

Diplomarbeit

**Effizienz der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei
Frühgeborenen
≤ 28 Schwangerschaftswochen – eine
retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Beatrice Egger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch

Graz, am 07. März 2016

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 07. März 2016

Beatrice Egger eh

Danksagungen

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, der mir mit der Bereitstellung des Themas ein interessantes Projekt für die Entwicklung meiner wissenschaftlichen Kompetenzen zugeteilt hat. Er war mir vor allem mit seiner unermüdlichen Hilfe, vielen Tipps und motivierenden Worten eine große Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Weiters gilt mein Dank den liebenswerten Sekretärinnen der Neonatologie, die mir mit einer Einführung ins Medocs und der freundlichen Hilfestellung bei der Datensuche sehr geholfen haben.

Herzlichen Dank möchte ich auch meiner Familie aussprechen, die mein Studium ermöglicht und mir stets geholfen hat, nie meine Ziele aus den Augen zu verlieren.

Zuletzt möchte ich meinen StudienkollegInnen und FreundInnen einen großen Dank aussprechen, die mir nicht nur bei Prüfungen zur Seite standen, sondern auch für viele schöne Stunden sorgten. Sie sind eine große Bereicherung meiner Studienzeit.

Danke.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Respiratory Syncytial Virus zählt zu den wichtigsten Ursachen einer Atemwegsinfektion. Eine RSV-Infektion äußert sich zumeist als Bronchiolitis oder Bronchopneumonie. In Risikogruppen kann das Virus zu schweren Infektionen führen. Insbesondere Frühgeborene sind prädisponiert für Intensivaufenthalte, die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und Sauerstoffbedarf. Palivizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Österreich allen Frühgeborenen ≤ 28 SSW als Prophylaxe gegen RSV empfohlen wird. Ziel dieser Diplomarbeit ist, die Effizienz dieser Prophylaxe zu ermitteln sowie die wichtigsten Risikofaktoren und die saisonale Verteilung der RSV-Infektionen aufzuzeigen.

Patienten und Methoden:

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aller zwischen 2004 – 2012 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz geborenen Frühgeborenen ≤ 28 SSW (bis 28 Wochen + 6 Tage) erfasst und ausgewertet. Das Follow-up erfolgte über zwei RSV-Saisonen. Die Erhebung der Daten erfolgte mit dem Krankenhausinformationssystem openMedocs, die Analyse wurde mittels Microsoft Excel und SPSS durchgeführt.

Ergebnisse:

Von 287 Frühgeborenen wurden 14 (4.9%) in der 1. Saison positiv auf RSV getestet. Bei 74.6% wurde eine Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief dokumentiert. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der RSV-Hospitalisierungsraten zwischen den Gruppen mit oder ohne Prophylaxeempfehlung im Arztbrief. Keiner der untersuchten Faktoren erwies sich als Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion. Buben (37.6% vs. 23.1%; $p=0.009$), Kinder mit BPD (47.7% vs. 28.8%; $p=0.021$), Einlinge (37.7% vs. 17.3%; $p=0.001$) und Einzelkinder (45.3% vs. 22.4%; $p<0.001$) wurden häufiger und Frühgeborene mit 28 SSW (22.1% vs. 35.8%; $p=0.03$) seltener wegen einer respiratorischen Infektion hospitalisiert. 83.3% der RSV-Hospitalisierungen waren während der RSV-Saison von November bis April mit einer Aktivitätsspitze im Februar. Frühgeborene mit nachgewiesener RSV-Infektion waren durchschnittlich

jünger (Mittelwert, 6.74 vs. 9.05 Monate; $p=0.049$), hatten längere Spitalsaufenthalte (Median, 11 vs. 5 Tage; $p=0.043$) und höhere LRI-Scores (Median, Score 3 vs. 2; $p=0.043$).

Schlussfolgerung:

Bei Kindern ohne RSV-Prophylaxe zeigten sich in der Fachliteratur deutlich höhere RSV-Raten als in unserer Kohorte. Das Ergebnis für Kinder mit BPD war zufriedenstellend, ohne BPD hatten wir niedrigere RSV-Raten erwartet. Besorgt machte uns, dass nur drei Viertel der Kinder eine Prophylaxe-Empfehlung im Arztbrief stehen hatten. RSV-Infektionen zeigten einen schwereren Verlauf als Atemwegsinfektionen anderer Genese.

Schlüsselwörter: RSV-Infektion, Frühgeborene, Prophylaxe, Palivizumab, Synagis

Abstract

Background:

Respiratory Syncytial Virus is one of the main causes of a respiratory tract disease. An RSV-infection usually manifests as a bronchiolitis or bronchopneumonia. The virus can cause severe infections in risk groups. Especially preterm infants are predisposed to more severe courses of disease, requiring stays at the intensive care unit, need for mechanical ventilation and oxygen demand.

Palivizumab is a monoclonal antibody, which is recommended to all preterm infants of ≤ 28 weeks gestation in Austria as a prophylaxis against RSV.

The aim of this thesis is to determine the effectiveness of this prevention, to identify the main risk factors and the seasonal distribution of RSV infections.

Patients and Methods:

In a retrospective cohort study all the data of preterm infants of ≤ 28 weeks gestation (up to 28 weeks + 6 days) born between 2004 – 2012 at the Department of Gynecology in Graz were recorded and evaluated. The follow-up was carried out over two RSV seasons.

The collection of data was accomplished with the hospital information system openMedocs. The data were analyzed using Microsoft Excel and SPSS.

Results:

From 287 preterm infants 14 (4.9%) were tested positive for RSV during the 1st season.

In 74.6% of the infants prophylaxis with palivizumab was documented in the medical charts. There was no significant difference between the groups regarding RSV hospitalization rates with or without palivizumab recommendation. None of the factors studied was proven to be a risk factor for severe RSV infections. Boys (37.6% vs. 23.1%; $p=0.009$), children with BPD (47.7% vs. 28.8%; $p=0.021$), singletons (37.7% vs. 17.3%; $p=0.001$) and children without siblings (45.3% vs. 22.4%; $p<0.001$) were hospitalized more often and preterm infants of 28 weeks gestation were hospitalized more rarely (22.1% vs. 35.8%; $p=0.03$) due to

respiratory tract infection. 83.3% of RSV hospitalizations occurred during the typical RSV season from November to April with a peak of activity in February. Premature infants with confirmed RSV infection were of younger age (mean 6.76 vs. 9.05 months; $p=0.049$), had longer hospital stays (median 11 vs. 5 days; $p=0.043$) and higher LRI scores (median score 3 vs. 2; $p=0.043$).

Conclusion:

The literature showed clearly higher RSV rates in children without RSV prophylaxis compared to our cohort. The result for children with BPD was satisfactory but not for infants without BPD. There was a concern regarding incomplete palivizumab recommendation rates. RSV infections showed a more severe course of disease compared to respiratory tract infections of other origin.

