhalb ihrer ersten RSV-Saison (80,49%). Die restlichen 19,51% erkrankten außerhalb der eigentlichen RSV-Saisonen. Die eine Hälfte vor und die andere nach ihrer ersten Saison. Innerhalb dieses Zeitraums erfolgt keine RSV-Prophylaxe und somit ist nicht zu erwarten, dass die Kinder in diesem Zeitrahmen geschützt sind. Interessant ist auch, dass es innerhalb der 2. RSV-Saison zu keinem Infekt gekommen ist.

Ähnliche Ergebnisse sind aus einer Studie, die in Deutschland und Österreich durchgeführt wurde, bekannt. Hier lag der mediane Beginn im Oktober und das mediane Ende im Mai. Auch hier traten 23% der RSV positiven Fälle außerhalb der Saison auf.<sup>6</sup>

#### **4.5 RSV-Erkrankung trotz Palivizumab**

Da in dieser Studie doch 2,67% der Kinder trotz Prophylaxe an einem RSV-Infekt erkrankten, stellt sich die Frage, warum es zu einem Versagen der Wirkung kommen konnte.

Ein kleiner Teil an RSV-Erkrankungen, die trotz Erhalt einer Prophylaxe auftreten, geht auf Mutationen im Virus zurück. Zhu et al.<sup>69</sup> fanden in 5% der RSV-Fälle, die trotz Erhalt von Palivizumab oder Motavizumab auftraten, resistente RSV-Varianten. Papenburg et al.<sup>73</sup> ermittelten bei Kindern mit Palivizumab und Infekt eine Mutationsrate von 8,7%. Oliveira et al.<sup>74</sup> machten in 10,2% resistente Mutationen bei Kindern mit RSV-Infekt trotz Prophylaxe ausfindig.

In einer deutschen Studie wurde bemängelt, dass viele KinderärztInnen in der Primärversorgung nicht den tatsächlichen Beginn der RSV-Saison in ihr Impfverhalten miteinbeziehen. Ungeachtet des tatsächlichen Beginns wurde meist im September mit der Palivizumab Prophylaxe begonnen. Bei langen Saisonen könnten so mehr als 5 Injektionen notwendig werden. Doch nur 35% der PatientInnen erhielten mehr als 5 Injektionen innerhalb einer Saison.<sup>68</sup>

Ein wichtiger Punkt ist die Compliance der PatientInnen. Es gibt Studien, die zeigen, dass eine verpasste Impfung zu einem signifikanten Anstieg an Infekten führte (4,4% versus 2,4%;  $p = 0,02$ ).<sup>72</sup> In der CARESS-Studie<sup>52</sup> zeigte sich, dass es einen Zusammenhang zwischen Anzahl der erhaltenen Injektionen und RSV positiven Atemwegsinfekten gibt (Risiko = 0,9; 95% CI: 0,8 - 1,0;  $p = 0,032$ ). Die PatientInnen erhielten  $98,2\% \pm 32,1\%$  ihrer geplanten Injektionen. Bezieht man die Compliance bezüglich Dosis und Intervall zusammen mit ein, waren 73,2% der Kinder compliant. In einem US-Review wurde die Compliance bezüglich der Prophylaxe mit Palivizumab untersucht. Die Compliance lag dabei zwischen 25 und 100%. Die Compliancerate war bei Kindern im Medicaid-Programm und bei ethnischen Minderheiten niedriger. Weitere Faktoren, die die Rate senkten, waren ein limitierter Zugang zum Gesundheitssystem, elterliche Vorbehalte gegenüber dem Nutzen der Prophylaxe, Transportprobleme und Sprachbarrieren.<sup>70</sup>

