

Diplomarbeit

**Verlauf und Inzidenz der RSV Infektion bei Kindern mit Zystischer
Fibrose**

Eine epidemiologische Untersuchung an der Kinderklinik Graz

eingereicht von

Jakob Friedrich Metz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Neonatologie

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

1 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 12.02.2016

Jakob Friedrich Metz eh.

2 Danksagungen

Für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. Resch danken. Er hat mir während der Datenerhebung und beim Schreiben stets freundlich geholfen und mir den Zugriff auf schwer erhältliche Veröffentlichungen ermöglicht.

Frau Dr. phil. Sigrid Oehler-Klein und Herrn Dr. med. Martin Klein danke ich herzlich für das Lektorat und die hilfreichen Anregungen.

Auch meiner Verlobten möchte ich an dieser Stelle für die große Hilfsbereitschaft danken.

3 Zusammenfassung

Verlauf und Inzidenz der RSV Infektion bei Kindern mit Zystischer Fibrose

Hintergrund: Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) sind die häufigste Ursache für Hospitalisierungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Rolle von RSV-Infektionen bei Patient_innen mit Zystischer Fibrose (engl. Cystic Fibrosis, CF) bzgl. Inzidenz und Verlauf ist noch immer nicht eindeutig geklärt. Es gibt bis dato keine kausale Therapie der RSV-Infektion, weshalb der monoklonale Antikörper Palivizumab in der Prophylaxe eine wichtige Rolle spielt.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse werden alle Patient_innen, die zwischen 1995 und 2012 geboren wurden und mit CF zwischen 1995 und 2013 an der Kinderklinik Graz behandelt wurden, auf Hospitalisierungen wegen RSV-assoziiertes Atemwegsinfekte untersucht. Darüber hinaus wird eine Gruppe von hypothetischen RSV-Infektionen definiert. Darin werden alle Patient_innen eingeschlossen, die während der ersten postpartalen RSV-Saison wegen eines respiratorischen Infekts hospitalisiert waren und nicht auf RSV getestet wurden. Des Weiteren wird die Wirksamkeit von Palivizumab in Bezug auf die Hospitalisierungsrate analysiert.

Ergebnisse: Es wurden 51 Patient_innen mit CF identifiziert, die insgesamt 171 mal wegen respiratorischer Infektionen hospitalisiert wurden. Zwei Patienten (3,9%) hatten drei bzw. vier RSV-assoziierte Hospitalisierungen. Das mittlere Alter bei der Aufnahme war 12,4 Jahre ($\pm 2,5$).

Es gab eine hypothetische RSV-Infektion in der ersten RSV-Saison (1,9%)
Seit der Einführung von Palivizumab (1999) haben 19 von 40 Kinder die Prophylaxe erhalten.

Schlussfolgerung: In unserer Kohortenstudie konnte für Patient_innen mit CF für die erste und zweite RSV-Saison kein erhöhtes Risiko für RSV-assoziierte Hospitalisierungen gezeigt werden. Damit ergibt sich kein Unterschied zwischen der Palivizumab-Gruppe und den Kindern, die keine Prophylaxe erhalten haben. Dennoch scheint RSV bei CF im Schulkindesalter eine Rolle zu spielen.

Schlüsselbegriffe: Respiratory Syncytial Virus, RSV, Zystische Fibrose, CF, Mukoviszidose, Palivizumab

4 Abstract

Clinical Course and Incidence of RSV-Infections in children with Cystic Fibrosis

Background: Infections with Respiratory Syncytial Virus (RSV) are the most common cause for hospital admissions in infants and young children. However, the role of RSV infections in children with Cystic Fibrosis (CF) is still unclear. To date no effective causal treatment for RSV infections is available. Thus, prophylaxis with the monoclonal antibody Palivizumab remains an important option.

Methods: In a retrospective single centre study at the University Children's Hospital Graz, Austria, we analysed all patients born 1995 - 2012 with CF, who were admitted for RSV-infections between 1995 and 2013. We also defined a group of hypothetical RSV infections with the following inclusion criteria: admission due to a respiratory infection during the first RSV season of life when no test for RSV was performed.

Furthermore we assessed the efficacy of Palivizumab in prevention of RSV related hospitalizations.

Results: We identified 51 patients who met the primary inclusion criteria. Two of them (3.9%) were admitted three and four times respectively due to RSV-infections. The mean age at admission was 12.4 years (± 2.5). One patient met the inclusion criteria for hypothetical RSV infections (1.9%). In total 171 admissions were necessary due to respiratory symptoms. Since 1999, the year Palivizumab was introduced, the prophylaxis was administered in 19/ 40 patients.

Conclusion: In our cohort, we could not demonstrate an increased risk of RSV infections for the first RSV season of life in children with CF. Therefore there was no difference in hospitalization rates between patients who received Palivizumab and those who did not. Yet the role of RSV infections and reinfections in schoolchildren and adolescents seems to be underestimated.

Keywords: Cystic Fibrosis, CF, Respiratory Syncytial Virus, RSV, Palivizumab

5 Inhaltsverzeichnis

1 Eidesstattliche Erklärung	2
2 Danksagungen	3
3 Zusammenfassung	4
4 Abstract	5
5 Inhaltsverzeichnis	6
6 Abkürzungen	8
7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	9
7.1 Abbildungen.....	9
7.2 Tabellenverzeichnis.....	9
8 Einleitung	10
8.1 Hintergrund.....	10
8.2 Respiratory Syncytial Virus (RSV).....	12
8.2.1 Erreger.....	12
8.2.2 Epidemiologie	12
8.2.3 Pathogenese und Klinik	13
8.2.4 Diagnostik	15
8.2.5 Komplikationen und „Post-RSV-Disease“	15
8.2.6 Risikofaktoren	17
8.2.6.1 Frühgeburtlichkeit/ BPD.....	17
8.2.6.2 Neuromuskuläre Erkrankungen	18
8.2.6.3 Angeborene Herzfehler.....	19
8.2.6.4 Down Syndrom	19
8.2.6.5 Weitere Risikofaktoren.....	20
8.2.6.6 Zystische Fibrose	20
8.2.7 Therapie.....	21
8.2.8 Prophylaxe/ Palivizumab.....	22
8.3 Zystische Fibrose (CF)	23
8.3.1 Genetik	24
8.3.2 Diagnostik	26
8.3.3 Therapie.....	26
8.4 Virale Atemwegsinfekte bei Zystischer Fibrose	29
8.5 Fragestellung der Studie	32

8.5.1 Hintergrund: Hypothetische RSV-Hospitalisierungen	32
9 Material und Methoden	33
9.1 Design/ Rekrutierung.....	33
9.2 Der LRTI-Score	36
9.3 Statistische Auswertung	36
9.4 Hypothetische RSV-Hospitalisierungen.....	37
10 Ergebnisse	38
10.1 Hauptzielgröße	38
10.2 Nebenzielgrößen	38
10.2.1 RSV-Hospitalisierungen	39
10.2.2 Nosokomiale RSV-Infektion	40
10.2.3 Saison-Abhängigkeit der Hospitalisierungen.....	40
10.2.4 Aufnahmediagnosen	41
10.2.5 Weitere Nebenzielgrößen	42
10.2.6 Palivizumab.....	43
10.2.7 Hypothetische RSV-Hospitalisierungen	43
11 Diskussion	44
11.1 Epidemiologie	44
11.2 Palivizumab bei CF.....	47
11.3 Hypothetische RSV-Infektionen.....	49
11.4 Limitationen	49
12 Literaturverzeichnis	52

6 Abkürzungen

RSV	Respiratory Syncytial Virus
CF	Cystic Fibrosis bzw. zystische Fibrose
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
AOM	Akute Otitis Media
RT-PCR	Real Time - Polymerase Chain Reaction
ICD-10	International Classification for Diseases, Version 10
LRTI	Lower respiratory tract infection
i.v.	Intravenös
i.m.	Intramuskulär
HZG	Hauptzielgröße
NZG	Nebenzielgröße
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SGA	Small for Gestational Age
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
IRT	Immunoreaktives Trypsinogen
RCT	Randomized Controlled Trial Randomisierte, kontrollierte Studie
p.p.	postpartal
ALRI	Acute Lower Respiratory Tract Infection

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungen

Abbildung 1 - intercostale Einziehungen bei IRDS (13).....	14
Abbildung 2 - Autosomal-rezessiver Erbgang (41).....	24
Abbildung 3 - CF Klassen (37)	25
Abbildung 4 - chronologisches Alter der RSV-Hospitalisierungen.....	39
Abbildung 5 - LRTI-Scores der RSV-Infektionen.....	40
Abbildung 6 – Saison-Abhängigkeit der Hospitalisierungen.....	41
Abbildung 7 - Aufnahmediagnosen	42

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Hospitalisierungsraten bei Kindern <24 Monaten (2000-2005) (8)	18
Tabelle 2 - Virusinfektionen bei CF (2).....	29
Tabelle 3 - ICD-10 Codes für Zystische Fibrose.....	33
Tabelle 4 - erhobene Variablen	34
Tabelle 5 - Kategorien "Aufnahmegrund"	35
Tabelle 6 - LRTI-Score	36
Tabelle 7 - Hospitalisierungsrate: keine Risikofaktoren vs. CF.....	45

8 Einleitung

8.1 Hintergrund

„Verlauf und Inzidenz der RSV-Infektion bei Kindern mit Zystischer Fibrose

Eine epidemiologische Untersuchung an der Kinderklinik Graz“. Hinter diesem Titel verbergen sich gleich mehrere brisante Fragen. Ist die Inzidenz von Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Kindern mit Zystischer Fibrose (CF) im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht? Oder ist sie sogar erniedrigt? Wie ist der Krankheitsverlauf? Verläuft die RSV-Infektion schwerwiegender? Wie ist das Outcome im Vergleich zu Patient_innen, die an keiner Grunderkrankung leiden?

Auch wenn sich die Lebenserwartung von Kindern mit CF sich in den letzten Jahren drastisch erhöht hat, stellt die CF noch immer eine unheilbare, chronische Krankheit dar. Die Patient_innen sind lebenslang in Betreuung. Noch vor 50 Jahren lag das mediane Überleben bei zwei Jahren, heute sind es über 40 (1).

Da die Krankheit nahezu alle Organsysteme betrifft, ist die Versorgung sehr komplex. Im Vordergrund steht aber meist die pulmonologische Komponente, denn in den Lungen manifestieren sich die Komplikationen dieser Krankheit am gravierendsten.

Ein besonderer Fokus wird stets auf die bakteriellen Atemwegsinfektionen bei diesen Patient_innen gelegt. Doch nicht nur Bakterien, sondern auch Viren stellen eine Bedrohung für Patient_innen mit CF dar. Der wichtigste Erreger viraler Atemwegsinfekte bei CF ist RSV (2). Aus diesem Grund wollen wir in der vorliegenden Arbeit einen Blick auf den Zusammenhang zwischen Zystischer Fibrose als Grunderkrankung und dem RS-Virus werfen.

Nach einführenden Informationen über RSV und die Zystische Fibrose soll der aktuelle Forschungsstand zum Thema beleuchtet werden.

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden alle Patient_innen, die zwischen 1995 und 2012 geboren und mit der Diagnose „Zystische Fibrose“ an der Grazer Kinderklinik zwischen 1995 und 2013 stationär wegen Atemwegsinfektionen behandelt wurden, auf RSV untersucht. Dabei ist die primäre Zielgröße die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von RSV-Infektionen. Diese Daten sollen im Weiteren erläutert werden. Wie wurden sie erfasst? Welche weiteren Parameter

wurden miterfasst? Wie wurden sie ausgewertet? Und natürlich: was sind die Resultate?

In der Diskussion schließlich werden unsere Ergebnisse dem aktuellen Stand der Wissenschaft gegenübergestellt. Dabei wird zu klären sein, ob die Ergebnisse mit unseren Überlegungen zur Epidemiologie und Pathophysiologie in Einklang zu bringen sind.

Die Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab ist bei bestimmten Indikationen eine etablierte Methode um RSV-Infektionen vorzubeugen. Eine weitere Frage der Studie wird sein, inwieweit Palivizumab sich in der zu untersuchenden Kohorte bewährt hat.

Zuletzt stellt sich die Frage, in welche Richtung sich die Forschung bewegen wird. Gibt es aus österreichischer Sicht Konsequenzen die aus den gewonnen Daten gezogen werden können?

8.2 Respiratory Syncytial Virus (RSV)

8.2.1 Erreger

Das Respiratory Syncytial Virus ist ein einzelsträngiges (single strand, ss) RNA Virus aus der Familie der Paramyxoviridae.

Es ist von einer doppelten Lipidschicht umhüllt in die Glykoproteine eingelagert sind. Das Genom codiert für 10 unterschiedliche Proteine, von denen zwei besonders entscheidend sind: das Fusions- (F-) und das G-Protein. Zwei Gruppen des Erregers werden unterschieden: RSV A und RSV B, wobei sich die Antigenstruktur der beiden Gruppen vor allem im G-Protein unterscheidet. Das ist zum einen für die Pathogenese entscheidend, da die große Variabilität des G-Proteins unter anderem die hohe Reinfektionsrate erklärt (3), heißt aber im Umkehrschluss auch, dass das F-Protein relativ konstant bleibt. Hier bietet sich ein Ansatz für therapeutische Überlegungen, denn ein möglicher aktiver Impfschutz sollte gegen das F-Protein gerichtet sein. Bisher steht ein solcher Impfstoff allerdings nicht zur Verfügung. Nachdem mit Formalin inaktivierte RSV-Viren in der klinischen Erprobung zu Todesfällen geführt hatten, wurde dieser Weg wieder verlassen (4). Auch die Verabreichung von hoch-gereinigtem F-Protein hat trotz vielversprechender Ergebnisse noch zu keinem zugelassenen Impfstoff geführt (5). Die einzige zugelassene Prophylaxe besteht in dem monoklonalen Antikörper Palivizumab, der ebenfalls gegen das F-Protein gerichtet ist und während der RSV-Saison monatlich i.m. verabreicht werden kann (s. 8.2.8).