Keywords: RSV-infection, premature, prophylaxis, Palivizumab, Synagis

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Abkürzungsverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 RSV	2
1.1.1 Das Virus	2
1.1.2 Vorkommen	3
1.1.3 Übertragung	3
1.1.4 Risikofaktoren	4
1.1.5 Pathogenese	7
1.1.6 Klinik	7
1.1.7 Komplikationen	8
1.1.8 Diagnostik	9
1.1.9 Therapie	9
1.1.10 Prävention	10
1.2 Palivizumab	12
1.2.1 Struktur und Wirkung	12
1.2.2 Anwendung	13
1.2.3 Gegenanzeigen und unerwünschte Wirkungen	13
1.2.4 Wirksamkeit	14
1.2.5 Leitlinie	15
1.3 Fragestellung	17
2 Patienten und Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse – Resultate	21
3.1 Basisdaten	21
3.2 Rehospitalisierungsraten	23
3.2.1 RSV-Raten von 2004 – 2012	24

3.3	Risikofaktoren	25
3.3.1	Geschlecht.....	25
3.3.2	Bronchopulmonale Dysplasie	25
3.3.3	Congenital Heart Disease	26
3.3.4	Immunologische Erkrankung	26
3.3.5	Cystische Fibrose	26
3.3.6	Neurologische Erkrankung	26
3.3.7	Mehrling.....	27
3.3.8	Geschwister.....	27
3.3.9	Nikotin in der Schwangerschaft	29
3.3.10	> 3 Personen im Haushalt	29
3.3.11	Risikoentlassung	30
3.3.12	Gestationsalter	32
3.3.13	Geburtsgewicht	33
3.3.14	Kombination von Risikofaktoren	34
3.3.15	Zusammenfassung.....	34
3.4	Hospitalisierungsdaten	36
3.4.1	Basisdaten.....	36
3.4.2	RSV	37
3.4.3	RSV im Vergleich zu anderen respiratorischen Infekten.....	38
4	Diskussion.....	44
4.1	RSV-Raten.....	44
4.2	RSV-Rate bei Frühgeborenen mit BPD.....	46
4.3	Risikofaktoren	48
4.4	Hospitalisierungsdaten	51
4.4.1	Diagnosen	51
4.4.2	Saisonale Verteilung.....	51
4.4.3	Verlauf und Schwere der RSV-Infektionen	51
4.5	Limitationen.....	53
4.6	Conclusio	54
5	Literaturverzeichnis	55

Abkürzungsverzeichnis

BPD – Bronchopulmonale Dysplasie

CF – Zystische Fibrose

CHD – Congenital Heart Disease

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FG – Frühgeborenes

F-RSV – Fusionsprotein des Respiratory Syncytial Virus

G – Gramm

ICU – Intensive Care Unit

IgG – Immunglobulin G

ILD – Chronische Interstitielle Lungenerkrankung

IVH – Intraventrikuläre Hämorrhagie

KG – Körpergewicht

LRI – Lower Respiratory Infection

LRTI – Lower Respiratory Tract Infection

ND – Not determined

NICU – Neonatal Intensive Care Unit

NME – Neuromuskuläre Erkrankung

ÖGKJ – Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

PCD – Primäre Ziliäre Dyskinesie

PVH – Periventrikuläre Hämorrhagie

PHL – Periventrikuläre Leukomalazie

RSV – Respiratory Syncytial Virus

SSW – Schwangerschaftswochen

URTI – Upper Respiratory Tract Infection

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Struktur des Respiratory Syncytial Virus	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung von Palivizumab	12
Abbildung 3: Flussdiagramm 2004 – 2012, Frühgeborene \leq 28 SSW.....	21
Abbildung 4: RSV-Rehospitalisierungsraten in den Jahren 2004 – 2012	24
Abbildung 5: RSV-Rehospitalisierungsraten nach Geschwisterzahl.....	28
Abbildung 6: RSV-Rehospitalisierungsraten nach Entlassungsmonat	31
Abbildung 7: RSV-Fälle und andere Atemwegsinfektionen nach Entlassungsmonat	31
Abbildung 8: RSV-Rehospitalisierungsraten bei Kombination mehrerer Risikofaktoren.....	34
Abbildung 9: Risikofaktoren für Atemwegsinfektionen im Vergleich	35
Abbildung 10: Flussdiagramm respiratorische Erkrankungen 2004 – 2012	36
Abbildung 11: Vergleich von 164 Hospitalisierungen: RSV positiv/negativ und ND	37
Abbildung 12: Vergleich der Diagnosen von 17 RSV-positiven Frühgeborenen ..	38
Abbildung 13: Saisonale Verteilung der 18 RSV-Infektionen	39
Abbildung 14: Saisonale Verteilung der 146 Atemwegsinfektionen ohne RSV-Nachweis.....	39
Abbildung 15: Verteilung der 17 RSV-positiven Fälle nach LRI Score (1-5).....	42
Abbildung 16: Verteilung der 146 RSV-negativen/ND Fälle nach LRI Score (1-5)	42
Abbildung 17: Vergleich von Verlauf und Schwere von 18 RSV-positiven Infektionen mit 146 RSV-negativen und nicht getesteten Infektionen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RSV-Risikoscore.....	15
Tabelle 2: Indikationen für Palivizumab bei Kindern < 2 Jahren.....	16
Tabelle 3: Basisdaten der Studienpopulation.....	22
Tabelle 4: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten nach Geschlecht.....	25
Tabelle 5: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten mit und ohne BPD.....	25
Tabelle 6: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten mit und ohne CHD.....	26
Tabelle 7: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten mit und ohne neurologische Erkrankung.....	27
Tabelle 8: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten Mehrlinge und Einlinge.....	27
Tabelle 9: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten nach Geschwisteranzahl.....	28
Tabelle 10: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten: Nikotinabusus in der Schwangerschaft.....	29
Tabelle 11: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten: Anzahl der Personen in einem Haushalt.....	29
Tabelle 12: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten: Risikoentlassungen.....	30
Tabelle 13: RSV-Rehospitalisierungsraten nach Gestationsalter.....	32
Tabelle 14: Gesamthospitalisierungsraten nach Gestationsalter.....	32
Tabelle 15: RSV-Rehospitalisierungsraten: Geburtsgewicht.....	33
Tabelle 16: Gesamtrehospitalisierungsraten: Geburtsgewicht.....	33
Tabelle 17: Vergleich des chronologischen Alters bei Infektion mit/ohne RSV....	40
Tabelle 18: Vergleich der Aufenthaltsdauer bei Infektion mit/ohne RSV.....	40
Tabelle 19: Vergleich der Notwendigkeit eines ICU-Aufenthaltes bei Infektion mit/ohne RSV.....	40
Tabelle 20: Vergleich der Beatmungstage bei Infektion mit/ohne RSV.....	41
Tabelle 21: Vergleich der Sauerstofftage bei Infektion mit/ohne RSV.....	41
Tabelle 22: Vergleich des LRI Score bei Infektion mit/ohne RSV.....	41