#### **4.6 Kosteneffizienz**

In einer Kosten-Effektivität-Analyse wurde die Therapie mit Palivizumab untersucht und zeigte sich als kosteneffizient. Bei der ersten Analyse (anhand der gewonnenen Lebensjahre) errechneten sich Kosten pro QALY/LYG von 34.956 Euro bei Frühgeborenen, 35.611 Euro für Kinder mit BPD, und 8.956 Euro für Kinder mit CHD. Bei der Kosten-Effektivität-Analyse anhand der qualitätskorrigierten Lebensjahre zeigte sich eine Ratio von 26.212 Euro von Frühgeborenen, 24.654 Euro bei Kindern mit BPD und 8.484 Euro bei Kindern mit CHD.<sup>6</sup>

#### **4.7 Limitationen der Studie**

Die Schwächen dieser retrospektiven Datenanalyse sind folgende: Die Analyse ist auf die Vollständigkeit und Korrektheit der Daten aus dem MEDOCS angewiesen. Wurden Diagnosen, Interventionen oder Empfehlungen nicht im System dokumentiert, waren sie für die Studie nicht nachvollziehbar. Da einige Abteilungen auf der Kinderklinik Graz Krankenakten noch in Papierform führen, könnten die Einträge im elektronischen System vernachlässigt worden sein.

Eine weitere Schwäche ist, dass das MEDOCS ein steiermarkweites System ist, das ausschließlich in Häusern der KAGES zur Anwendung kommt. Somit gibt es

keine Einträge über Kinder, die in anderen Bundesländern behandelt wurden. Weiters gibt es auch keine Daten über Kinder, die ambulant bei niedergelassenen KinderärztInnen betreut wurden. Die Studie kann nur eine Aussage über Kinder treffen, bei denen es zu einer Vorstellung in einem steiermärkischen Krankenhaus gekommen ist.

Die Erhebung von gewissen Risikofaktoren ist limitiert. Es konnten keine Daten über einen Kindertagesstättenbesuch, niedrigen sozioökonomischen Status oder RaucherInnen im selben Haushalt ermittelt werden. Dies führt dazu, dass der RSV-Score, der berechnet wurde, eher zu niedrig berechnet wurde, da diese Daten fehlen.

Weiters ist es nicht nachvollziehbar, ob die Prophylaxe mit Palivizumab komplett und korrekt durchgeführt wurde. In der Kinderklinik wird lediglich die Empfehlung zur Prophylaxe gegeben bzw. während der RSV-Saison die erste Gabe injiziert. Die weiteren Gaben sollten beim Kinderarzt/bei der Kinderärztin im Abstand von 30 Tagen erfolgen.

Bei der Datenanalyse fiel auf, dass bei einem Teil der Kinder kein RSV-Nachweis durchgeführt oder dokumentiert wurde. Bei 263 Aufnahmen bei 169 Kindern wurde in 22 Fällen keine RSV-Diagnostik durchgeführt (8,37%). Solche statistischen Probleme sind in der Literatur schon beschrieben. In einer deutschen Studie wurde festgestellt, dass nur bei 2/3 der Kinder mit Palivizumabprophylaxe und einem Infekt der Atemwege eine RSV-Diagnostik durchgeführt wurde.<sup>70</sup>

Die Studie umfasst im Vergleich zu großen Nachverfolgungsstudien auch nur eine vergleichsweise geringe Anzahl von 262 Kindern, die Palivizumab erhalten haben. In der kanadischen CARESS-Studie<sup>52</sup> wurden beispielsweise 13.310 Kinder, die Palivizumab erhalten haben, nachverfolgt. Bei diesen 262 Kindern kam es zu nur 9 RSV bedingten Rehospitalisierungen, 7 davon innerhalb der 1. RSV-Saison. Bei dieser geringen Stichprobenzahl stellt sich die Frage nach der Repräsentativität.