Das Virus ist weltweit verbreitet und kommt sowohl beim Kind als auch bei Erwachsenen vor (6).

8.2.2 Epidemiologie

RSV ist der bedeutendste Erreger pädiatrischer Atemwegsinfektionen. Etwa 2,1 Millionen Kinder (extrapolierte Schätzung) unter 5 Jahren bedürfen in den USA jährlich medizinischer Betreuung (ambulant oder stationär) aufgrund einer RSV-Infektion. Davon sind 60% zwischen 2 und 5 und 40% unter 2 Jahren.

Von 5067 Kindern unter 5 Jahren, die wegen akuter Atemwegsinfekte hospitalisiert wurden, konnten Hall et al. bei 18% der Kinder RSV nachweisen (7).

Die durchschnittliche Hospitalisierungsrate von Kindern unter 2 Jahren ist 0,5% (5,2/1000). Dabei liegt die höchste altersspezifische Hospitalisierungsrate bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bei 2,5% (25,9/1000) (8).

Die Infektionen im Erwachsenenalter wurden lange Zeit unterschätzt. Sie sind wegen ihrer sehr inhomogenen klinischen Symptomatik häufig schwer zu diagnostizieren und in der virologischen Standarddiagnostik noch nicht etabliert (6).

Es gibt wenige Daten zur Inzidenz bei Kindern mit CF. Aus einer retrospektiven Studie, welche die Wirksamkeit von Palivizumab untersucht (n=75) ergibt sich eine RSV-Hospitalisierungsrate von 4% für die erste RSV-Saison ab der Diagnosestellung. Dabei ist allerdings zu beachten, dass 35 Kinder eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten haben, wenn man nur die unbehandelten Kinder berücksichtigt ergibt sich eine Rate von 7,5% (9).

In einem systematischen Cochrane-Review wurden die gängigen Datenbanken nach verblindeten randomisiert-Placebo-kontrollierten Studien (RCT) zu Palivizumab durchsucht. Dabei konnte lediglich eine Arbeit identifiziert werden, die leider nur als Abstract erhältlich ist. Unter den eingeschlossenen 186 Kindern gab es im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten je Arm jeweils eine RSV-assoziierte Hospitalisierung. Dies entspricht einer Hospitalisierungsrate über die ganze Stichprobe von 1,07%. Wenn man nur den Placebo-Arm (n=94) dieser Studie betrachtet, ergibt sich eine RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate von 1,06% (10).

8.2.3 Pathogenese und Klinik

Die Replikation des Virus findet im respiratorischen Epithel statt. Es kommt zur Synzytien-Bildung der Epithelzellen und zu einer konsekutiven Immunreaktion, die mit Zelluntergang und Inflammation einhergeht. Besonders die kleinen Luftwege, die Bronchiolen, sind betroffen. Hier führt die Inflammation zur Ödem-Bildung. Ödem, Zelldetritus und vermehrte Schleim-Produktion können in diesem Rahmen zu einer Verlegung der kleinen Luftwege führen. Daraus resultieren Überblähung, aber auch Atelektasen. Klinisch zeigt sich dieser Vorgang typischerweise in einer Bronchitis/ Bronchiolitis.

Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 8 Tage, wobei es durchschnittlich zwischen 4 und 6 Tage sind (11).

Das RS-Virus tritt relativ streng saisonal auf. Typischerweise reicht die RSV-Saison von November bis Mai mit einem Maximum zwischen Jänner und Februar. Außerhalb dieser Zeit sind Infektionen sehr selten (12).

Die klinische Manifestation der RSV-Infektion ist sehr vielfältig. Sie reicht von klinisch stummen Verläufen über die typische Bronchiolitis des Säuglings bis hin zum intensivpflichtigen IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome). Von den Hospitalisierungen wegen Bronchiolitis konnte bei 50 bis 90% RSV nachgewiesen werden; bei Pneumonien

waren es 5 bis 40% und bei Tracheobronchitis 10 bis 30% der Fälle (12).

Die Infektion äußert sich zunächst als Infekt des oberen Respirationstraktes; also mit Schnupfen, Husten und evtl. Fieber. Beim Säugling kann es zu Verweigerung der Nahrungsaufnahme, Erbrechen und AZ-Reduzierung kommen. Im Krankheitsverlauf entwickeln sich innerhalb weniger Tage die charakteristischen Symptome einer Infektion der unteren Atemwege (LRTI). Diese ist durch Dyspnoe, evtl. Zyanose und das typische Giemen als Ausdruck der Obstruktion gekennzeichnet.

Abbildung 1 - intercostale Einziehungen bei IRDS (13)



8.2.4 Diagnostik

Die im vorherigen Kapitel geschilderten Symptome sind der erste Hinweis auf eine RSV-Infektion. Die Kennzeichen der Bronchiolitis - Atelektasen, Überblähung und Giemen (12) - sind ebenfalls richtungsweisend. Das Alter der/ des Patienten_in sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da meist Kinder in den ersten Lebensjahren betroffen sind mit einem Häufigkeitsgipfel nach einem Monat (8).

Im Röntgenbild des Thorax zeigen sich typische Überblähungszeichen mit Abflachung des Zwerchfells. Bei schwerem Lungenbefall zeigen sich pneumonische Infiltrate, typischerweise im rechten Ober- oder Mittellappen (11).

Zum Erregernachweis stehen unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung.

Die Viruskultur war lange die Methode der Wahl, ist allerdings sehr aufwändig und hat deshalb immer mehr an Bedeutung verloren.

Die PCR (Polymerase Chain Reaction) ist ein sehr sensitives und spezifisches Verfahren. Auch sind bereits viele Labore mit den entsprechenden Kits und Primern ausgestattet. Mit der PCR lassen sich auch sehr geringe Mengen Virus-Genom nachweisen und mit der RT-PCR sogar quantifizieren. Der Nachteil dieser Methode ist, dass sie zum einen teuer ist und zum anderen nicht auf einer Station durchgeführt werden kann.

Im klinischen Alltag haben sich deshalb Enzym-Immuno-Assays (EIA) etabliert. Diese Schnelltests können mit einem Nasen- oder Rachenabstrich durchgeführt werden. Die Tests liefern das Ergebnis zum Teil schon nach 20 Minuten. Sensitivität und Spezifität liegen zwischen 80 – 90% (12). Allerdings ist die Aussagekraft des Tests wesentlich höher, wenn dieser während der RSV-Saison durchgeführt wird (14).

8.2.5 Komplikationen und „Post-RSV-Disease“

In den meisten Fällen ist die Infektion selbstlimitierend. Zwischen 0,1-1% der RSV-Infektionen verlaufen allerdings so schwer, dass eine stationäre Aufnahme nötig ist (11). Darüber hinaus wurden einzelne Risikofaktoren identifiziert, die mit einer besonders hohen Wahrscheinlichkeit für einen schweren Krankheitsverlauf assoziiert sind (s. 8.2.6).

Wie bei anderen respiratorischen Infekten hatte man auch bei RSV-Infektionen lange die Sorge, die entzündeten Luftwege seien für bakterielle Superinfektionen

anfällig (besonders für Pneumonien). Dieser Verdacht konnte für ansonsten gesunde Kinder jedoch nicht bestätigt werden (15). Wohl aber besteht der Verdacht, dass RSV-Infektionen den Verlauf von bakteriellen Pneumonien (*Streptococcus pneumoniae*) negativ beeinflussen (16).

Bei Patient_innen mit einer Grunderkrankung wie CF herrschen ganz andere Bedingungen vor. Hier könnten die Interaktionen zwischen bakterieller Kolonisation und viralem Infekt sehr wohl relevant sein (17).

Eine weitere Komplikation der RSV-Bronchiolitis ist die akute Otitis media (AOM). Bei mehr als der Hälfte der betroffenen Kinder findet sich oder entwickelt sich kurze Zeit nach der Bronchiolitis eine AOM (18).

Neben diesen bakteriellen Komplikationen kann es auch zu viralen Ko-Infektionen kommen. Durch die immer größere Verbreitung der multiplex-PCR können virale Mehrfachinfektionen sehr zuverlässig und sensitiv nachgewiesen werden. Die Prävalenz von zusätzlichen viralen Infektionen bei Kindern, die mit RSV-Infektionen hospitalisiert wurden oder in einer Ambulanz getestet wurden, liegt zwischen 19 und 35% (19).

Bis sich die Epithelien nach einer RSV-Infektion erholt haben, vergehen 4 – 8 Wochen (12). Diese lange Regenerationszeit geht mit einem umfassenden Remodelling einher. Die Umbauvorgänge sind sehr komplex und noch nicht vollständig verstanden, allerdings spielen Neuropeptide (wie Substanz P und Neurokinin 1) eine wichtige Rolle (20). In der wissenschaftlichen Debatte um die Pathophysiologie der Post-RSV-Erkrankung geht es um eben dieses Remodelling. Es ist anzunehmen, dass eine kindliche RSV-Infektion einen Risikofaktor für eine dem Asthma bronchiale ähnliche Erkrankung im Jugendalter darstellt (21, 22). Dabei sind die pathophysiologischen Überlegungen nicht mit denen des Asthma bronchiale zu verwechseln, bei dem die allergische Komponente im Vordergrund steht. In einer Studie von Blanken et al. wurden 429 ansonsten gesunde Frühgeborene (33.-35. SSW) randomisiert einfach-verblindet und placebokontrolliert mit Palivizumab behandelt. Endpunkt waren die Tage mit „recurrent wheezing“, also einem Giemen, das von den Eltern berichtet wurde. In der Verum-Gruppe waren dies signifikant weniger Tage (23). Auch wenn die Studie Schwächen hat (Verblindung), deuten die Ergebnisse dennoch an, dass für die Frage der Post-RSV-Erkrankung das RV-Virus ursächlich ist und nicht

umgekehrt Kinder mit vorbestehendem Giemen eher zu einer RSV-Infektion neigen.

8.2.6 Risikofaktoren

Eine etablierte Zielgröße zur Evaluation des Schweregrades einer RSV-Infektion ist die Hospitalisierungsrate. Es haben sich einige Risikofaktoren in einer Vielzahl von Studien gezeigt.

8.2.6.1 Frühgeburtlichkeit/ BPD

Frühgeburten oder Frühchen werden je nach ihrem Gestationsalter in drei Kategorien eingeteilt (24). Dabei wird immer vom ersten Tag der letzten Regelblutung gerechnet:

- Extremely preterm (<28 Wochen)
- Very preterm (28 bis <32 Wochen)
- Moderate/ late preterm (32 bis <37 Wochen)

Für die RSV-Infektion hat sich gezeigt, dass, je jünger ein Kind ist, desto größer sein Risiko für einen längeren Krankenhausaufenthalt ist (8).

Dies erklärt sich zum einen daraus, dass Frühgeborene anatomisch kleinere Lungenvolumina und damit auch eine relativ kleinere Oberfläche für den Gasaustausch haben; zum anderen liegt es an den niedrigen Antikörper-Titern (25).

Die Frage, ob zusätzlich eine Bronchopulmonale Dysplasie (BPD, engl.: Chronic Lung Disease, CLD) vorliegt, ist dabei ebenfalls entscheidend. Die BPD betrifft vor allem Frühgeborene, die längere Zeit intubiert und beatmet wurden.

In einer großen Studie zu Palivizumab (Impact-RSV) wurde in der Placebo-Gruppe bei Kindern mit Frühgeburtlichkeit (≥ 35 SSW) und zusätzlicher BPD eine Hospitalisierungsrate von 12,8% gefunden. Frühgeborene ohne BPD hatten eine Hospitalisierungsrate von 8,1% (26).

In einem Review von Resch et al. werden zu RSV-assoziierten Hospitalisierungen bei Frühgeborenen ohne BPD 18 Studien zitiert; die Hospitalisierungsraten lagen im Mittel bei ca. 10% (mit einer großen Spannweite von 0-44%). Für Frühgeborene mit BPD wurden 8 Studien analysiert und eine mittlere Hospitalisierungsrate von 19% (8,8-36,7%) gefunden; das ist signifikant höher

($p=0,016$)(27). Dabei ist anzumerken, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Gestationsalter untersucht wurden und unterschiedliche Altersgrenzen (<6 bis ≥ 24 Monate) bestimmt wurden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass bei jüngeren Kindern die Hospitalisierungsrate höher und auch der Verlauf schwerer ist (8).

Tabelle 1 - Hospitalisierungsraten bei Kindern <24 Monaten (2000-2005) (8)

Kinder < 24 Monate	N	RSV-HR/1000*	95% KI**
Alle Kinder (jedes GA)	559	5,2	4,8-5,7
Alle Reifgeborenen (≥ 37 SSW)	479	5,3	4,9-5,8
Alle Frühgeborenen (< 37 SSW)	56	4,6	3,4-5,8
≥ 35 SSW	494	5,1	4,7-5,5
32-34 SSW	23	6,9	4,3-10,1
29-31 SSW	6	6,3	2,0-12,4
< 29 SSW	12	19,3	8,4-34,0
Alle „very preterm“ (< 30 SSW)	15	18,7	10,0-30,0

*RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate/ 1000 Kinder, **95%-Konfidenzintervall

8.2.6.2 Neuromuskuläre Erkrankungen

In einer prospektiven Studie aus Deutschland wurden zwischen 1999 und 2005 - also für 6 RSV-Saisons - Kinder hinsichtlich ihrer Risikofaktoren untersucht. Von den 1541 Studienteilnehmer_innen hatten 73 eine vorbestehende neuromuskuläre Erkrankung. 56% davon hatten mindestens einen weiteren bekannten Risikofaktor für RSV-bedingte Hospitalisierungen (s. weiter unten). Dennoch wurde eine vorbestehende neuromuskuläre Erkrankung als unabhängiger Risikofaktor ermittelt und ist mit einem deutlich schwereren Krankheitsverlauf und auch einer höheren Rate an Intensivstations-Aufenthalten verbunden, als die RSV-Infektionen bei ansonsten gesunden Kindern (28).