1 Einleitung

Das Respiratory Syncytial Virus zählt zu den wichtigsten Ursachen einer Infektion des unteren Respirationstraktes im Kindesalter. Bis zum Alter von 2 Jahren sind nahezu alle Kinder zumindest einmal von einer RSV-Infektion betroffen. [1] Diese äußert sich typischerweise als Bronchiolitis oder Bronchopneumonie. [2] Der im Kleinkindalter üblicherweise harmlose Verlauf zeigt bei Frühgeborenen zum Teil schwerwiegende Ausprägungen. Aufgrund der häufig schlechten pulmonalen Situation sind diese besonders empfindlich gegenüber respiratorischer Krankheitserreger. In vielen Fällen ist ein Aufenthalt auf der Intensivstation sowie eine Beatmung und Sauerstofftherapie notwendig. [3] Besonders bei extrem unreifen Frühgeborenen sind von Komplikationen geprägte Spitalsaufenthalte charakteristisch, die letal enden können. [4, 5]

Als Prophylaxe gegen RSV hat sich in Österreich Palivizumab etabliert. Dieser monoklonale Antikörper ist seit 1999 zugelassen [6] und wird in Österreich allen Frühgeborenen ≤ 28 SSW empfohlen. [7] Da es nun – viele Jahre nach der Zulassung – kaum Studien zur aktuellen RSV-Situation gibt, erschließt sich die Notwendigkeit einer neuerlichen Evaluierung der Datenlage.

Ziel dieser Diplomarbeit ist, die Effizienz der Prophylaxe mit Palivizumab zu ermitteln sowie die wichtigsten Risikofaktoren und die saisonale Verteilung der RSV-Infektionen aufzuzeigen.

Im Folgenden wird auf den theoretischen Hintergrund des Respiratory Syncytial Virus sowie zu Palivizumab eingegangen.

1.1 RSV

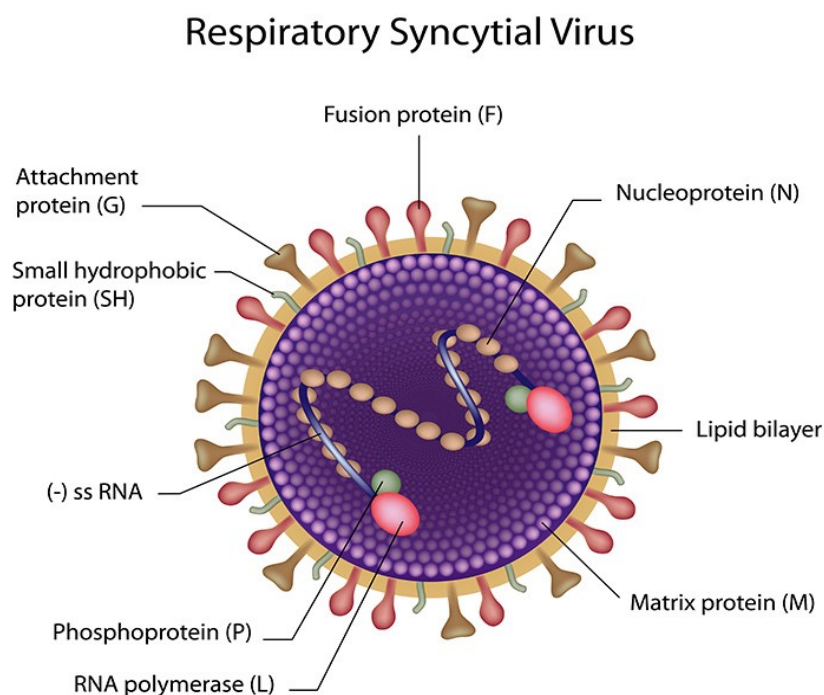
1.1.1 Das Virus

Das Respiratory Syncytial Virus wurde im Jahr 1956 erstmals aus einem Schimpansen mit grippeähnlichen Symptomen isoliert. [8] Bald darauf wurden in Baltimore identische Viren bei Kindern mit kruppähnlichen Symptomen und Pneumonie nachgewiesen. [9]

Es handelt sich um ein einzelsträngiges, umhülltes Pneumovirus aus der Familie Paramyxoviridae, welcher auch das humane Metapneumovirus, die Parainfluenzaviren und das Masernvirus angehören. [2] Das Genom des Respiratory Syncytial Virus ist ein einzelner Negativstrang-RNA, welcher aus 15.222 Nukleotiden gebildet wird. Von den 11 Proteinen, die daraus kodiert werden, induzieren nur die beiden Hüllproteine G („glykosiliert“) und F („Fusion“) neutralisierende Antikörper. [10] Der monoklonale Antikörper Palivizumab, welcher in der Prophylaxe des Respiratory Syncytial Virus Einsatz findet, bindet an dieses Fusionsprotein. [11]

In *Abbildung 1* ist die Struktur des Respiratory Syncytial Virus schematisch dargestellt.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Struktur des Respiratory Syncytial Virus



Quelle: [12]

1.1.2 Vorkommen

RSV ist ein weltweit vorkommender Erreger. Das Virus zirkuliert saisonal, üblicherweise zwischen Spätherbst und Frühlingsbeginn, in Mitteleuropa zwischen November und April. [13] Im Jänner oder Februar kommt es zumeist zu einem Häufigkeitsgipfel, der sich in etwa über 4 bis 8 Wochen erstreckt. [13, 14] Der Zeitraum und die Stärke der Saison variieren von Jahr zu Jahr sowie in Abhängigkeit von Region und Bevölkerung. [15] Zumeist folgt auf einen frühen Saisonbeginn im Oktober eine Saison mit spätem Start im Jänner. [16]

RSV hat zwei Subtypen, A und B. Beide verursachen klinische Infektionen, jedoch wird vermutet, dass der Subtyp A für schwerere Infektionen verantwortlich ist. [17] Die beiden Subtypen zirkulieren gleichzeitig, Typ A dominiert allerdings in den meisten Jahren. [18]

Eine Atemwegsinfektion durch RSV kann in jedem Alter vorkommen, Säuglinge und insbesondere Frühgeborene sind jedoch besonders heftig betroffen. Die weltweite Inzidenz für Atemwegsinfektionen durch RSV bei Kindern im ersten Lebensjahr beträgt 48.5 Fälle pro 1000 Kinder, davon sind 5,6 Fälle schwer. Im Mittel verlaufen etwa 0.2% der Fälle bei Kindern ohne bekanntes Risiko letal, 1.2% der Fälle bei Frühgeborenen, 4.1% bei Kindern mit BPD und 5.2% bei Kindern mit angeborenem Herzfehler. [13]

50-70% der Kinder haben innerhalb des ersten Lebensjahres bereits eine RSV-Infektion durchgemacht, bis zum Ende des 2. Lebensjahres sind es nahezu alle. Reinfektionen im Erwachsenenalter kommen vor allem bei Kontakt mit kleinen Kindern häufig vor, verlaufen jedoch zumeist mild. [1]