#### **4.8 Conclusio**

In der Studie konnte keine signifikante, jedoch eine tendenziell relevante Reduktion der RSV-Rate durch Palivizumab in der 1. RSV-Saison gezeigt werden (4,93% versus 2,67%,  $p = 0,093$ ). In dieser Studie schnitt Palivizumab schlechter

ab als in vielen internationalen Vergleichsstudien. Dies hängt zum Teil an der niedrigen Rate an Infektionen, die in der ungeschützten Kontrollgruppe verzeichnet wurden. Interessant zur weiteren Evaluation wäre es Daten über die Inzidenz im niedergelassenen Bereich zu erheben und daraufhin gegebenenfalls eine Kosten-Nutzen-Analyse für diese Altersgruppe durchzuführen. Das Risiko an einem RSV bedingten Infekt zu erkranken stieg mit Zunahme der Risikofaktoren stark an, wenn keine Prophylaxe durchgeführt wird. Dies lässt darauf schließen, dass ein Risikoscore zum Einsatz von Palivizumab durchaus sinnvoll ist. Die Gabe von Palivizumab zeigte, entgegen der Erwartungen, in dieser Studie nur geringe Auswirkungen auf Aufenthaltsdauer, Sauerstoffbedarf, Bedarf an Atemunterstützung, Intensivpflichtigkeit und Schweregrad des Infektes.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Collins PL, and J. E. J. Crowe. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In D M Knipe, P M Howley, D E Griffin, R A Lamb, M A Martin, B Roizman, and S E Straus (ed), *Fields virology*. 2007;5th ed.:1601-1646.
2. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *The Journal of general virology*. 1985;66 ( Pt 10):2111-2124.
3. Hall CB MC. Respiratory syncytial virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* 5th ed. 2000;2:1782-1801.
4. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9181):847-852.
5. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection*. 2002;30(4):186-192.
6. Resch B, Sommer C, Nuijten MJ, 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(1):e1-8.
7. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9725):1545-1555.
8. Hall CB, Douglas RG, Jr., Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infection and immunity*. 1981;33(3):779-783.
9. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2007;20(1):108-119.
10. Walsh E. HCB. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone. 2014;8.ed.
11. Garcia-Barreno B, Palomo C, Penas C, Delgado T, Perez-Brena P, Melero JA. Marked differences in the antigenic structure of human respiratory syncytial virus F and G glycoproteins. *Journal of virology*. 1989;63(2):925-932.
12. Ohuma EO, Okiro EA, Ochola R, Sande CJ, Cane PA, Medley GF, et al. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: the influence of age and previous infection on reinfection and disease. *American journal of epidemiology*. 2012;176(9):794-802.
13. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):588-598.
14. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(5):728-733.

15. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61(7):611-615.
16. Fauroux B, Gouyon JB, Roze JC, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, et al. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiology and infection*. 2014;142(7):1362-1374.
17. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-1052.
18. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(5):418-423.
19. 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(12):1188-1190.
20. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *The open microbiology journal*. 2014;8:71-77.
21. Haerskjold A, Kristensen K, Kamper-Jorgensen M, Andersen AN, Ravn H, Stensballe LG. Risk Factors for Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study of Danish Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015.
22. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2001;20(7):452-459.
23. Gouyon JB, Roze JC, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, M DIM, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiology and infection*. 2013;141(4):816-826.
24. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(10):961-965.
25. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New England journal of medicine*. 1982;307(7):397-400.
26. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatric cardiology*. 2000;21(5):433-438.
27. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(7):1723-1729.
28. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatric research*. 1999;46(6):641-643.
29. Philip AG. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Neonatology*. 2012;102(1):1-8.

30. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The open microbiology journal*. 2011;5:144-154.
31. Greenough A, Alexander J, Boit P, Boorman J, Burgess S, Burke A, et al. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. *Thorax*. 2009;64(6):490-495.
32. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Doring G, Knoop C, Lang AB, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4(2):77-87.
33. (ÖGKJ) ÖGfK-uJ. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2008;156(4):381-383.
34. Wang EE, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1984;311(26):1653-1658.
35. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simoes EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(6):810-817.
36. Pediatrics AAo. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-420.
37. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Muller A, Seidenberg J, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(6):485-491.
38. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, Storch GA, Osborne B, Gleaves CA, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *The Journal of infectious diseases*. 1992;165(6):987-993.
39. Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(10):1073-1076.
40. Moyes J, Cohen C, Pretorius M, Groome M, von Gottberg A, Wolter N, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010-2011. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208 Suppl 3:S217-226.
41. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(5 Suppl):S118-126.
42. 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(9):815-820.
43. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M, Merolla R, Papparatti UD, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *European journal of pediatrics*. 2007;166(12):1267-1272.

44. Hervas D, Reina J, Yanez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervas JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012;31(8):1975-1981.
45. Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA, Jr. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Academic emergency medicine* : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2008;15(10):887-894.
46. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115(1):e7-14.
47. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(9):806-814.
48. Semple MG, Taylor-Robinson DC, Lane S, Smyth RL. Household tobacco smoke and admission weight predict severe bronchiolitis in infants independent of deprivation: prospective cohort study. *PloS one*. 2011;6(7):e22425.
49. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *The Journal of pediatrics*. 1967;71(2):159-163.
50. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England journal of medicine*. 1999;340(16):1234-1238.
51. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Muller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *The Journal of infection*. 2005;50(5):397-403.
52. Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctot KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clinical & developmental immunology*. 2013;2013:917068.
53. Stagliano DR, Nylund CM, Eide MB, Eberly MD. Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(3):703-709.e702.
54. Kristensen K, Fisker N, Haerskjold A, Ravn H, Simoes EA, Stensballe L. Caesarean section and hospitalization for respiratory syncytial virus infection: a population-based study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(2):145-148.
55. *Pediatrics* AAo. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-1793.
56. Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics* : JPPT : the official journal of PPAG. 2009;14(2):75-85.
57. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd001266.
58. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):Cd003123.

59. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(3):Cd004878.
60. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. The New England journal of medicine. 2009;360(20):2079-2089.
61. MedImmune I. Synagis 2013. Available from: <http://www.medimmune.com/docs/default-source/pdfs/prescribing-information-for-synagis.pdf>.
62. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. Pediatrics. 1998;102(3 Pt 1):531-537.
63. Administration UFaD. Memorandum. Background package for BLA 125283 motavizumab. 2010.
64. Resch B. Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)-Prophylaxe. Pädiatrie & Pädologie. 2009;02.
65. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. The Pediatric infectious disease journal. 2003;22(2 Suppl):S46-54.
66. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. The Pediatric infectious disease journal. 2003;22(9):823-827.
67. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. Pediatric pulmonology. 2002;34(3):181-188.
68. Simon A, Nowak H, Sterz R. Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. Klinische Padiatrie. 2011;223(5):292-298.
69. Zhu Q, McAuliffe JM, Patel NK, Palmer-Hill FJ, Yang CF, Liang B, et al. Analysis of respiratory syncytial virus preclinical and clinical variants resistant to neutralization by monoclonal antibodies palivizumab and/or motavizumab. The Journal of infectious diseases. 2011;203(5):674-682.
70. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2010;16(1):46-58.
71. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. Pediatric pulmonology. 2006;41(12):1167-1174.
72. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. International journal of pediatrics. 2014;2014:571609.
73. Papenburg J, Carbonneau J, Hamelin ME, Isabel S, Bouhy X, Ohoumanne N, et al. Molecular evolution of respiratory syncytial virus fusion gene, Canada, 2006-2010. Emerging infectious diseases. 2012;18(1):120-124.
74. Oliveira DB, Iwane MK, Prill MM, Weinberg GA, Williams JV, Griffin MR, et al. Molecular characterization of respiratory syncytial viruses infecting children reported to have received palivizumab immunoprophylaxis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2015;65:26-31.