Ein wesentlicher Grund dafür dürfte die muskuläre Schwäche des Atemapparates sein, besonders die des Zwerchfells. Diese bedingt eine eingeschränkte Fähigkeit, die Sekrete des unteren Respirationstraktes zu mobilisieren und abzu husten. Die Vorstellung ist, dass daraus zum einen eine höhere Infektionsneigung folgt und zum anderen ein verstärkter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur nötig ist, um eine suffiziente Ventilation zu gewährleisten. Da die Muskulatur aufgrund der

Grunderkrankung schneller Ermüdet ist es plausibel, dass bei Infekten des unteren Respirationstraktes eine muskuläre Ermüdung schneller in eine manifesten Ateminsuffizienz mündet als bei Kindern ohne neuromuskuläre Grunderkrankung (29).

8.2.6.3 Angeborene Herzfehler

In einer Studie zur Evaluation dieses Risikofaktors wurden 1287 Kinder mit hämodynamisch-wirksamen Herzfehler (CHD, congenital heart disease) in zwei Gruppen geteilt (die nach ethnischen und sozioökonomischen Gesichtspunkten gematcht wurden). Ein Arm wurde mit Palivizumab behandelt, der andere mit Placebo. Letzterer ergab eine RSV-Hospitalisierungsrate von 9,7%. Bei den zyanotischen Herzfehlern waren es 7,9%, bei den azyanotischen 11,8% (30). Damit liegt die Hospitalisierungsrate deutlich über der gesunder Kinder (vgl. 8.2.2). Auch die Rate an Rehospitalisierungen ist bei Kindern mit CHD wesentlich höher als im Vergleich zu jenen von Kindern ohne Risikofaktoren (31).

8.2.6.4 Down-Syndrom

Die Tatsache, dass bei Down Syndrom in ca. 45% der Fälle ein angeborener Herzfehler vorliegt, legt den Schluss nah, dass RSV-Infektionen bei diesen Patient_innen häufiger sind. Darüber hinaus finden sich allerdings häufig weitere anatomische Variationen und Dysgenesien wie Atemwegsfehlbildungen oder Muskeldystonien. Diese Voraussetzungen tragen wahrscheinlich zu einer erhöhten Infekt-Anfälligkeit bei diesen Patient_innen bei (32).

Eine retrospektive Studie aus den Vereinigten Staaten, die einen Zeitraum von 11 Jahren beobachtet, zeigte 85 RSV-assoziierte Hospitalisierungen in einer Kohorte von 680 Kindern mit Down-Syndrom in den ersten zwei Lebensjahren. 41% dieser Kinder hatten weitere bekannte Risikofaktoren für eine RSV-assoziierte Hospitalisierung. Unabhängig davon ergab sich eine Hospitalisierungsrate von 6,7%. Schließt man die Kinder mit bekannten bzw. etablierten Risikofaktoren aus, ergibt sich eine Hospitalisierungsrate von 4,2%. Eine Kontrollgruppe mit gesunden Kindern ergab im gleichen Zeitraum eine Hospitalisierungsrate von 1,2%. Damit ist das Down-Syndrom auch unabhängig von den begleitenden Beeinträchtigungen ein Risikofaktor (33).

8.2.6.5 Weitere Risikofaktoren

Eine Reihe weiterer Risikofaktoren wurde bereits identifiziert oder ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Beispielsweise ist anzunehmen, dass die RSV-Infektion bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie oder anderen thorakalen Malformationen bzw. Beeinträchtigungen schlimmer verläuft. Doch aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen liegen keine eindeutigen Daten zu diesen Fragen vor (25).

Bei Kindern mit Malignomen bzw. Chemotherapie, nach Stammzelltransplantationen oder Organtransplantationen mit anschließender Immunsuppression ist ebenfalls davon auszugehen, dass sie erstens ein höheres Risiko haben eine RSV-Infektion zu bekommen, und zweitens, dass der Verlauf schwerer ist. Das Gleiche ist für Kinder mit HIV-Infektion anzunehmen. Da es sich aber um eine sehr heterogene Gruppe von Patienten handelt, die oft als „immunkompromittiert“ zusammengefasst wird, sind weitere Studien abzuwarten. Bisher ist klar, dass eine niedrige Leukozytenzahl ein größeres Risiko für eine sekundäre Pneumonie darstellt und dass eine Kortison-Therapie, Alter < 2 Jahre und die zugrundeliegende Erkrankung das Risiko eines schweren Verlaufes der RSV-Infektion erhöhen (32).

8.2.6.6 Zystische Fibrose

Inwieweit die Zystische Fibrose einen Risikofaktor für RSV-Infektionen darstellt, ist die Kernfrage der vorliegenden Arbeit. Die meisten Publikationen zu diesem Thema beschäftigen sich mit der Frage nach der Wirksamkeit von Palivizumab bei Kindern mit CF.

Eine wichtige Studie in diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Cohen et al. (34). Diese Studie ist auch die einzige, die in das systematische Cochrane-Review eingeschlossen wurde (10). Die Autoren haben nach RCTs gesucht, deren primäre Endpunkte die RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate und die Mortalität sind. In der Studie von Cohen et al., die eine randomisierte, placebokontrollierte und verblindete Studie ist, wurden 186 Kinder mit CF in zwei Arme (Placebo: n=94; Palivizumab: n=92) geteilt. Der primäre Endpunkt war die RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate. Von dieser industriefinanzierten Studie wurde nur der

Abstract auf einem Kongress vorgestellt. Die Autoren des Cochrane-Reviews haben die Autoren der Studie jedoch kontaktiert und weitere Informationen erhalten und diese veröffentlicht. Ab dem Zeitpunkt der Intervention gerechnet (es wurden über 120 Tage Palivizumab oder Placebo verabreicht) wurde an Tag 150 und an Tag 300 evaluiert. Das Ergebnis war, dass in beiden Armen je ein Kind wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert wurde. Das entspricht einer RSV-Hospitalisierungsrate von 1,07% über die gesamte Stichprobe und für die Placebo- bzw. Verum-Gruppe 1,06% bzw. 1,08% (10). Diese Ergebnisse sind nicht signifikant.

Eine weitere Studie ist von Giebels et al. (9). In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden 76 Kinder mit CF auf RSV-assoziierte Hospitalisierungen untersucht. Dabei wurde jeweils die erste RSV-Saison ab CF-Diagnosestellung berücksichtigt. Von den 76 Fällen wurden 4% in der betreffenden Saison hospitalisiert. Für die Fälle, in denen Palivizumab gegeben wurde (n=35), ergaben sich 0% und für jene ohne Palivizumab (n=40) 7,5%.

8.2.7 Therapie

Eine kausale Therapie der RSV-Infektion steht derzeit nicht zur Verfügung. Alle therapeutischen Maßnahmen sind symptomatisch und bei schweren Verläufen auf die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen ausgerichtet. Ein konsequentes Monitoring ist in diesen Fällen nötig, um Komplikationen oder sekundäre bakterielle Infekte rechtzeitig zu identifizieren.

Die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie sind sehr begrenzt. Die Hoffnung, dass Ribavirin ein wirksames Virustatikum sein könnte, hat sich nicht völlig erfüllt und auch inhalative Steroide oder β_2 -Sympathomimetika werden zwar teilweise zur symptomatischen Therapie eingesetzt, eindeutige Empfehlungen gibt es jedoch nicht (11).

Der therapeutische Einsatz von Palivizumab bei intubierten Kindern mit RSV-Infektionen konnte zwar die Viruslast in den unteren Atemwegen reduzieren, eine Verbesserung des klinischen Verlaufs konnte aber nicht erreicht werden (35).

Die therapeutischen Limitationen unterstreichen die Bedeutung der Prävention. Nur durch strikte Hygienemaßnahmen und dem besonderen Schutz der Risikogruppen können schwere RSV-Infektionen effektiv vermieden werden.

8.2.8 Prophylaxe/ Palivizumab

Außer allgemeinen, präventiven Maßnahmen wie Händedesinfektion und Isolation von infizierten Kindern gibt es einen Wirkstoff, der das Risiko einer RSV-assoziierten Hospitalisierung unter bestimmten Voraussetzungen verringert.

Der monoklonale, humanisierte Antikörper Palivizumab bindet am F-Protein des RS-Virus und verhindert damit das Eindringen in die Wirtszelle.

Das F-Protein ist eines der relativ konstanten Proteine des Virus und wird bei allen Strängen exprimiert. Dadurch wirkt Palivizumab bei RSV A und B.

Seit August 1999 ist Palivizumab von der European Medicines Agency (EMA) für folgende Indikationen zugelassen (36):

- Frühgeborene ≥ 35 SSW in den ersten sechs Monaten
- Kinder < 2 Jahre, die wegen BPD behandelt wurden
- Kinder < 2 Jahren mit angeborenem, hämodynamisch relevanten Herzfehler

Diese Indikationen beruhen hauptsächlich auf der bereits erwähnten IMpact-RSV Studie (26) und der Studie von Feltes et al. (30) zu CHD und RSV.

Darüber hinaus gibt es aber eine breite Debatte über die „off-label“ Anwendung bei anderen Risikopopulationen wie z.B. bei CF, Down Syndrom oder Kindern mit angeborenen neuromuskulären Erkrankungen (s. auch 8.2.6).

Palivizumab wird während der RSV-Saison jeden Monat einmalig i.m. appliziert. Dabei beträgt die empfohlene Dosis 15mg/kg-Körpergewicht.

In den meisten Fällen wird Palivizumab sehr gut vertragen; jedoch - wie bei allen Antikörpern - kann es nach der Injektion zu lokalen Hautreizungen und Fieber kommen (1-10 von 100 Fälle) (36).

8.3 Zystische Fibrose (CF)

Zystische Fibrose (Mukoviszidose, engl. Cystic Fibrosis, CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte monogene Erkrankung. Sie manifestiert sich als Multisystem-Erkrankung. Symptome zeigen sich in den meisten Fällen in der frühen Kindheit. In Österreich wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf CF getestet.

Die zugrunde liegende Mutation befindet sich im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“-Gen (CFTR-Gen) auf Chromosom 7. Es codiert für ein Protein, das vor allem auf der apikalen Seite von Epithelzellen des respiratorischen, des intestinalen und des exokrinen Epithels vorkommt (37).

Ein Defekt in diesem Protein führt zu einer Dysfunktion der CFTR-medierte Chlorid-Sekretion und damit zu einer Regulationsstörung eines epithelialen Natriumkanals (ENaC). Der daraus resultierende extrazelluläre Natriummangel führt zu einer niedrigeren Osmolarität des Sekretes. Daraus resultiert, dass die Sekrete der betroffenen Zellen weniger Wasser enthalten und damit zähflüssiger werden (38). Der zähflüssige Schleim kann in den Atemwegen schlechter transportiert werden. Man spricht von einer erniedrigten „mukoziliären Clearance“. Damit ist gemeint, dass aufgrund der reduzierten Sekretmobilisation keine ausreichende Reinigung der Atemwege stattfindet. Die Vorstellung ist, dass im respiratorischen Epithel damit die Infekt-Anfälligkeit steigt (38). Das ist deshalb von Bedeutung, weil bakterielle Infektionen mit Problemkeimen wie *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* zu einem progredienten und irreversiblen Lungenschaden führen (2). Die genauen Mechanismen, warum Patient_innen mit CF häufiger unter Atemwegsinfektionen leiden sind allerdings noch nicht geklärt.

In anderen exokrinen Organen, wie beispielsweise im Pankreas, führt die erhöhte Viskosität der Sekrete zu einer reduzierten Ausscheidung von Pankreassaft und in weiterer Folge zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (39). Auch die Darmepithelien sind in ihrer Funktion gestört. Die insuffiziente Verdauung bewirkt, dass Kinder mit CF zum Teil nur sehr schwer gedeihen und oft untergewichtig sind.

Ein weiteres mit der gastrointestinalen Manifestation assoziiertes Problem ist der perinatale Mekoniumileus. Die erhöhte Viskosität der Sekrete zeigt sich auch im Mekonium, das nicht ausreichend abtransportiert werden kann und damit zur Obstruktion des Darmes führen kann. Nach der Perinatalperiode kann die gleiche

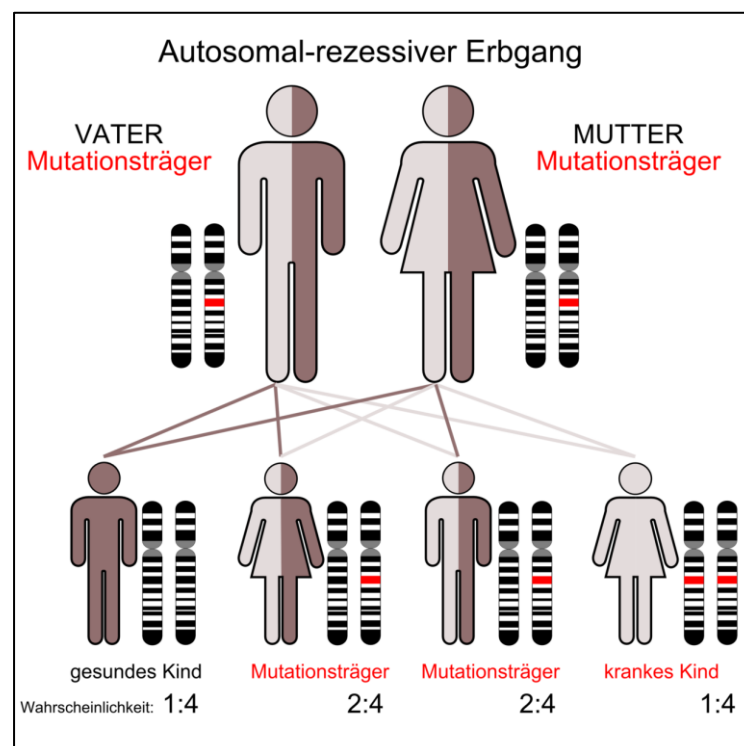
Pathophysiologie zum sog. Distalen Intestinalen Obstruktionsyndrom (DIOS) führen.