1.1.3 Übertragung

Die Übertragung des Respiratory Syncytial Virus erfolgt in erster Linie durch Kontakt der Augen-, Nasen- und Mundschleimhaut mit den Sekreten infizierter Personen. [2] Eine indirekte Übertragung durch kontaminierte Hände, Gegenstände oder Oberflächen könnte möglich sein. RSV kann zwischen 30 Minuten auf Händen bis zu mehreren Stunden auf Einmalhandschuhen oder Stethoskopen überleben. [19] Eine Übertragung durch asymptomatische Erwachsene und Jugendliche spielt auch eine Rolle. Weiters können auch passiv

immunisierte Kinder kurzzeitig Überträger sein, da eine Infektion der oberen Atemwege durch die Antikörper nicht verhindert wird. Eine lückenlose Einhaltung von Hygienerichtlinien und Schutzmaßnahmen von medizinischem Personal und weiteren Kontaktpersonen ist daher essenziell, um eine Ausbreitung des Virus zu verhindern. [13, 19]

Die Inkubationszeit liegt zwischen 2 bis 8 Tage. [19]

Bereits einen Tag nach der Ansteckung mit dem Respiratory Syncytial Virus und noch vor dem Auftreten erster Symptome kann eine Übertragung stattfinden. Bei immunkompetenten Patienten klingt die Ansteckungsfähigkeit zumeist innerhalb einer Woche ab. [20] Frühgeborene, Neugeborene oder Personen mit eingeschränktem Immunsystem können über Wochen bis Monate Virusausscheider sein. [13, 19]

1.1.4 Risikofaktoren

In einer Studie von Sommer et al [21] wurden die folgenden Faktoren mit einem höheren Risiko für eine RSV-Infektion bzw. einem schwereren Verlauf assoziiert:

Frühgeborene

Ein bedeutender Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion bei Frühgeborenen ist das unreife Immunsystem. Sowohl Anzahl als auch Funktion der Neutrophilen Granulozyten und des Komplementsystems unterscheiden sich grundlegend im Vergleich zu Reifgeborenen. [22]

Ein inkompletter Transfer von mütterlichen Antikörpern ist ein weiterer Risikofaktor für Frühgeborene. Diese weisen niedrigere IgG-Konzentrationen als Reifgeborene auf. [23]

Auch die geringe Reife der Lungen von Frühgeborenen begünstigt respiratorische Infektionen. [21]

Männliches Geschlecht

Das männliche Geschlecht gilt als bekannter Risikofaktor für den schweren Verlauf einer Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus. Als Grund hierfür wird die anatomische Beschaffenheit der Lungen von Buben angenommen. Diese weisen kürzere und engere Atemwege auf und entwickeln im Fall einer RSV-Infektion schneller eine bronchiale Obstruktion als Mädchen. [21]

Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD ist eine schwere chronische Lungenschädigung als Folge von mechanischer Beatmung und Sauerstofftherapie. [24] Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g sind besonders häufig betroffen. [21] Über die Hälfte der Kinder mit BPD wird innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Entlassung wieder vorstellig. [25] Eine primäre Ursache für eine erneute Hospitalisierung sind akute virale Infektionen, insbesondere mit dem Respiratory Syncytial Virus. [26]

Angeborene Herzerkrankungen

Kinder mit angeborenen Erkrankungen des Herzens haben ein erhöhtes Risiko, schwere RSV-Infektionen zu erleiden. [27] Dabei bilden vor allem jene mit Links-Rechts-Shunts, Kardiomyopathien, Pulmonaler Hypertension und zyanotischen Vitien die wichtigste Risikogruppe für Infektionen der unteren Atemwege, besonders für RSV [28]. Kinder mit symptomatischen Herzerkrankungen haben eine höhere Mortalität sowie ein höheres Risiko für längere und kompliziertere stationäre Aufenthalte. [5, 29]

Immundefizienz, Immunsuppression

Ein geschwächtes Immunsystem führt häufig zu schweren persistierenden Infektionen. [21] Lungenerkrankungen sind eine verbreitete Komplikation einer T-Zell-Immundefizienz. Kinder mit einer angeborenen oder erworbenen Erkrankung des Immunsystems haben eine erhöhte Morbidität und Mortalität in Bezug auf RSV-Infektionen und eine verlängerte Virenausscheidung. [30]

Neuromuskuläre Erkrankungen

Eine weitere Risikogruppe für RSV-Infektionen sind Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen. Gastroösophagealer Reflux und Schluckstörungen erhöhen die Gefahr zu aspirieren. Auch ineffizientes Husten und die damit beeinträchtigte Fähigkeit, Sekrete aus den Atemwegen zu bringen, führt zu schwereren RSV-Infektionen. [30]

Mehrlingsschwangerschaft

Ein erhöhtes RSV-Risiko für Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften ist umstritten. In einer Studie aus Denver [31] wurde publiziert, dass Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für eine schwere Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus haben. Auch das Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln, ist für die Zwillinge und Drillinge dieser Studienpopulation höher als für Einlinge. Aus den spanischen FLIP Studien [33, 34] ging allerdings kein erhöhtes Risiko einer RSV-bedingten Hospitalisierung für Mehrlinge hervor.

Geschwister

Enge Wohnraumverhältnisse und Geschwister sind mit einem hohen RSV-Hospitalisierungsrisiko assoziiert. Dies liegt an der höheren Virusexposition und dem daraus resultierenden höheren Infektionsrisiko. Ein Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl an Personen, die ein Schlafzimmer teilen, und Infektionen mit RSV wird beschrieben. [35] Besonders Kinder im Vorschul- und Schulalter erhöhen das RSV-Risiko ihrer kleinen Geschwister. [21]

Mütterliches Rauchen, Tabakrauchexposition

In der spanischen FLIP [33] und FLIP-2 [34] Studie wird ein Zusammenhang zwischen 2 oder mehr Rauchern im Haushalt und einer erhöhten Rate an RSV-Hospitalisierungen beschrieben. Der Effekt von Tabakrauch auf das RSV-Risiko ist jedoch noch nicht klar charakterisiert. Nichtsdestotrotz sollten Kinder, insbesondere die mit erhöhtem Risiko für Atemwegsinfektionen, präventiv keinem Tabakrauch ausgesetzt werden. [21]

Alter < 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison

Ein junges Alter zu Beginn der RSV-Saison ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines unteren Atemwegsinfekts und für eine Hospitalisierung wegen RSV. Dies resultiert unter anderem aus dem noch unreifen Immunsystem, den engen Atemwegen und einer Tendenz zur TH2-Immunantwort. [21, 36]

Aus der Publikation von Sommer et al [21] gehen überdies folgende Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion hervor:

- Niedriger sozioökonomischer Status und Bildung der Eltern
- Small for Gestational Age
- Down Syndrom
- Atopie oder Asthma in der Familie
- Niedrige Serum RSV-AK-Spiegel
- Leben in großen Höhen
- Kein Stillen

Da die obenstehenden Risikofaktoren in vorliegender Arbeit jedoch von geringer Relevanz sind, werden diese nicht näher erläutert.

1.1.5 Pathogenese

In den zilientragenden Epithelzellen der Atemwegsschleimhäute erfolgt die Replikation des Virus. Das F-Protein verursacht eine Synzytienbildung, wodurch es zu einer reversiblen Schädigung der Epithelien kommt. Der dadurch entstehende Zelldetritus, einwandernde spezifische und unspezifische Abwehrzellen sowie Mukus verlegen die Bronchien. [20] Dabei entstehen minderbelüftete und kompensatorisch stark belüftete Lungenareale. Atelektasen betreffen zumeist den rechten Lungenoberlappen. Nach überstandener Infektion, die normalerweise selbstlimitierend verläuft, regeneriert sich das Epithel innerhalb von 4-8 Wochen. [13]

1.1.6 Klinik

Bei der Erstinfektion mit dem Respiratory Syncytial Virus kommt es fast immer zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik. [13]

Bei Kindern führt RSV zu einer Nasenschleimhautschwellung, Sinusitis, Otitis media oder Pharyngitis. Eine Beteiligung des unteren Respirationstraktes äußert sich als Tracheobronchitis, Bronchiolitis oder Pneumonie. [2]

Bei der RSV-Bronchiolitis kommt es typischerweise zu einer Reduktion des Allgemeinzustands, Trinkverweigerung, Erbrechen, Tachypnoe, Husten und zur

Dyspnoe. Im Zuge einer Obstruktion werden die klassischen Zeichen einer Atemnotsymptomatik wie juguläre und interkostale Einziehungen beobachtet. Auch Expiratorisches Giemen wird bei der RSV-Bronchiolitis zumeist beschrieben. [13, 20, 37]

Bei älteren Personen oder Immunsuppression zeigt sich eine ähnliche Klinik, bei diesen ist allerdings zu 80% der untere Respirationstrakt betroffen. Fieber, nicht produktiver Husten, Appetitlosigkeit sowie Dyspnoe stehen hier im Vordergrund.[2]

Bei der klinischen Untersuchung machen sich Giemen [13] und Rasselgeräusche [2] bemerkbar. Als Folge einer Atelektase und eines damit erniedrigten Ventilations-Perfusions-Verhältnisses kann es zur Hyperkapnie, Hypoxämie und schließlich zur Zyanose kommen. [13, 37]

Eine Reinfektion ist in jedem Alter möglich und durchaus häufig.

Bei Kindern sind auch hier zumeist die unteren Atemwege betroffen, der Verlauf ist jedoch oft weniger schwer als bei der ersten Infektion. [19]

Bei Erwachsenen werden klinisch milde bis asymptomatische Infektionen beschrieben, die vor allem nach Kontakt mit RSV-infizierten Kleinkindern auftreten. Es kann zu einer grippeähnlichen Symptomatik mit Fieber, Müdigkeit, Husten und Schnupfen kommen. [13]

1.1.7 Komplikationen

Bei schwerem Verlauf einer Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus kann eine Beatmung notwendig sein. Besonders Frühgeborene benötigen durch das gehäufte Auftreten von Apnoen oft eine intensivmedizinische Betreuung. [3]

Eine häufige Komplikation der RSV-Infektion stellt die akute Otitis media dar. [38]

In $\frac{3}{4}$ der Fälle einer viralen Otitis media bei Kindern wird eine RSV-Infektion nachgewiesen. [39] Betroffene mit chronischen Grunderkrankungen kardialer oder pulmonaler Genese, Asthma oder neurologischen Erkrankungen können eine Exazerbation der Vorerkrankung erleiden. Personen mit geschwächtem Immunsystem können zudem eine schwere RSV-Pneumonie erleiden. [30]

Sekundärinfektionen mit Bakterien kommen bei RSV-Erkrankten selten vor, jedoch können Infektionen mit viralen Erregern häufig hinzukommen. [40, 41] Eine

anhaltende Hyperreagibilität des Bronchialsystems oder wiederkehrende Obstruktionen können als Langzeitkomplikationen auftreten. [42, 43]

1.1.8 Diagnostik

Die Diagnostik einer RSV-Infektion erfolgt üblicherweise aus Abstrichen des Nasen-/Rachenraums. Aus einer bronchoalveolären Lavage können überdies sensitivere Ergebnisse erzielt werden. Aus den Sekreten erfolgt entweder eine Virusanzucht, ein RSV-Antigennachweis oder eine Detektion des Virusgenoms über PCR. [2]

Früher war das Anlegen einer Viruskultur der Goldstandard zum Nachweis einer RSV-Infektion. [44] Da dies jedoch ein sehr zeit- und personalaufwändiges Verfahren darstellt, hat es im klinischen Alltag inzwischen an Bedeutung verloren.[13, 44]

Für den Nachweis von RSV-Antigenen stehen verschiedene Schnelltests, die nach 20-75 Minuten das Ergebnis anzeigen, zur Verfügung. Diese sind meistens auf Enzym-Immunoassays basierend. Die Sensitivität dieses Testverfahrens liegt bei 50-90% und die Spezifität bei 90-100%. Diese Werte variieren abhängig von Patientenalter und von der Saison, wobei bei Säuglingen sowie während der Saison die genaueste Aussagekraft des Tests erzielt werden kann. [13, 45, 46]

Ein Nachweis des Virusgenoms mittels PCR ist selbst bei kleiner Viruslast in der Probe sehr spezifisch, schnell und hochsensitiv. [47, 48]

Da bei einer RSV-Infektion nur in geringem Maße Antikörper gebildet werden, wird ein Verfahren, welches auf einen Antikörpernachweis beruht, nur zur retrospektiven Diagnosesicherung oder in der Forschung verwendet. [45] Zwei Seren, die im Abstand von 2-4 Wochen gewonnen werden, sind hier notwendig, um einen Titeranstieg aufzuzeigen. [13]

1.1.9 Therapie

Da derzeit keine wirksame kausale Behandlung einer RSV-Infektion existiert, beschränkt sich diese auf eine symptomatische Therapie. Sekretmobilisation durch Flüssigkeitszufuhr und NaCl-Tropfen oder Spülungen sind hier Mittel der Wahl. [19]

Die Inhalation mit Bronchodilatoren kann bei Atemnot helfen, hat jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf einer Bronchiolitis. [20]

Eine systemische Gabe von Kortikosteroiden kann die Akutsymptome verringern [13], inhalativ verabreicht sind diese jedoch weder in der Akutphase noch zur Vorbeugung einer später auftretenden Hyperreagibilität der Atemwege wirksam.[46]

Bei Erkrankten mit einem schweren Verlauf kann eine intensivmedizinische Behandlung mittels Sauerstoffgaben, CPAP oder Intubation und Beatmung erforderlich sein. [3]

Die einzige derzeit verfügbare antivirale Therapie ist Ribavirin, ein Nukleosidanalogen des Guanosins. [49] Da in Placebo-kontrollierten Studien jedoch kein eindeutig positiver Effekt auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der intensivmedizinischen Therapie oder der Häufigkeit einer Beatmungspflichtigkeit nachgewiesen werden konnte, wird diese Therapie derzeit nicht empfohlen. [13, 50, 51]

Kommt es zu einer bakteriellen Sekundärinfektion, ist eine Antibiotikatherapie empfohlen. Prophylaktisch eingesetzt beeinflusst eine antibakterielle Behandlung aber weder den Krankheitsverlauf noch eine Ansteckung und ist daher nicht indiziert. [52]

1.1.10 Prävention

An Oberflächen und Händen kann das Respiratory Syncytial Virus über mehrere Stunden infektiös bleiben. Daher sind das Einhalten der Hygienerichtlinien sowie Kontaktisolation wichtige Mittel zur Prävention einer Übertragung. [2] Regelmäßiges Händewaschen, hygienisches Niesen und Husten und Reinigung von Spielzeug und anderen kontaminierten Oberflächen sind die wichtigsten Maßnahmen, um eine Ansteckung vorzubeugen.