Bei männlichen Patienten äußert sich dieser Pathomechanismus darin, dass das Vas afferens häufig einseitig oder beidseitig gar nicht erst ausgebildet wird (Agenesie) (39).

8.3.1 Genetik

Die CF ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit. Nur wenn beide Allele des CFTR-Gens eine Mutation tragen kommt es zu einer klinischen Manifestation der Krankheit. Dabei kann es durchaus sein, dass die Eltern jeweils unterschiedliche Mutationen tragen (37). Für ein Paar, in dem beide heterozygote Anlagenträger sind, bedeutet das, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% ein homozygotes und damit höchstwahrscheinlich krankes Kind zur Welt kommt (s. Abbildung 2). Von 2500-4000 Neugeborenen weist eines eine Homozygotie für CF auf (40).

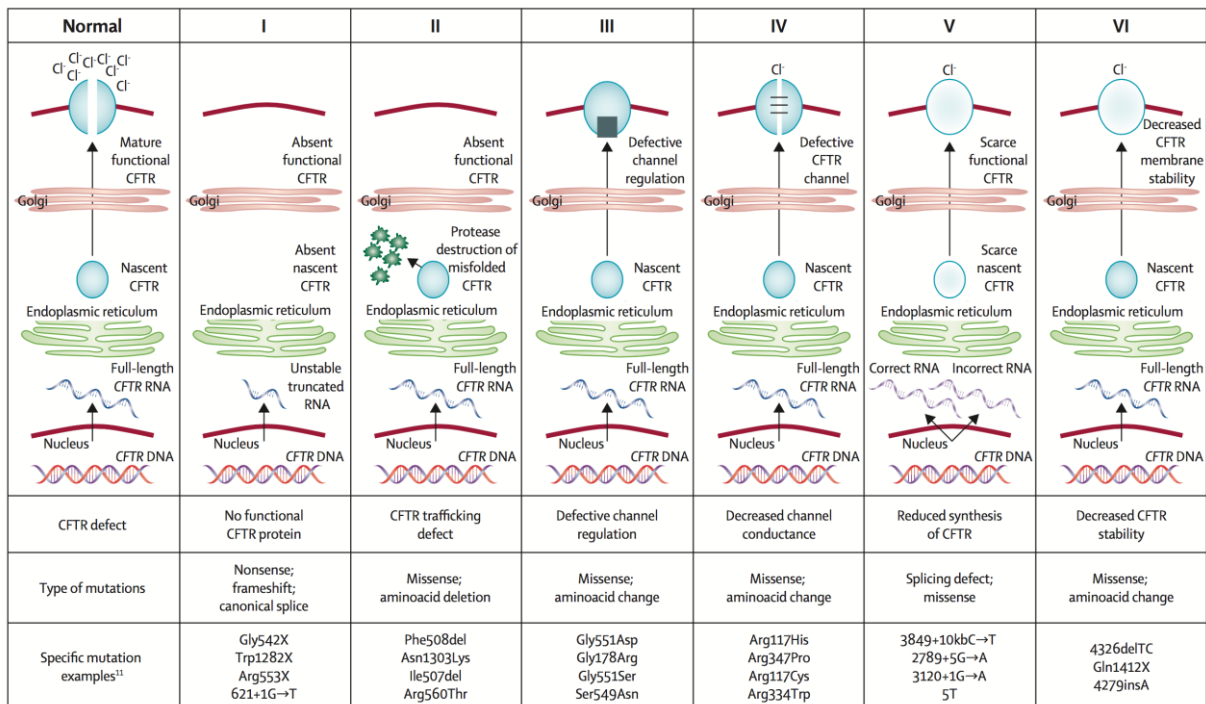
Abbildung 2 - Autosomal-rezessiver Erbgang (41)



Die unterschiedlichen Mutationen, die der CF zugrunde liegen, werden, je nachdem zu welcher Funktionseinschränkung sie im CFTR-Protein führen, in sechs Klassen unterteilt (s. Abbildung 3). In Klasse I führt meist eine non-sense-

Mutation zu einem vorzeitigen Stopp-Codon und damit zum vorzeitigen Ablesestopp während der Transkription. Daraus resultiert keine suffiziente Proteinbiosynthese und ein CFTR-Mangel ist die Folge. Bei Klasse II, der häufigsten Mutationsklasse, wird zwar das ganze Gen transkribiert und auch translatiert, jedoch in einer dysfunktionalen räumlichen Struktur. Damit ist es insuffizient und wird von Proteasomen zu größten Teil abgebaut. Die Genprodukte von Klasse III Mutationen werden vollständig synthetisiert und in die Membran eingebaut, jedoch sind die Regulationsmechanismen gestört und somit kommt es zu einer Dysfunktion. Klasse IV Mutationen ähneln denen der Klasse III; die Regulation funktioniert hier zwar, jedoch sind die Proteine nicht ausreichend für Ionen durchlässig. Bei Klasse V wird zu wenig CFTR-Protein gebildet. Grund ist eine Intron-Mutation, die zu einem fehlerhaften Splicing führt. Auch bei Klasse VI liegt ein Mangel vor. Hier liegt der Grund in einer nicht ausreichenden Membranstabilität des CFTR-Genproduktes. Dies führt zu einem Mangel und damit im Endeffekt zu den Symptomen der CF (37).

Abbildung 3 - CF Klassen (37)



8.3.2 Diagnostik

Seit 1998 wird in Österreich im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf CF getestet. Dabei wird der sog. IRT-Test angewendet. Bei diesem Verfahren wird die Konzentration von immunoreaktivem Trypsinogen im Blut bestimmt. Dieses Protein ist bei Kindern mit CF in der ersten Lebenswoche höher als bei gesunden Kindern und dient daher als sehr sensitiver, jedoch nicht sehr spezifischer Screening-Test für CF. Aus einem Blutstropfen, der zumeist aus der Ferse entnommen wird, wird der IRT-Wert bestimmt. Da dieser auch bei heterozygoten Anlageträgern erhöht sein kann oder in Fällen, in denen beide CFTR-Allele eine jeweils unterschiedliche CF-Mutation aufweisen, schließt sich an einen auffälligen IRT-Test meist ein Schweißtest oder direkt die genetische Bestimmung der zugrundeliegenden Mutation an (42).

Beim sog. Schweißtest werden Elektrolytkonzentrationen im Schweiß bestimmt. Es gibt unterschiedliche Testabläufe; generell wird aber durch lokale Pilocarbin-Behandlung (einem Parasympathomimetikum), Schwitzen induziert und der gewonnene Schweiß in einem Kapillarsystem gesammelt. Ein Wert von $> 60\text{mmol/L}$ für Na^+ und Cl^- gilt als diagnostisch (39).

Die genaue Bestimmung des Mutationstyps ist für die Prognose und die Therapie entscheidend. Deshalb wird bei einem positiven IRT- bzw. Schweiß-Test eine molekulargenetische Analyse und genetische Beratung durchgeführt. Eine genetische Beratung ist besonders in Bezug auf möglicherweise betroffene Geschwister wichtig, aber auch, wenn es um einen Kinderwunsch geht. Die CF kann auch pränatal diagnostiziert werden. Die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik und der in vitro Fertilisation (IVF) sollten mit werdenden Eltern genau erörtert werden.

8.3.3 Therapie

Eine etablierte und kausale Therapie der CF gibt es derzeit nicht. Deshalb hat die Prophylaxe in der Betreuung dieser Patient_innen einen besonderen Stellenwert. CF-Patient_innen werden meist langfristig in einem CF-Zentrum behandelt und ihre Betreuung durch den/die Haus- oder Kinderarzt/ärztin nimmt einen besonderen Stellenwert ein.

Aufgrund der Tatsache, dass die CF eine sehr seltene Erkrankung ist und nicht alle Patient_innen im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt werden, gibt es für viele etablierte Therapien nur sehr schwache Evidenz. Dennoch werden sie aufgrund ihrer Plausibilität durchgeführt.

In der Betreuung der CF-Patient_innen stellt das Management der pulmonalen Komponente einen der wichtigsten Bereiche dar. Regelmäßig wird die Lungenfunktion überprüft (z.B. Spirometrie), um eine subklinische Verschlechterung frühzeitig zu bemerken und den Verlauf zu dokumentieren (39).

Im frühen Krankheitsstadium wird Wert auf Thorax-Physiotherapie und eine Verbesserung der mukoziliären Clearance gelegt. Dabei kommt beispielsweise inhalative rhDNase zum Einsatz. Dieses Enzym katalysiert die Aufspaltung von DNA, die beim Untergang von Zellen (besonders Entzündungszellen) im Respirationstrakt anfällt. Damit wird das bronchopulmonale Sekret flüssiger und kann leichter mobilisiert werden. Der zugrundeliegende Gedanke ist, dass damit auch Pathogene besser aus den Atemwegen entfernt werden und die Infekt-Anfälligkeit sinkt (43).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist aus pulmonologischer Sicht die Eradikation von bakteriellen Erregern. Auch hier ist die zugrundeliegende Vorstellung, dass Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* in jungen Jahren leichter zu behandeln sind und eine frühe Behandlung von bakteriellen Infekten vor langjähriger Kolonisation und Inflammation schützt. Da eine spätere Lungenverschlechterung möglicherweise mit einer frühen Kolonisation zusammenhängt, ist es wahrscheinlich, dass eine chronische Inflammation zu einem Remodelling des respiratorischen Gewebes führt und damit die Morbidität erhöht. Leider gibt es z.Zt. noch keine schlüssige Evidenz die zeigt, dass dieses Vorgehen auch einen langfristigen Nutzen hat (44).

Eine weitere Komponente stellt die gastroenterologische Therapie dar. Vor allem die gestörte pankreatische Sekretion und die daraus resultierende exokrine Pankreasinsuffizienz (bis 90% d. F.) ist häufig. Die Therapie besteht in der oralen Supplementierung von Pankreasenzymen (Amylase, Lipase und Proteasen) und den fettlöslichen Vitaminen (39).

Eine neue Form der Therapie ist seit kurzem verfügbar. Ivacaftor - der erste Wirkstoff einer neuen Klasse von Therapeutika die direkt am mutierten CFTR-Genprodukt wirken - ist seit 2013 in Österreich erhältlich. Bisher besteht nur eine

Zulassung für die Klasse III Mutation Gly551Asp, die in ca. 4% der CF-Patient_innen vorliegt. Prinzipiell wirkt Ivacaftor aber auch bei Klasse IV Mutationen. Es verbessert die Durchlässigkeit des CFTR-Proteins für Cl⁻ und erhöht damit dessen Funktion (40, 45).

Der Wirkstoff Lumacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor eine vielversprechende Option bei der häufigsten CF-Mutation Phe508del. Bei dieser Klasse II Mutation kommt es zu Fehlern bei der Faltung des CFTR-Proteins. Zelluläre Kontrollmechanismen erkennen diese Fehler und das Protein wird abgebaut. Diesen Prozess unterdrückt Lumacaftor. Zusammen mit der erhöhten Durchlässigkeit für Cl⁻ durch Ivacaftor könnte also der Mehrzahl der Patienten geholfen werden. Die Datenlage ist leider noch nicht eindeutig, aber es gibt Studien, die einen signifikanten Vorteil zeigen (40). Inwieweit sich diese neuen Wirkstoffe langfristig bewähren, bleibt abzuwarten. Dennoch bieten sie als erste pharmakologische Therapie einen Wirkmechanismus, der das Problem der CF an der verursachenden Stelle beeinflusst.

Eine weitere Therapieform ist die Lungentransplantation. Diese wird bei einer finalen Beeinträchtigung der Lungen in Erwägung gezogen. Die Europäische CF Gesellschaft empfiehlt eine Listung unter folgenden Bedingungen (46):

- Erwartete FEV₁ ≤ 30%
- Zügige Verschlechterung, besonders bei weiblichen Patientinnen und jungen, männlichen Patienten
- Sauerstofftherapie
- Hyperkapnie
- Häufige Exazerbationen mit schlechtem Therapieansprechen

Des Weiteren wird empfohlen, eine Transplantation stets eng mit dem Transplantationsteam abzusprechen, da es aufgrund der Komplexität der Behandlung keine eindeutigen Guidelines gibt. Hier ist die Erfahrung der Therapeut_innen besonders gefragt.

8.4 Virale Atemwegsinfekte bei Zystischer Fibrose

Wie bereits erwähnt, spielen bakterielle Infektionen bei CF eine wichtige Rolle und führen zu regelmäßigen Krankenhausaufenthalten bei vielen Patient_innen. Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* bedürfen zum Teil mehrwöchiger antibiotischer i.v.-Therapie.

Aber neben Bakterien spielen auch Viren eine wichtige Rolle in der Betreuung von CF-Patient_innen.

In einer großen Übersichtsarbeit zu dieser Frage haben van Ewijk und Kolleg_innen 11 Studien analysiert (2). Diese Studien haben Patient_innen mit CF, die sich wegen einer pulmonalen Verschlechterung in Kliniken vorgestellt haben, auf virale Infektionen untersucht.