Weiters sollten Patienten während der Ansteckungszeit keine öffentlichen Einrichtungen wie Kindergärten oder Krabbelstuben besuchen. Eine gänzliche Verhinderung einer Übertragung ist im Alltag jedoch schwierig. Krankenhauspersonal soll infizierten Patienten nur mit Atemschutz, Brille, Schutzkittel und Einmalhandschuhen gegenüberreten.

Patienten mit verifizierter RSV-Infektion sollten über die Dauer der Ansteckungsfähigkeit von anderen Patienten isoliert werden, insbesondere von Säuglingen und Risikopersonen. Die Unterbringung mehrerer RSV-Infizierter in einem Gemeinschaftszimmer ist allerdings möglich. [13]

Bislang gibt es keinen zugelassenen aktiven Impfstoff gegen RSV, nachdem ein erster Herstellungsversuch mit durch Formalin inaktivierten Viren zu Todesfällen geführt hatte. [53]

Zur passiven Immunisierung von Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf durch eine RSV-Infektion ist Palivizumab, ein Monoklonaler Antikörper, zugelassen. [7]

Da dieser Wirkstoff eine essenzielle Rolle in dieser Arbeit spielt, ist Palivizumab nachfolgend ein eigenes Kapitel gewidmet.

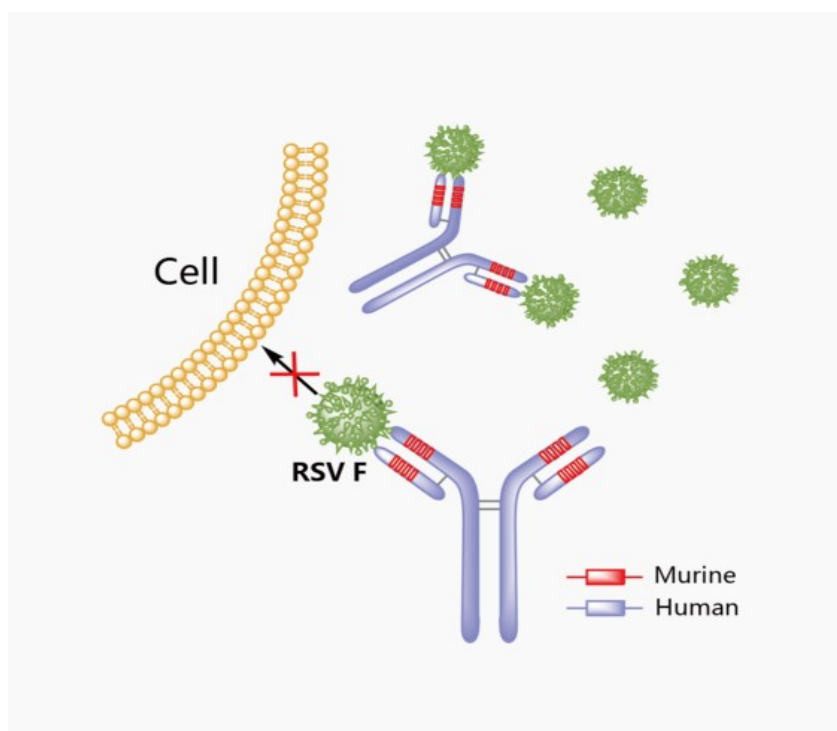
1.2 Palivizumab

1.2.1 Struktur und Wirkung

Im Juni 1998 wurde Palivizumab von der Food and Drug Administration [54] und im August 1999 von der European Medicine Agency [6] zur Reduktion schwerer Atemwegsinfektionen durch das Respiratory Syncytial Virus zugelassen. Seine Wirkung beruht auf einer passiven Immunisierung. Es handelt sich um einen humanisierten IgG1k monoklonalen Antikörper, welcher an das Epitop der A Antigenseite des Fusionsproteins bindet. Das F-Glykoprotein der Subtypen A und B ist zu 95% identisch, daher besteht gegenüber beider eine Wirkung. [55] Durch die neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität werden die Replikation und der Eintritt des Virus in die Zelle verhindert. Palivizumab setzt sich aus humanen (95%) und murinen (5%) Antikörpersequenzen zusammen und besteht aus zwei langen und zwei kurzen Ketten. Das Molekulargewicht beträgt circa 148000 Dalton. [11]

In *Abbildung 2* wird der Wirkmechanismus von Palivizumab auf das Fusionsprotein des Respiratory Syncytial Virus schemenhaft dargestellt.

Abbildung 2: Schematische Darstellung von Palivizumab



Quelle: [56]

RSV F = F-Glykoprotein des Respiratory Syncytial Virus

1.2.2 Anwendung

Palivizumab ist in Österreich unter dem Handelsnamen Synagis® erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg Palivizumab/kg KG. Diese soll monatlich während der RSV-Saison intramuskulär injiziert werden, wobei die erste Gabe bereits vor Saisonbeginn stattfinden sollte. Auch bei einer stationären Aufnahme wegen einer RSV-Infektion sollte die monatliche Immunisierung fortgeführt werden, um weitere Spitalsaufenthalte zu vermeiden. [11]

1.2.3 Gegenanzeigen und unerwünschte Wirkungen

Bei Kindern mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Palivizumab oder andere monoklonale Antikörper ist Palivizumab kontraindiziert. [11]

Häufige Nebenwirkungen von Palivizumab sind Nervosität, Fieber und Reaktionen an der Einstichstelle. Gelegentlich kam es zu Infektionen der oberen Atemwege, Leukopenie, Rhinitis, Husten, Keuchen, Diarrhoe, Erbrechen, Exanthem, Ekzem, Schmerzen an der Einstichstelle, AST oder ALT Erhöhung, Somnolenz, Hämorrhagie oder Asthenie. Fälle von Anaphylaxie bzw. anaphylaktischem Schock wurden selten verzeichnet. [11]

Im Zuge einer klinischen Studie erhielten drei Kinder eine erhöhte Dosis von Palivizumab zwischen 20.25 mg/kg KG und 22.27 mg/kg KG. In keinem dieser Fälle konnten medizinisch relevante Folgen dieser Überdosierung beobachtet werden.

Auch bei einer Überdosierung von bis zu 85mg/kg KG, welche in Postmarketing Berichten dokumentiert wurden, unterschieden sich die unerwünschten Wirkungen nicht von denen, die bei der empfohlenen Dosierung von 15mg/kg KG auftreten können. [11]

1.2.4 Wirksamkeit

Eine Wirksamkeit von Palivizumab zur Verminderung schwerer Atemwegsinfektionen durch das Respiratory Syncytial Virus wurde mehrfach belegt:

Im Laborversuch [57] wurde bei Ratten mit einer Palivizumab-Serumkonzentration von ungefähr 30µg/ml die pulmonale RSV-Replikation um 99% reduziert.