Tabelle 2 - Virusinfektionen bei CF (2)

Autor	Proben	% PIV	% ADV	% Infl. A+B	% RSV
Hiatt PW et al. (47)	26/150	15	15	26	21
Armstrong D et al. (48)	14/26	13	*	27	40
Collinson J et al.	51/119	*	*	*	*
Smyth AR et al.	44/157	12	9	12	9
Pribble CG et al.	23/80	5	*	41	14
Hordvik NL et al.	13/35	0	*	77	15
Ong ELC et al.	11/92	*	9	27	0
Ramsey BW et al.	98/398	29	7	12	21
Abman SH et al.(49)	12/30	18	8	0	58
Wang EL et al.	105	40	12	25	23
Petersen NT et al.	63/332	43	14	24	19

PIV: Parainfluenza Virus; ADV: Adenovirus; Infl.: Influenza Virus; *nicht veröffentlicht

In bis zu 40% der Fälle konnten Viren nachgewiesen werden im Vergleich zu nur 9% bei Patient_innen ohne Symptome einer respiratorischen Verschlechterung. Von anderen pulmonologischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale ist bekannt, dass in bis zu 80% der Fälle ein Virus für die Exazerbation verantwortlich ist. Man kann annehmen, dass Viren also auch bei CF zu akuten Verschlechterungen führen (2).

Das insgesamt am häufigsten detektierte Virus in der Übersichtsarbeit von van Ewijk et al. ist RSV. Damit ist klar, dass RSV-Infektionen mit einer erhöhten Morbidität bei CF einhergehen. Auch wird die große Bedeutung der RSV-Infektionen bei CF deutlich. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien und die prozentuale Verteilung der wichtigsten detektierten Viren in der erwähnten Übersichtsarbeit.

Aus den Studien, die in die Metaanalyse von van Ewijk et al. (2) einbezogen wurden, lassen sich zwar auch RSV-assoziierte Hospitalisierungsraten ableiten, aber die eingeschlossenen Studien haben zum Teil keine Kontrollgruppen oder geben das chronologische Alter der Hospitalisierungen nicht an. Deshalb sind diese Studien schlecht mit anderen epidemiologischen Daten vergleichbar. So ergibt sich z.B. für die Studie von Hiatt et al. (2, 47) eine RSV-Hospitalisierungsrate von 3/ 22 CF Patient_innen in drei Jahren. Das entspricht 13%.

In der Arbeit von Armstrong et al. (48) werden in fünf Jahren 7 von 80 CF-Patient_innen wegen RSV-Infektionen hospitalisiert. Das entspricht 8,7%.

In der Studie von Armstrong et al. (48) hat sich gezeigt, dass bei 52% der Patient_innen mit CF, die wegen respiratorischer Symptome stationär aufgenommen wurden, Viren als Ursache der Verschlechterung nachgewiesen werden konnten. 35% dieser Patienten entwickelten im Verlauf eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*; im Gegensatz zu 5% bei Patient_innen die nicht wegen viraler Infektionen hospitalisiert wurden. Die Autoren schließen daraus, dass respiratorische Virusinfekte mit einer erhöhten Anfälligkeit für *Pseudomonas*-Besiedelungen einhergehen (1, 48).

Auch ein anderer Pathomechanismus scheint eine Rolle zu spielen. Von Rhinoviren ist bekannt, dass sie bei mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedeltem respiratorischen Epithel im Falle einer Infektion zu einer Dissemination der vorhandenen Kolonien führen. Die Bakterien gehören zu den Biofilm-bildenden Keimen und besiedeln die infizierten Organe meist in Kolonien, welche durch den Biofilm geschützt sind. Die Vorstellung ist, dass virale Infektionen diesen Biofilm aufbrechen und damit eine großflächige Verteilung der Bakterien, beispielsweise in den Atemwegen, verursachen. Diese Dissemination könnte eine Ursache der klinischen Verschlechterung bei viralen Infekten sein. Es ist plausibel, dass ein ähnlicher Pathomechanismus auch bei RSV-Infektionen zum tragen kommt (50).

RSV-Infektionen scheinen auch die Virulenz von *Streptococcus pneumoniae* zu erhöhen. In vitro konnte für RSV-infiziertes respiratorisches Epithel bei Pneumokokken-Exposition eine höhere Virulenz der Bakterien nachgewiesen werden. Dies äußerte sich beispielweise in der erhöhten Expression bestimmter Gene, welche die Virulenz der Infektion determinieren (16).

8.5 Fragestellung der Studie

Diese Studie untersucht den Verlauf und die Inzidenz von Kindern mit CF an der Grazer Kinderklinik.

Wissenschaftlicher Hintergrund ist die nach wie vor nicht eindeutige Lage zu dieser Frage. Zwar gibt es viele Untersuchungen zur Wirksamkeit von Palivizumab bei Kindern mit CF, rein epidemiologische Studien gibt es jedoch wenige.

Auch die Frage, ob RSV-Infektionen bei Kindern mit CF schwerer verlaufen, ist noch nicht eindeutig geklärt.

Des Weiteren wird versucht, potentielle Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf zu identifizieren.

Darüber hinaus sollen Schlüsse über die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe gezogen werden. Dabei geht es zum einen um die Hospitalisierungsrate, zum anderen sollen aber auch Zusammenhänge mit der Hospitalisierungsdauer und dem klinischen Schweregrad der Infektion aufgedeckt werden.

8.5.1 Hintergrund: Hypothetische RSV-Hospitalisierungen

Für den Zeitraum der RSV-Saison (November bis April) wurde ein hypothetisches Modell berechnet. Dabei werden wahrscheinliche, jedoch nicht objektivierbar getestete RSV-Hospitalisierungen gesucht. Die folgenden Prämissen wurden dazu herangezogen:

1. Die überwiegende Anzahl der viralen respiratorischen Infekte in diesem Patient_innen-Kollektiv sind auf RSV zurückzuführen (2).
2. Nicht alle CF-Patient_innen mit respiratorischen Infektion werden mit einem objektivierbaren Testverfahren (z.B. RSV-Schnelltest) auf RSV getestet.
3. In den ersten 2 Lebensjahren ist die RSV-Inzidenz am höchsten (12).

Daraus kann gefolgert werden, dass Patient_innen mit CF und einem akuten Atemwegsinfekt im Zeitraum November bis April eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, dass eine RSV-Infektion vorliegt, diese aber nicht erkannt wird.

9 Material und Methoden

9.1 Design/ Rekrutierung

Diese Arbeit ist eine retrospektive single-center Kohorten-Studie an der Univ. Kinderklinik Graz. Es werden alle Patient_innen, die zwischen 1995 und 2012 geboren wurden und bei denen eine CF diagnostiziert wurde, erfasst. Diese Patient_innen werden systematisch auf Hospitalisierungen wegen respiratorischer Infekte im Zeitraum 1995-2013 untersucht. Damit werden Patient_innen, die 2012 geboren wurden, noch für das folgende Jahr erfasst.

Es wird eine Anfrage an das zentrale Patient_innen-Register gestellt. Unter Verwendung der ICD-10 Schlüssel können alle Patient_innen ermittelt werden, in deren Dokumentation diese Schlüssel verwendet wurden (s. Tabelle 3 - ICD-10 Codes für Zystische Fibrose).

Tabelle 3 - ICD-10 Codes für Zystische Fibrose

E84.-	Zystische Fibrose (inkl. Mukoviszidose)
E84.0	Zystische Fibrose mit Lungenmanifestationen
E84.1	Zystische Fibrose mit Darmmanifestationen. Distales intestinales Obstruktionssyndrom.
E84.8	Zystische Fibrose mit sonstigen Manifestationen
E84.80	Zystische Fibrose mit Lungen- und Darm-Manifestation
E84.87	Zystische Fibrose mit sonstigen multiplen Manifestationen
E84.88	Zystische Fibrose mit sonstigen Manifestationen
E84.9	Zystische Fibrose, nicht näher bezeichnet
Außerdem:	
P75*	Mekoniumileus bei zystischer Fibrose

Zunächst werden alle Verdachtsfälle identifiziert und aussortiert. Denn auch beim Verdacht einer CF werden die o.g. Schlüssel in der Dokumentation verwendet.

Die relevanten Fälle werden in einer Excel® Tabelle zusammengefasst.

Primärer Endpunkt (Hauptzielgröße, HZG) der Studie ist die Anzahl der Hospitalisierungen wegen RSV-assoziierten Infekten bei Kindern mit CF.

Die relevanten Patient_innen werden im Dokumentationssystem der Universitäts-Kinderklinik Graz (MEDOCS von SAP©) aufgerufen und es werden alle

stationären Aufenthalte systematisch untersucht. Jede Aufnahme aufgrund einer respiratorischen Verschlechterung oder einer Infektion des Respirationstraktes wird dabei in den Datensatz übernommen.

Die erhobenen Variablen können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4 - erhobene Variablen

Lable	Erläuterung	Skalenniveau
RSV	(ja/ nein/ nicht getestet)	Ordinal
Sex	Männlich/ weiblich	Nominal
Nikotin	Nikotin-Exposition im Haust (ja/nein)	Nominal
SGA	Small for gestational age (ja/ nein)	Nominal
Stillen	Stillen > 2 Wochen (ja/ nein)	Nominal
Mehrlinge	(ja/ nein)	Nominal
Frühgeburt	(ja/ nein)	Nominal
Impfungen	nach Impfplan (ja/ nein)	Nominal
Palivizumab	Prophylaxe nach Empfehlungen (51)	Nominal
Alter	Alter bei Hospitalisierung (in Monaten)	Skala
Aufnahmegrund	8 definierte Kategorien	Ordinal
Erreger	Erregernachweise wurden erfasst, jedoch nicht klassifiziert	
Von/ Bis	Aufnahmedatum – Entlassungsdatum	
Aufenthaltsdauer	In Tagen	Skala
St.p. PA	(ja/ nein)	Nominal
Aufnahme-Monat	Monat der stationären Aufnahme	Skala
RSV-Saison	Aufnahmedatum Nov.- April	Nominal
O2	Waren Sauerstoffgaben nötig	Nominal
ICU	Intensivstationsaufenthalt (ja/ nein)	Nominal
Beatmung	(ja/ nein)	Nominal
LRI-Score	1-5	Ordinal

Die Variable „RSV“ ist für die Berechnung der HZG entscheidend. Sie besagt, ob ein klinischer Test die RSV-Infektion bestätigt hat, ob ein negatives Testergebnis vorliegt oder ob kein Test durchgeführt wurde. Damit grenzt diese Variable alle nicht-RSV Hospitalisierungen von den RSV-bedingten Hospitalisierungen ab.

Die meisten Variablen dienen der Bewertung der Nebenzielgrößen. Hauptsächlich sollen hier mögliche Risikofaktoren identifiziert werden.

Mit der Variable „Sex“ soll die Geschlechterverteilung untersucht werden.

Die Variable „Nikotin“ bezieht sich auf innerhäusliche Nikotin-Exposition.

„SGA“ bezieht sich auf Kinder, die in der ersten Anamnese ein Gewicht unter der 10. Perzentile hatten.

Für „Stillen“ wurden 2 Wochen als Mindestdauer festgelegt. D.h., Kinder, die unter 2 Wochen gestillt wurden, werden als „nicht gestillt“ bewertet.

Da es retrospektiv/ anamnestisch nicht möglich ist, jede einzelne erhaltene Impfung zu erheben, wurde das Augenmerk darauf gelegt, ob nach dem österreichischen Impfplan geimpft wurde; daraus ergibt sich die nominal-dichotome Skalierung (ja/ nein).

Unter „Palivizumab“ wird angegeben, ob das Kind die RSV-Prophylaxe erhalten hat. Dabei werden 3 Kategorien unterschieden: keine Prophylaxe, nur die erste RSV-Saison, erste- und zweite RSV-Saison.

Das chronologische Alter ist jenes Alter, welches das Kind zum Zeitpunkt der Hospitalisierung (in Monaten) hat.

Für die Variable „Aufnahmegrund“ wurden die Kategorien definiert, die in Tabelle 5 aufgeschlüsselt sind.

Tabelle 5 - Kategorien "Aufnahmegrund"

0	RSV-Infektion
1	Pseudomonas aeruginosa Eradikation
2	pulmonale Verschlechterung
3	akuter respiratorischer Infekt
4	Laryngitis subglottica
5	Obstruktive Bronchitis
6	Hämoptyse
7	geplante i.v. Antibiotikagabe

Die Kategorien richten sich nach häufigen Aufnahmediagnosen innerhalb des Patient_innen-Kollektivs. Dabei sind besonders die Kategorien 3,4,5 und 6 von Bedeutung, da sich hinter diesen Diagnosen eine nicht erkannte RSV-Infektion verstecken kann. Diese Variable ist also stets in Zusammenhang mit den

Variablen „RSV“ und „Aufnahmemonat“ zu beurteilen. Für die statistische Beurteilung ergibt sich daraus die Variable „RSV Saison“, die zeigt, ob die Hospitalisierung innerhalb der RSV-Saison war.

Die nachgewiesenen Erreger zu jeder Hospitalisierung werden erfasst, aber außer für RSV und Pseudomonas aeruginosa ist keine Auswertung geplant.

„Von/ Bis“ dient der Erfassung des Aufnahme- bzw. Entlassungsdatums; daraus werden die Variablen „Aufenthaltsdauer“ und „Aufnahme-Monat“ errechnet.

Unter „St.p. PA“ verbirgt sich die Frage, ob zum Zeitpunkt der Hospitalisierung anamnestisch schon einmal eine Pseudomonas aeruginosa-Kolonisation stattgefunden hatte. Die Überlegung ist, dass eine Pseudomonas-Anamnese ein möglicher Wegbereiter für eine RSV-Infektion darstellen könnte.

Die Variable „LRTI-Score“ soll im folgenden Unterkapitel (9.2) erklärt werden.

9.2 Der LRTI-Score

Um den Schweregrad der Atemwegserkrankung, die zur Hospitalisierung geführt hat, einzuteilen, wird der LRTI-Score (s. Tabelle 6) verwendet. Dieser Score ist eine einfache und pragmatische Bestimmung, die sich für eine retrospektive Studie wie diese sehr gut eignet.

Tabelle 6 - LRTI-Score

0	kein Luftwegsinfekt
1	oberer Luftwegsinfekt
2	unterer Luftwegsinfekt <u>ohne</u> Atemnotsymptomatik
3	unterer Luftwegsinfekt <u>mit</u> Atemnotsymptomatik
4	unterer Luftwegsinfekt mit Sauerstoffbedarf
5	unterer Luftwegsinfekt mit Notwendigkeit einer Beatmung (inkl. CPAP), festgehalten wird der schlechteste Zustand des Kindes.

9.3 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten werden in der Excel®-Tabelle mit Mitteln der deskriptiven Statistik analysiert. Dabei werden die Messniveaus der Beschaffenheit der Daten angepasst (zu den Messniveaus s. Tabelle 4 - erhobene Variablen).

Streuung und Spannweite werden mittels Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minima und Maxima bestimmt.

Für einzelne Fragen werden induktive statistische Verfahren angewendet. Dabei werden je nach Verteilung der Daten (z.B. Normalverteilung) parametrische oder nicht-parametrische Testverfahren herangezogen. Die Stichproben werden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht.

9.4 Hypothetische RSV-Hospitalisierungen

Es werden alle Fälle, die als Aufnahmegrund einen akuten Atemwegsinfekt (s. Tabelle 5) haben, deren Aufnahme innerhalb der RSV-Saison liegt und bei denen eine RSV-Infektion nicht ausgeschlossen oder bestätigt wurde, als hypothetische RSV-Fälle angesehen und statistisch untersucht (s. 8.5.1). Dabei darf nicht vergessen werden, dass diese statistischen Ergebnisse nur eine grobe Einschätzung erlauben.

10 Ergebnisse

10.1 Hauptzielgröße

Die Abfrage beim zentralen Patient_innen-Register des LKH Univ. Klinikums mit den ICD-10 Codes ergab nicht nur Patient_innen mit Geburtsdaten im betreffenden Zeitraum (1995 – 2012), sondern auch ältere und jüngere Patient_innen. Des Weiteren wurden nicht nur gesicherte CF-Diagnosen dokumentiert, sondern auch jeder Verdachtsfall wurde erfasst. Die Daten wurden also zunächst nach den Einschlusskriterien gefiltert. Dabei ergaben sich 51 gültige Fälle.

In dieser Kohorte wurden zwei Patient_innen im untersuchten Zeitraum wegen RSV-Infektionen hospitalisiert. **Damit ergibt sich eine Hospitalisierungsrate von 3,9%**

Hospitalisierungen beziehen sich allerdings, wie erwähnt, auf 2 Patienten. Die beiden Patienten wurden drei bzw. vier mal wegen RSV-Infektionen stationär aufgenommen. Dabei ist besonders das Alter der Hospitalisierungen zu beachten: im Mittel lag es bei 12,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,5 Jahren (Min 8, Max 14,8 Jahre).

Für die erste und zweite postpartale RSV-Saison ergibt sich also eine RSV-Hospitalisierungsrate von 0%.

10.2 Nebenzielgrößen

Die 51 Patient_innen wurden insgesamt 171-mal wegen respiratorischer Infekte stationär aufgenommen. Im arithmetischen Mittel ergibt sich für jede_n Patienten/-in eine Hospitalisierungsrate von 7,5 Hospitalisierungen mit einer Standardabweichung von 8,69. Der Median von 1 mit einer Spannweite von 0-37 veranschaulicht diese Streuung noch deutlicher. Bei der Berechnung der mittleren absoluten Hospitalisierungen sind auch jene Patient_innen eingeschlossen, die keine atemwegsbedingten Hospitalisierungen hatten.

Die Zahl der Hospitalisierungen wegen einer RSV-Infektion liegt bei sieben. Von 171 Hospitalisierungen waren also sieben aufgrund einer nachgewiesenen ambulant erworbenen RSV-Infektion. Das ergibt eine Rate von 4%.

Von den 51 eingeschlossenen Kindern waren 28 Mädchen und 23 Jungen.

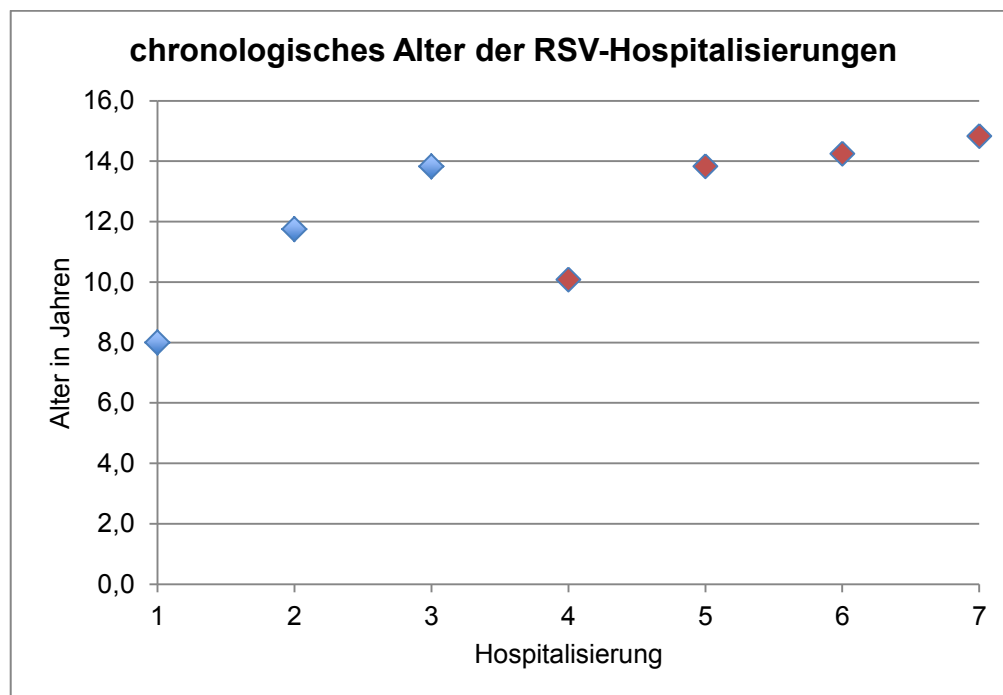
Die stationäre Aufenthaltsdauer war im Mittel 15,46 Tage mit einer Standardabweichung von 6,3 Tagen. Auch hier verdeutlichen der Median von 14 und die Spannweite von 1 – 61 die Verteilung etwas deutlicher.

10.2.1 RSV-Hospitalisierungen

Von den 171 Hospitalisierungen wurde bei 25 auf RSV getestet (14,6%). Dabei wurden die bereits erwähnten 7 positiven Fälle identifiziert und eine weitere nosokomiale Infektion. 17-mal wurde negativ getestet. Daraus ergibt sich, dass bei 146 Hospitalisierungen nicht auf RSV getestet wurde.

Aus Abbildung 4 kann das chronologische Alter der einzelnen Hospitalisierungen entnommen werden.

Abbildung 4 - chronologisches Alter der RSV-Hospitalisierungen

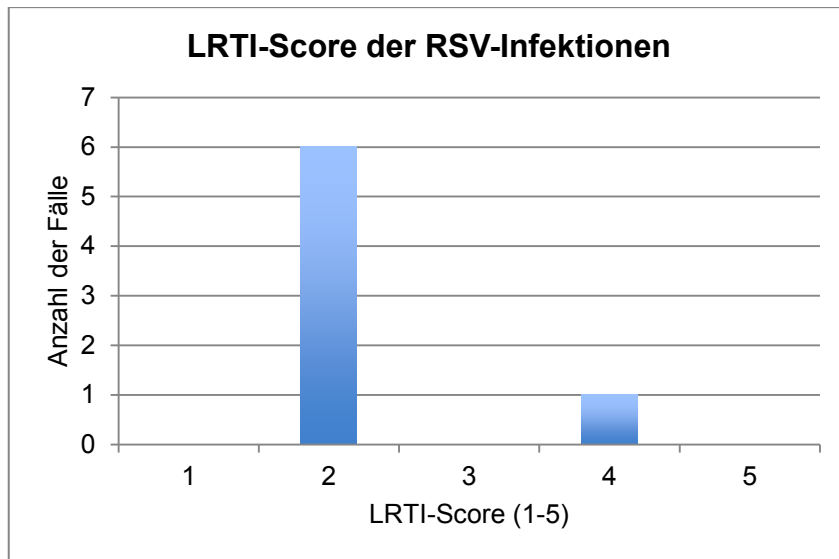


blau: Patient 1, rot: Patient 2

In einem Fall war die RSV-Infektion so schwer, dass Sauerstoff appliziert werden musste. Die anderen zeigten zwar Symptome der unteren Atemwegsinfektion; jedoch ohne Dyspnoe oder klinisch erfassbarer Atemnot.

Einen Überblick über den klinischen Verlauf der RSV-Fälle bietet Abbildung 5.

Abbildung 5 - LRTI-Scores der RSV-Infektionen



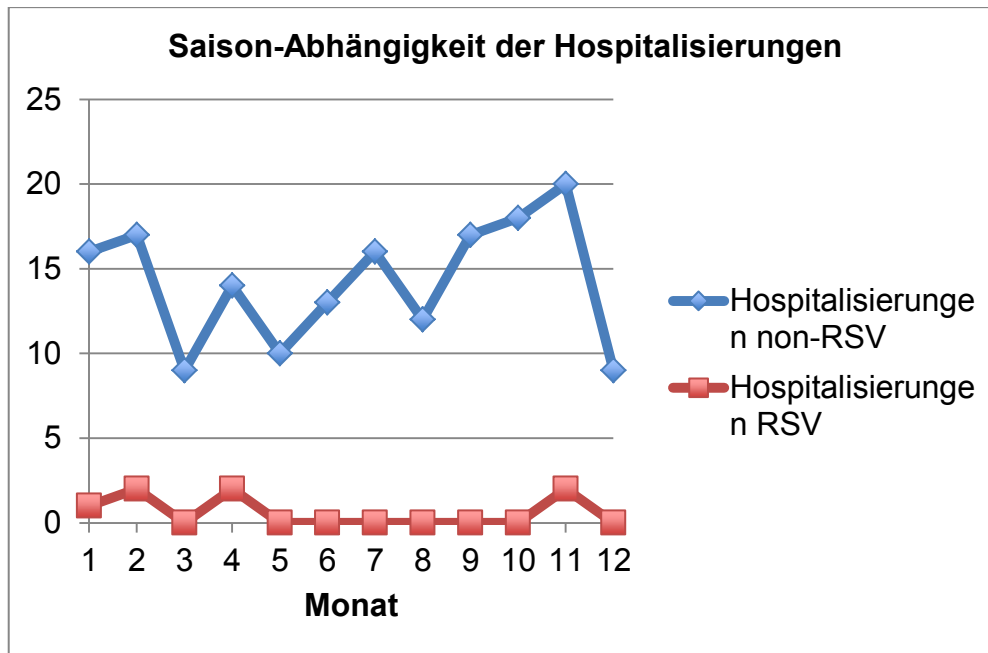
10.2.2 Nosokomiale RSV-Infektion

Wie bereits erwähnt, gab es einen nosokomialen RSV-Fall, der jedoch nicht die Einschlusskriterien der Studie erfüllt und damit nicht in die statistische Auswertung fällt. Dieses Kind litt unter einem sehr schweren CF-Verlauf und war ab der Geburt stationär, da es zunächst wegen eines Mekoniumileus operiert wurde und im Verlauf dann die RSV-Infektion erworben hat. Es handelte sich um ein Frühgeborenes, bei dem es während dieses Aufenthalts darüber hinaus zu einer Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* kam. Es ist der einzige Fall in dieser Studie, der auf der Intensivstation behandelt und mechanisch beatmet werden musste. Dieses Kind war ab der Geburt 61 Tage lang stationär.

10.2.3 Saison-Abhängigkeit der Hospitalisierungen

Der Aufnahmemonat aller Hospitalisierungen ist in Abbildung 6 dargestellt. Unter „Hospitalisierungen non-RSV“ sind alle Hospitalisierungen zusammengefasst, bei denen kein positiver RSV-Test vorliegt. Unter „Hospitalisierungen RSV“ sind alle ambulant erworbenen RSV-Infektionen aufgeführt. Die Abszisse zeigt den jeweiligen Monat. Die RSV-Infektionen sind nur zwischen November und April aufgetreten.

Abbildung 6 – Saison-Abhängigkeit der Hospitalisierungen



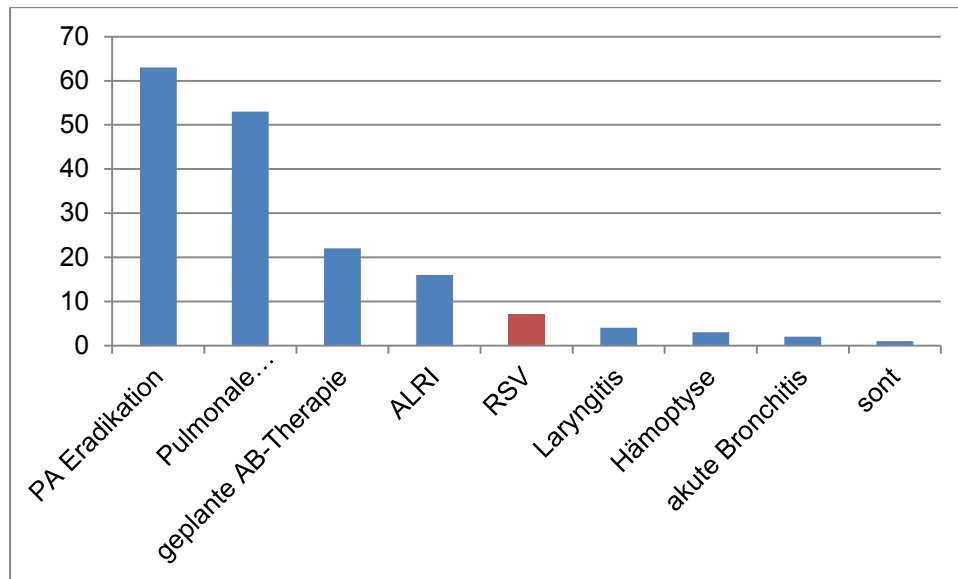
10.2.4 Aufnahme Diagnosen

In Abbildung 7 sind die unterschiedlichen Aufnahme Diagnosen dargestellt. Der weitaus häufigste Aufnahme Grund war mit 63 Hospitalisierungen die geplante stationäre Eradikation von *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Aufnahme Diagnose „pulmonale Verschlechterung“ bezieht sich auf den häufigen Fall, dass sich die pulmonale Situation der Kinder über einen längeren Zeitraum verschlechtert und eine Therapie durch den Hausarzt oder ambulant nicht zum erhofften Erfolg geführt hat. Dieser Fall trifft für 53 der 171 Hospitalisierungen zu. Eine ähnliche Konstellation verbirgt sich hinter der Aufnahme Diagnose „geplante i.v. Antibiose“. Hier wurde in einem Abstrich ein Keim nachgewiesen, der eine stationäre Behandlung erfordert und nicht *Pseudomonas aeruginosa* war. In 22 Fällen wurden Patient_innen wegen so einer chronischen Besiedelung des Respirationstraktes mit einem problematischen Keim stationär antibiotisch behandelt.