In der Palivizumab Impact-Studie [58] konnte in 55% der Fälle eine Reduzierung der Spitalsaufnahmen wegen RSV erzielt werden. Für die Placebo-kontrollierte Studie wurden 1502 Kinder rekrutiert, davon waren 1002 in der Synagis- und 500 in der Placebogruppe. Eine absolute Risikoreduktion von 5.8% geht aus dieser Studie hervor. Etwa 17 Kinder müssen also mit Palivizumab behandelt werden, um einer Spitalsaufnahme vorzubeugen.

In der Placebo-kontrollierten CHD Studie [59], an der 1287 Kinder im Alter ≤ 24 Monate mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzerkrankungen teilgenommen haben, konnte eine positive Wirkung von Palivizumab erneut nachgewiesen werden. Aus der Studie resultierten eine 45%ige Reduzierung der Spitalsaufnahmen wegen RSV sowie eine Verminderung der Spitalstage um 56% und eine Abnahme der Sauerstofftage um 73%.

In einer darauffolgenden Studie [60], in der 1009 Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern über einen Zeitraum von 8 Monaten beobachtet wurden, konnte eine niedrigere RSV-Rate der Kinder mit Palivizumab-Prophylaxe in Vergleich zur Placebogruppe verzeichnet werden.

Auch in der Extended Dose Studie [61] konnte die Wirksamkeit von Palivizumab nachgewiesen werden. Bei Kindern mit einem azyanotischen Herzvitium konnte die Hospitalisierungsrate wegen einer RSV-Infektion um 58% und bei zyanotischem Herzvitium von 29% reduziert werden.

Eine Verminderung der RSV-Hospitalisierungsrate bei Kindern < 6 Monate konnte von 12.2% auf 6% und bei Kindern > 6 Monate von 6.6% auf 4.4% erzielt werden.[11]

1.2.5 Leitlinie

In der von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) herausgegebenen „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ [7] ist eine Prophylaxe mit Palivizumab in Österreich für folgende Frühgeborene empfohlen:

- Frühgeborene mit therapiepflichtiger BPD \leq 24 Monate
- Frühgeborene \leq 28 SSW bis zu einem Alter von 12 Monaten
- Frühgeborene mit 29 (+0) bis 32 (+6) SSW im Alter von \leq 6 Monaten
- Frühgeborene mit 33 (+0) bis 35 (+6) SSW im Alter von \leq 3 Monaten unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren durch ein Scoresystem. Das System zur Ermittlung eines Risikoscores wird in *Tabelle 1* dargestellt. Die Punkte für die einzelnen Risikofaktoren werden addiert und ab einem Ergebnis von 4 Punkten ist eine Prophylaxe mit Palivizumab indiziert.

Tabelle 1: RSV-Risikoscore

Anwendung des RSV – Risiko – Score bei	Frühgeborenen mit 33 (+0) bis 35 (+6) SSW
Chronologisches Alter < 3 Monate	1
Neurologische Erkrankung	1
Gewicht < 10. Perzentile	1
Risikoentlassung (1.10. – 31.03.)	1
Ältere Geschwister ¹	1
Mehrling	0.5
Krabbelstube	0.5
Tabakrauchbelastung	0.5
Sozialstatus ²	0.5
Summe	...

In Anlehnung an: [62]

Indikation für Palivizumab ab 4 Punkten

RSV = Respiratory Syncytial Virus, SSW = Schwangerschaftswoche

¹Geschwister im Kindergarten- und Schulalter, ²Niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse

Unter den in *Tabelle 2* ersichtlichen Indikationen ist eine Prophylaxe mit Palivizumab auch für Kinder < 2 Jahre, die keine Frühgeborenen sind, empfehlenswert: [62]

Tabelle 2: Indikationen für Palivizumab bei Kindern < 2 Jahren

Mögliche Indikationen zur RSV-Prophylaxe mit	Palivizumab im Alter < 2 Jahren
Erkrankungen des Respirationstraktes	Neuromuskuläre Erkrankungen (NME) unter dem Bild eines „floppy infant“-Syndroms
Zystische Fibrose (CF)	Spinale Muskelatrophien
Primäre ziliäre Dyskinesie (PCD)	Neuropathien
Chronische interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)	Kongenitale Myastheniesyndrome
Schwere Malformationen wie Zwerchfellhernie mit Lungenhypoplasie, Tracheo- bzw. Bronchomalazie	Kongenitale Muskeldystrophien
Langzeittracheostomie	Kongenitale Myopathien
	Myotone Dystrophien
	Metabolische Myopathien
	u. a. seltene NME

In Anlehnung an: [62]

RSV = Respiratory Syncytial Virus

1.3 Fragestellung

Wie hoch ist die RSV-Rehospitalisierungsrate in der Kohorte der Frühgeborenen \leq 28 SSW, die nach den Empfehlungen der ÖGKJ (2003) alle eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten haben sollten?

Wie häufig wurde eine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab in den Arztbriefen dokumentiert?

Welche zusätzlichen Risikofaktoren für eine RSV-Infektion treten auf (z.B.: männliches Geschlecht, Entlassungsmonat, zusätzlich BPD, CHD, neurologische Erkrankung, Immundefekt, Mehrling, Geschwister, > 3 Personen im Haushalt oder Nikotinabusus in der Schwangerschaft)?

Welche saisonale Verteilung gibt es hinsichtlich der RSV-Hospitalisierungen?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten aller zwischen 01.01.2004 und 31.12.2012 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz geborenen Frühgeborenen ≤ 28 SSW (bis 28 Wochen + 6 Tage) erfasst und ausgewertet. Das Follow-up erfolgte über zwei RSV-Saisonen bis einschließlich April 2014.

Die Studie startete im April 2014 nach positivem Votum durch die Ethikkommission (EK-Nummer: 26-467 ex 13/14).

Die Erhebung der Daten erfolgte aus dem lokalen Krankenhausdokumentationssystem der Universitätsklinik Graz (openMedocs). Aus den daraus gewonnenen Arztbriefen und Dekursen wurde eine Datenbank erstellt. Eine Auswertung der Daten wurde hinsichtlich Geschlecht, Gestationsalter in Wochen, Geburtsgewicht in Gramm, Entlassungsmonat, Prophylaxeempfehlung mit Palivizumab sowie Risikofaktoren wie BPD, angeborene Herzerkrankung, Immundefekt, Cystische Fibrose, neurologische Erkrankung (Intra- oder Periventrikuläre Hirnblutung, Periventrikuläre Leukomalazie), Mehrlingsgeburt, Anzahl der Geschwister, Nikotinabusus in der SS und > 3 Personen im Haushalt durchgeführt. Weiters wurden das chronologische Alter, das Monat der stationären Aufnahme, die Spitalsaufenthaltsdauer in Tagen, der Sauerstoffbedarf und die Dauer in Tagen, die Zuweisung an die Intensivstation und die Dauer des Intensivaufenthalts sowie die Notwendigkeit einer Beatmung und die Dauer in Tagen der wegen respiratorischer Infekte hospitalisierten Frühgeborenen erhoben. Der Schweregrad der Atemwegsinfektion wurde entsprechend des modifizierten LRI-Scores von 0 bis 5 Punkten ermittelt:

- 0 = kein Luftwegsinfekt,
- 1 = oberer Luftwegsinfekt,
- 2 = unterer Luftwegsinfekt ohne Atemnotsymptomatik,
- 3 = unterer Luftwegsinfekt mit Atemnotsymptomatik,
- 4 = unterer Luftwegsinfekt mit Sauerstoffbedarf,

5 = unterer Luftwegsinfekt mit Notwendigkeit einer Beatmung (inkl. CPAP).
Festgehalten wurde der schlechteste Zustand des Frühgeborenen.