Aufgrund eines „akuten unteren respiratorischen Infekts (ALRI)“ waren 16 Hospitalisierungen notwendig, wegen „Laryngitis subglottica“ 4, wegen „Hämoptyse“ drei und wegen „obstruktiver Bronchitis“ zwei.

Abbildung 7 - Aufnahme Diagnosen



10.2.5 Weitere Nebenzielgrößen

Von den 51 Studienteilnehmern waren vier Frühgeborene (7,8%), eines davon hat die bereits beschriebene nosokomiale RSV-Infektion. Bei 33 Kindern ist sicher, dass sie Termingeburten waren, und bei 14 waren anamnestisch keine Daten zu dieser Frage zu erheben. Bei diesen Fällen, ist davon auszugehen, dass es sich um Reifgeborene handelt.

Insgesamt drei Kinder waren bei Geburt „small for gestational age“ (SGA), d.h. ihr Geburtsgewicht war unter der 10. Perzentile. Für 9 Kinder liegt das Geburtsgewicht nicht vor.

Die anamnestischen Angaben zur Nikotin-Exposition waren zu unvollständig, als dass sich eine Aussage daraus ableiten ließe.

Dies gilt auch für den Impfstatus der Kinder, auch hier liegen nur lückenhafte Daten vor.

25 Kinder wurden nach den definierten Kriterien gestillt. Doch auch für diese Variable waren die Daten oft unvollständig, so dass von einer tatsächlich höheren Rate auszugehen ist.

Bei einem Kind gibt es anamnestische Angaben zu einer Mehrlingsgeburt, dieses Kind wurde allerdings im untersuchten Zeitraum nie wegen eines respiratorischen Infektes hospitalisiert.

10.2.6 Palivizumab

Insgesamt haben 19 Kinder der Kohorte eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten: 13 davon nur in der ersten postpartalen RSV-Saison, eines nur in der zweiten und fünf in der ersten und zweiten Saison.

Für die Beurteilung ist wichtig, dass 11 Kinder vor 1999, also der Markteinführung der RSV-Prophylaxe, geboren sind.

Für eine Evaluierung von Palivizumab sind also 40 Kinder relevant, von denen 19 die Prophylaxe erhalten haben.

Eines der beiden Kinder, das wegen RSV-Infektionen stationär war, hatte im Säuglingsalter die Prophylaxe erhalten.

Die Hospitalisierungsdauer war in der mit Palivizumab behandelten Subgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu der Subgruppe ohne Prophylaxe (95%CI: 11,1-17,1 Tage vs. 13,8-16,9 Tage; $p=0,532$).

10.2.7 Hypothetische RSV-Hospitalisierungen

In einer zweiten Frage wurden hypothetische RSV-Infektionen definiert. Hier ergaben sich zwei Fälle, die wegen akuter Atemwegsinfekte in der ersten oder zweiten p.p. RSV-Saison stationär aufgenommen wurden.

Beide Fälle waren in der Saison 2009/10.

Ein Patient war 10 Monate alt und nur einen Tag stationär. Er hat keine RSV-Prophylaxe erhalten und hatte keine Anamnese für eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Der LRTI-Score bei dieser Hospitalisierung lag bei zwei, d.h. es lagen Symptome einer unteren Atemwegsinfektion vor, jedoch keine Atemnot.

Der andere Patient war 20 Monate alt und fünf Tage stationär. Bei ihm betraf es die zweite p.p. RSV-Saison und er hatte eine Palivizumab-Prophylaxe für die erste und zweite Saison. Der LRTI-Score lag ebenfalls bei 2 (s. Der LRTI-Score).

In beiden geschilderten Fällen kam es weder zu zusätzlichem Sauerstoffbedarf, noch zu Intubations- oder Beatmungspflichtigkeit.

11 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen, die sich primär mit der epidemiologischen Frage der RSV-Infektionen bei CF beschäftigen.

Besonders aus österreichischer Sicht gibt es hierzu bisher sehr wenig Daten. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist diese Frage sehr brisant, da mit der einzig wirksamen Prophylaxe, Palivizumab, ein sehr kostenintensiver Wirkstoff zur Verfügung steht.

11.1 Epidemiologie

Der beobachtete Zeitraum der Studie ist mit bis zu 18 Jahren sehr lang. Nur deshalb konnten die beiden Patienten mit RSV-Hospitalisierungen überhaupt identifiziert werden. Die meisten Studien zum Thema RSV beschäftigen sich mit den ersten zwei Lebensjahren, da bekannt ist, dass RSV in dieser Zeit die größte altersspezifische Inzidenz aufweist (8-10, 52).

Wenn wir also zum einen die Inzidenz von RSV-Hospitalisierungen bei gesunden Reifgeborenen heranziehen, so werden in den ersten beiden Lebensjahren ca. 0,5%-1% aller Kinder hospitalisiert (8, 11). Zum Vergleich können wir den Placebo-Arm der einzigen RCT zu Palivizumab von Cohen et al. heranziehen. Diese Kinder (n=94) haben eine diagnostizierte CF und wurden nicht mit der Prophylaxe behandelt. Die Hospitalisierungsrate in einem Zeitraum von 12 Monaten war 1,06% (34). Eine retrospektive Studie von Giebels et al. hat ebenfalls die Wirksamkeit von Palivizumab untersucht. Hier wurden aus Patient_innen-Akten alle CF-Fälle identifiziert und retrospektiv auf RSV-Hospitalisierungen und die Frage nach einer Prophylaxe mit Palivizumab untersucht. Wenn wir die Gruppe der nicht behandelten Kinder betrachten, so finden wir eine RSV-Hospitalisierungsrate von 7,5% für die erste RSV-Saison nach der Diagnosestellung (9). In der vorliegenden Studie an der Kinderklinik Graz wurde für die ersten beiden Lebensjahre eine RSV-Hospitalisierungsrate von 0% über die gesamte Kohorte gefunden. Es kommen also Patient_innen vor, die mit Palivizumab behandelt wurden und welche, die nicht behandelt wurden (s. dazu 11.2). Tabelle 7 fasst diese Ergebnisse zusammen und stellt sie der Hospitalisierungsrate von ansonsten gesunden Kindern ohne Risikofaktoren jenen mit CF gegenüber.

Tabelle 7 - Hospitalisierungsrate: keine Risikofaktoren vs. CF

	Keine RF (8, 11):	CF: Metz et al.	CF: Cohen et al. (34)	CF: Giebels et al. (9)
HR:	0,5-1%	0%	1%	7,5%

HR: RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate; RF: Risikofaktoren

Es gibt noch weitere Studien zu dieser Frage, z.B. von Armstrong et al. (48). Hier wurden in einem Zeitraum von vier Jahren bei 80 Kindern mit CF 7 RSV-bedingte Hospitalisierungen gefunden. Diese werden jedoch nicht einzeln erläutert und auch das chronologische Alter ist nicht angegeben. Trotzdem kann aus der Arbeit von Armstrong et al. ein wichtiger Schluss gezogen werden, da sich hier, wie auch in Studien bei Kindern ohne CF zeigt, dass das RS-Virus der wichtigste virale Erreger von Infektionen des Atemtraktes ist (53). Die Studie von Armstrong et al. ist in die bereits erwähnte Metaanalyse von van Ewijk et al. (2) (s. 8.4) zur Rolle von viralen Infektionen bei CF eingeschlossen worden. Dort wird die Schlussfolgerung gezogen, dass sich die Inzidenz viraler Infekte bei CF nicht von jener bei Patient_innen ohne Vorerkrankung unterscheidet, sondern dass nur die Morbidität erhöht ist. Über den gesamten Beobachtungszeitraum unserer Kohortenstudie ergab sich eine RSV-assoziierte Hospitalisierungsrate von 3,9% (zwei von 51). Vergleicht man dies mit der o.g. Studie von Armstrong et al. so sind es dort 8,75% über vier Jahre.

Wie bereits unter 8.2.2 erwähnt, kann man aus einzelnen Studien der Metaanalyse von van Ewijk et al. RSV-bedingte Hospitalisierungsraten berechnen. Leider sind die Fallzahlen meist niedrig, oft sind die Primärstudien nicht erhältlich, haben keine Kontrollgruppe oder geben kein chronologisches Alter an. Deshalb ist es sinnvoll, bzgl. epidemiologischer Daten auf die Studien zu Palivizumab zurückzugreifen (s. oben).

In unserer Studie wurden, wie erwähnt, für die erste und zweite p.p. RSV-Saison keine RSV-assoziierten Hospitalisierungen gefunden. Da die Kohorte unserer Studie nur 51 Patient_innen umfasst, hätte sich nur eine deutlich erhöhte Hospitalisierungsrate unter CF-Patient_innen gezeigt.

In einer ansonsten gesunden Normalpopulation werden ca. 1% der ambulant erworbenen RSV-Infektionen hospitalisiert (11), d.h. im Umkehrschluss, dass sie in ca. 99% der Fälle relativ harmlos zu verlaufen scheinen. Dennoch ergibt sich daraus in absoluten Zahlen eine sehr hohe Anzahl an Hospitalisierungen, da fast

100% aller Kinder im Laufe ihres Lebens eine RSV-Infektion durchmachen; die überwiegende Mehrzahl davon ist unter zwei Jahren (12) (vgl. 8.2.2). Diese epidemiologischen Daten lassen sich allerdings nicht einfach auf Patient_innen mit CF übertragen, da einige Studien andeuten, dass die RSV-Infektion bei CF schwerer verläuft als bei Patient_innen ohne pulmonologische Vorerkrankung (48). Dies äußert sich in einem erhöhten Risiko für eine stationäre Aufnahme, eine erhöhte Rate an Intensivstationsaufenthalten und an der Verschlechterung der Lungenfunktion (54). Diese Hinweise legen den Schluss nahe, dass für CF-Patient_innen eine höhere Hospitalisierungsrate anzunehmen ist und die RSV-Infektion mit einer erhöhten Morbidität assoziiert ist.

Die LRTI-Scores (s. 9.2) waren bei einer der 7 RSV-bedingten Hospitalisierungen unserer Kohorte bei vier und bei den anderen 6 Hospitalisierungen jeweils bei zwei. D.h. in einem Fall bestand eine Infektion der unteren Atemwege, die so schwer war, dass Sauerstoff gegeben werden musste und in 6 Fällen bestanden zwar Symptome der unteren Atemwegsinfektion, es war aber nicht notwendig, zusätzlich Sauerstoff zu geben. Die Mehrzahl der RSV-Infektionen war in unserer Studie also ebenfalls relativ mild, aber in 1/7 Fällen schwer. Daraus ergibt sich keine statistische Signifikanz, dennoch ist diese Beobachtung, relativ gesehen, sehr hoch. In der Beurteilung des Schweregrades der RSV-Infektionen im Allgemeinen kann aus der vorliegenden Arbeit kein Schluss gezogen werden, da nur stationäre Aufnahmen gewertet werden. Konsultationen der Ambulanz oder im niedergelassenen Bereich werden nicht berücksichtigt.

In einer Serie von epidemiologischen Studien wurde bei 20% der Kinder zwischen 5 und 9 Jahre im Observationszeitraum von einem Jahr eine RSV-Infektion detektiert; im Vergleich zu 10% bei den 15-19-jährigen. Bei Erwachsenen zwischen 20 und 50 Jahren sind es nur noch 5%. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass erstens die Zahl der Reinfektionen relativ hoch ist und zweitens, dass die Schwere der Krankheit mit zunehmendem Alter abnimmt (11). Das Alter unserer beiden ambulant-erworbenen RSV-Fälle war im Mittel bei 12,4 Jahre (SD 2,5). Diese beiden Patienten wurden je 3 bzw. 4-mal RSV-bedingt hospitalisiert. Dabei kam es nie zu einer Rehospitalisierung innerhalb einer Saison. Das zeigt die hohe Variabilität des RS-Virus und unterstreicht die Bedeutung der Reinfektionen.

Inwieweit nosokomiale RSV-Infektionen in einer Population mit CF relevant sind, kann im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls nicht beantwortet werden. Zwar gehörten nosokomiale Infektionen auch nicht zu den Zielgrößen dieser Studie, es wurde dennoch ein Fall von nosokomialer RSV-Infektion entdeckt und beschrieben. Dieses Kind hatte einen Mekoniumileus und musste früh operiert werden. Darüber hinaus handelte es sich um eine Frühgeburt. Letzteres ist ein bekannter und gut erforschter Risikofaktor für RSV-Infektionen. Die Belastung durch den Aufenthalt auf der Intensivstation und die mechanische Beatmung dürften aber ebenfalls zu einer erhöhten Infektanfälligkeit beigetragen haben. In diesem Fall kam es initial auch zu einer Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*. Inwieweit *Pseudomonas* und RSV oder respiratorische Virusinfekte im Allgemeinen miteinander interagieren, ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung.

Zur Immunogenität von RSV bei CF ist bisher relativ wenig publiziert worden, es wäre jedoch denkbar, dass aufgrund der Grundkrankheit Patient_innen mit CF eine schwächere Immunantwort gegen pneumotrope Viren entwickeln. Derartige Hinweise gibt es für Rhino- und Influenzaviren (55). Andere Studien deuten an, dass eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* die Immunantwort gegenüber Viren in CF-mutierten Zellen unterdrücken (56). Auch darin könnte eine mögliche Erklärung für die hohe Reinfektionsrate liegen. Ob die Reinfektionsrate bei Patient_innen mit CF jedoch tatsächlich erhöht ist, müssen langfristig angelegte epidemiologische Studien noch zeigen.

11.2 Palivizumab bei CF

Eine weitere wichtige Frage der Studie ist die Wirksamkeit der RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab.

Diese Prophylaxe wird seit 1999 in Österreich eingesetzt. In der Beurteilung können also nur jene Patient_innen berücksichtigt werden, deren erste RSV-Saison nach der Markteinführung war.

Von den 51 Patient_innen unserer Kohorte trifft das auf 40 zu. Damit haben 19 von 40 (47,5%) Patient_innen Palivizumab über mindestens eine RSV-Saison jeden Monat bekommen. Da die Prophylaxe aber maximal bis zum Ende der zweiten RSV-Saison gegeben wird und wir für diesen Zeitraum eine 0% RSV-Hospitalisierungsrate gefunden haben, ergibt sich in diesem Punkt kein Unterschied. Das jüngste chronologische Alter bei einer der 7 RSV-bedingten

Hospitalisierungen war 8 Jahre. Damit steht die Hospitalisierung in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Prophylaxe und es ist anzunehmen, dass auch kein kausaler Zusammenhang besteht.

In der Studie von Cohen et al. (34), der einzigen randomisierten placebokontrollierten Studie zu Palivizumab bei CF wurde in der Palivizumab-Gruppe eine RSV-bedingte Hospitalisierungsrate von 1,08% nach einem Follow-up von 12 Monaten gefunden. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den 1,06% der Placebo-Gruppe. Auch in Bezug auf Pseudomonas-Besiedelung, Mortalität und Morbidität gab es keine Unterschiede, wie die Forscher_innen um Robinson für das Cochrane-Review auf Nachfrage bei Cohen und Kolleg_innen herausgefunden haben (10). Nur die retrospektive Studie von Giebels et al. zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen Palivizumab und der Nicht-Behandlungsgruppe. Von den 35 Patient_innen, welche die Prophylaxe erhalten hatten, wurde keiner wegen eines RSV-bedingten Atemwegsinfektes stationär aufgenommen im Gegensatz zu drei RSV-Fällen in der Gruppe, die kein Palivizumab bekommen hat.

In unserer Kohorte haben 47,5% der relevanten Fälle (40 von 51) nachgewiesenermaßen Palivizumab erhalten. Tatsächlich könnte diese Rate allerdings höher sein, da wir keinen Zugriff auf die Dokumentationen der niedergelassenen Behandler_innen hatten. Es ist also möglich, dass die 21 Patient_innen, die wir als „nicht-behandelt“ werten, doch mit regelmäßigen Palivizumab-Injektionen behandelt wurden. Durch diesen Umstand könnte eine eventuelle Überlegenheit der Prophylaxe auch in unserer Kohorte verschleiert sein.

Geht man von der Qualität der Evidenz aus, so ist sicherlich die RCT von Cohen et al. das stärkste Argument. Zwar gibt es eine Reihe von retrospektiven Studien und auch historischen Kontrollen, die auch in eine Metaanalyse zur Wirksamkeit von Palivizumab bei CF von Sánchez-Solis et al. (54) eingeschlossen wurden. Keine außer dieser RCT erreicht allerdings eine vergleichbare Evidenzstufe. So ist es auch nachvollziehbar, dass Sanchez-Solis et al. andere Schlüsse ziehen als die Autoren des Cochrane-Reviews, welches nur die RCT von Cohen et al. einschließt.

In den aktuellen Guidelines (2014) der American Academy of Pediatrics (AAP) wird die Gabe von Palivizumab aufgrund der schwachen Evidenzlage bei CF nicht

empfohlen. Es wird besonders auf den Mangel an kontrollierten Studien mit ausreichender Power hingewiesen. Im Cochrane-Review von Robinson et al. (10) werden Fallzahlberechnungen für eine ausreichende Power aufgrund der vorhandenen Zahlen gemacht. Dabei werden hunderte bis tausende Studienteilnehmer benötigt, um eine 80%ige Power zu erzielen. Die AAP-Empfehlungen stützen sich aber nur auf ausgewählte, zum Teil alte Studien. Darüber hinaus kann argumentiert werden, dass bei der Behandlung der CF viele Maßnahmen mit mangelnder Evidenz durchgeführt werden (46). Auch gibt es wenige Hinweise auf schwere Nebenwirkungen von Palivizumab (32). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte, kann die Prophylaxe mit Palivizumab also gut begründet werden.

11.3 Hypothetische RSV-Infektionen

Wenn wir die Ergebnisse der hypothetischen RSV-Hospitalisierungen der gleichen Prüfung wie im vorangegangenen Kapitel unterziehen, so finden wir für die erste- und zweite RSV-Saison jeweils eine hypothetische RSV-assoziierte Hospitalisierung, d.h. je eine akute Atemwegsinfektion in der ersten oder zweiten p.p. RSV-Saison, ohne dass ein Virustest gemacht wurde. Damit ergibt sich eine hypothetische Hospitalisierungsrate von 3,9%. Demgegenüber steht die Studie von Cohen et al. mit knapp 1% und die Studie von Giebels et al. mit 4%, wenn man jeweils die Subgruppen zusammenrechnet, also nicht zwischen Palivizumab und kein-Palivizumab unterscheidet. Dies ist sinnvoll, da in dieser Berechnung der Hospitalisierungsrate aus unserer Kohorte diese Unterscheidung auch nicht gemacht wurde.

Von den beiden Fällen einer hypothetischen Infektion hat ein Patient die Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann also auch hier keine Aussage abgeleitet werden.

11.4 Limitationen

Die vorliegende Studie unterliegt den Schwierigkeiten, die eine retrospektive Studie naturgemäß mit sich bringt. Es war beispielsweise im Voraus kaum abzuschätzen, welche der Nebenzielgrößen aus der EDV-Dokumentation der Kinderklinik Graz auszulesen sein würden. Die geplante Erfassung von Variablen

wie „Tabak-Exposition“ oder „Impfstatus“ der Kinder sind nicht immer dokumentiert. Ein Grund dafür dürfte sein, dass Fälle, die weniger problematisch verlaufen, zu einem erheblichen Teil in der Obhut des/ der niedergelassenen Arztes/ Ärztin liegen. Damit ist auch der größte Teil der Dokumentation dieser Fälle in den niedergelassen Bereich ausgelagert und der universitären Forschung nicht zugänglich. Viele Patient_innen der Kohorte kommen nur zu einer jährlichen Durchuntersuchung in die Klinik; manche benötigen nicht einmal das und eine unregelmäßige Vorstellung in der Ambulanz reicht zur Kontrolle aus. Bei der Jahres-Durchuntersuchung werden z.B. Atemübungen, evtl. Therapieoptimierungen und Physiotherapie gemacht. Über die Dokumentation dieser Aufenthalte konnten zwar einzelne Informationen gesammelt werden, für eine sinnvolle statistische Auswertung waren diese jedoch nicht ausreichend.

Ein weiterer Grund dafür, dass wenige Aussagen bezüglich eventueller Risikofaktoren gemacht werden können, ist die Tatsache, dass nur zwei Patienten im Beobachtungszeitraum eine RSV-Infektion bekommen haben. Bei so einer kleinen Fallzahl kann sich kein signifikanter Effekt zeigen. Auch in Bezug auf die absolute Zahl der RSV-Hospitalisierungen (sieben von 171 Hospitalisierungen waren RSV-bedingt) lässt sich keine sinnvolle Aussage machen, da es erstens ebenfalls eine sehr kleine Anzahl ist und zweitens sich die sieben Hospitalisierungen nur auf zwei Patienten verteilen.

Da die eingeschlossenen Patient_innen im Zeitraum 1995 bis 2012 geboren wurden, der Beobachtungszeitraum aber 1995 bis 2013 ist, ergeben sich für jede_n einzelne_n Patient_in unterschiedliche Zeiträume. So werden beispielsweise Patient_innen die 2012 geboren wurden, nur ein Jahr observiert, jene, die 1995 geboren wurden, 18 Jahre.

Über milde RSV-Verläufe, also Fälle, in denen keine stationäre Aufnahme nötig war oder die zu einer kinderärztlichen/ hausärztlichen Konsultation geführt haben kann leider ebenfalls keine Aussage gemacht werden.

Die RSV-Prophylaxe wurde bei 19 Kindern der Kohorte für mindestens eine Saison gegeben. Die einzelnen Gaben sind im elektronischen Dokumentationssystem genau aufgeführt. Dennoch ist es denkbar, dass Palivizumab nach den österreichischen Empfehlungen von 2008 (51) auch durch niedergelassene Kinderärzte/ Kinderärztinnen gegeben wurde. Den Autoren liegen diese Informationen allerdings nicht vor, so dass die tatsächliche Rate an Kindern

mit RSV-Prophylaxe möglicherweise höher ist. Das wirkte sich auch unmittelbar auf die Schlussfolgerungen bzgl. dieser Patient_innen aus.

12 Literaturverzeichnis

1. Wat D. Impact of respiratory viral infections on cystic fibrosis. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(930):201-3.
2. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, van der Ent CK. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4 Suppl 2:31-6.
3. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Jr., Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *The New England journal of medicine*. 1979;300(10):530-4.
4. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(2 Suppl):S94-9.
5. Groothuis JR, King SJ, Hogerman DA, Paradiso PR, Simoes EA. Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PFP-2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of infectious diseases*. 1998;177(2):467-9.
6. Sundaram ME, Meece JK, Sifakis F, Gasser RA, Jr., Belongia EA. Medically attended respiratory syncytial virus infections in adults aged \geq 50 years: clinical characteristics and outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):342-9.
7. 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):588-98.
8. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132(2):e341-8.
9. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2008;43(2):169-74.
10. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:Cd007743.
11. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory care*. 2003;48(3):209-31; discussion 31-3.
12. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *The New England journal of medicine*. 2001;344(25):1917-28.

13. Bobjgalindo. "Sternal retractions" - Own work. Licensed under Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0-2.5-2.0-1.0 via Wikimedia Commons.
14. Schutzle H, Weigl J, Puppe W, Forster J, Berner R. Diagnostic performance of a rapid antigen test for RSV in comparison with a 19-valent multiplex RT-PCR ELISA in children with acute respiratory tract infections. *European journal of pediatrics*. 2008;167(7):745-9.
15. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2002;156(4):322-4.
16. Smith CM, Sandrini S, Datta S, Freestone P, Shafeeq S, Radhakrishnan P, et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(2):196-207.
17. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, Ashman J, Ireland DC, Hammersley V, et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51(11):1115-22.
18. Gomaa MA, Galal O, Mahmoud MS. Risk of acute otitis media in relation to acute bronchiolitis in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2012;76(1):49-51.
19. Rodriguez R, Ramilo O. Respiratory syncytial virus: how, why and what to do. *The Journal of infection*. 2014;68 Suppl 1:S115-8.
20. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(2 Suppl):S66-74; discussion S-5.
21. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(2):137-41.
22. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541-5.
23. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2013;368(19):1791-9.
24. Organisation WH. The Global Action Report on Preterm Birth: WHO; 2012 [cited 2015 09.09.2015]. Available from: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_exec_summary.pdf.
25. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *The open microbiology journal*. 2014;8:71-7.

26. group TIRS. 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):531-7.
27. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *The open microbiology journal*. 2011;5:135-43.
28. 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):485-91.
29. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatric respiratory reviews*. 2009;10(3):148-53.
30. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):532-40.
31. Resch B, Michel-Behnke I. Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. *Current opinion in cardiology*. 2013;28(2):85-91.
32. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620-38.
33. Zachariah P, Ruttenber M, Simoes EA. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(5):827-31.e1.
34. Cohen AH BM, Dinigivan C. A phase IV study of the safety of Synagis® (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis. [Poster]. In press.
35. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178(6):1555-61.
36. EPAR summary for the public - Synagis 2015 [cited 2015 09.11.2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000257/WC500056736.pdf.
37. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(2):158-63.
38. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends in molecular medicine*. 2007;13(6):231-40.

39. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335(7632):1255-9.
40. Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *Journal of internal medicine*. 2015;277(2):155-66.
41. A K. Autosomal-rezessiver Erbgang.
42. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007;6(1):57-65.
43. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):Cd001127.
44. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;11:Cd004197.
45. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(18):1663-72.
46. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
47. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1999;103(3):619-26.
48. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Hull J, Olinsky A, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1998;26(6):371-9.
49. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1988;113(5):826-30.
50. Chatteraj SS, Ganesan S, Jones AM, Helm JM, Comstock AT, Bright-Thomas R, et al. Rhinovirus infection liberates planktonic bacteria from biofilm and increases chemokine responses in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Thorax*. 2011;66(4):333-9.
51. Resch B, Berger A, Bernert G, Eber E. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2008;156(4).
52. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004;113(6):1758-64.

53. 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*. 2010;375(9725):1545-55.
54. Sanchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergologia et immunopathologia*. 2015;43(3):298-303.
55. Ramirez IA, Caverly LJ, Kalikin LM, Goldsmith AM, Lewis TC, Burke DT, et al. Differential responses to rhinovirus- and influenza-associated pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(4):554-61.
56. Chatteraj SS, Ganesan S, Faris A, Comstock A, Lee WM, Sajjan US. *Pseudomonas aeruginosa* suppresses interferon response to rhinovirus infection in cystic fibrosis but not in normal bronchial epithelial cells. *Infection and immunity*. 2011;79(10):4131-45.