Ein Test auf das Respiratory Syncytial Virus wurde mittels RSV ELISA Test (Directigen™ EZ RSV Test, Becton Dickison, USA) aus nasopharyngealen Aspiraten (NPAs) durchgeführt.

Einschlusskriterien:

- Alle zwischen 2004 – 2012 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz registrierten Frühgeborenen \leq 28 SSW

Ausschlusskriterien:

- Verstorben im Rahmen des Erstaufenthalts
- Lost to follow up (keine weiteren Kontrollen oder stationären Aufenthalte dokumentiert)

Eine Fallzahl von ungefähr 400 Frühgeborenen wurde erwartet.

2.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde mittels deskriptiver Statistik in Excel (Microsoft Office, Excel 2013) und SPSS (IBM SPSS Statistics 22) durchgeführt. Für kategoriale Daten wurden die prozentuellen Verteilungen ermittelt und der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test angewandt. Für numerische Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Range berechnet und mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test verglichen. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde die Normalverteilung überprüft. Die statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p < 0.05$ angenommen.

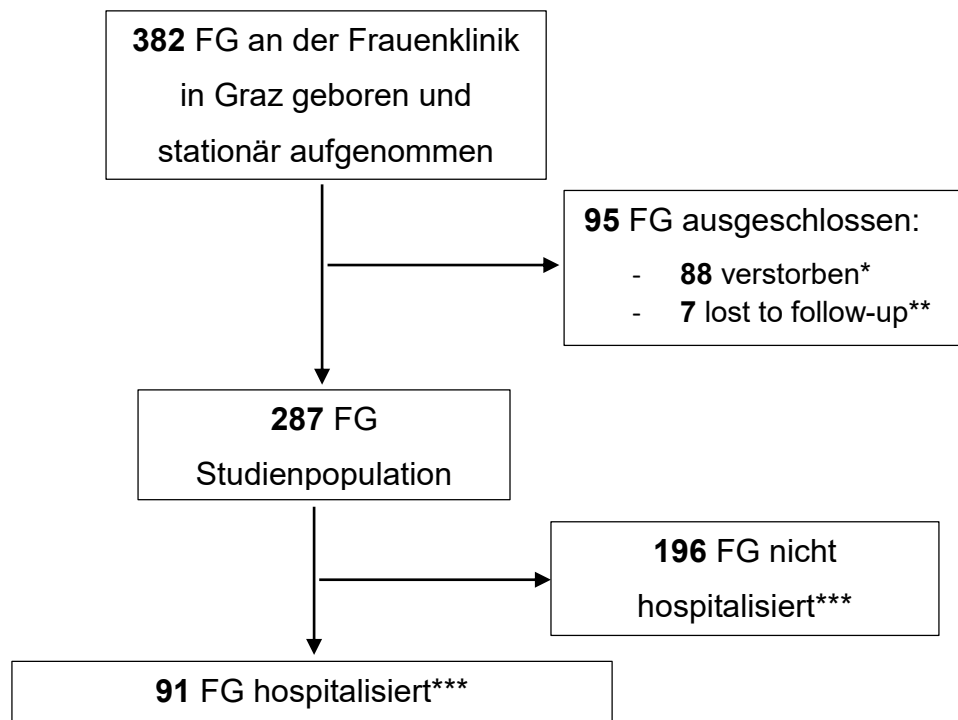
3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Basisdaten

Im Studienzeitraum von 2004 – 2012 wurden 382 Frühgeborene ≤ 28 SSW (bis 28 Wochen + 6 Tage) an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz geboren und stationär aufgenommen. 88 FG verstarben im Rahmen des Erstaufenthalts und bei 7 FG wurden keine weiteren Kontrollen oder stationären Aufenthalte dokumentiert. Die Studienpopulation enthält 287 FG. 91 FG, also 31.7%, wurden wegen eines respiratorischen Infekts rehospitalisiert. Bei 196 FG (68.3%) wurde kein stationärer Aufenthalt wegen eines Atemwegsinfektes verzeichnet.

Dies wird in *Abbildung 3* als Flussdiagramm dargestellt.

Abbildung 3: Flussdiagramm 2004 – 2012, Frühgeborene ≤ 28 SSW



* Verstorben im Rahmen des Erstaufenthaltes an der NICU

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

*** wegen einer respiratorischen Erkrankung

Tabelle 3 zeigt die Basisdaten der Studienpopulation. Diese besteht aus 170 (59.3%) männlichen und 117 (40.7%) weiblichen Frühgeborenen. Das mittlere Gestationsalter der Studienpopulation beträgt 26.4 Schwangerschaftswochen (\pm 1,4) und das durchschnittliche Gewicht 933 (\pm 257) Gramm. 131 FG wurden zwischen 1. November und 30. April entlassen und wurden somit als Risikoentlassung definiert. Bei 214 Frühgeborenen, das sind 74.6%, wurde eine RSV Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief empfohlen.

Tabelle 3: Basisdaten der Studienpopulation

BASISDATEN	
FRÜHGEBORENE 2004 – 2012	287
MÄNNLICH	170 (59.3)
WEIBLICH	117 (40.7)
GESTATIONSALTER IN WOCHEN	26,4 (1.4)
GEBURTSGEWICHT IN GRAMM	933 (257)
RISIKOENTLASSUNG (NOV-APR)	131 (45.6)
RSV PROPHYLAXE EMPFOHLEN	214 (74.6)

Angabe der Daten in n (%) bzw. Mittelwert (+/- Standardabweichung)

RSV = Respiratory Syncytial Virus

3.2 Rehospitalisierungsraten

17 von 287 (5.9%) im Zeitraum 2004 bis 2012 hospitalisierten Frühgeborenen \leq 28 SSW hatten eine RSV-assoziierte Rehospitalisierung.

14/287 (4.9%) der FG hatten eine RSV-Hospitalisierung in der 1. RSV-Saison.

1 FG hatte 2 RSV-Hospitalisierungen in der 1. Saison (Nov.-Apr.).

3/287 (1.04%) der FG hatten eine RSV-Hospitalisierung in der 2. RSV-Saison.

1 FG hatte eine RSV-Infektion im Rahmen des Erstaufenthaltes.

2 FG hatten eine Rehospitalisierung wegen einer Bronchiolitis in der 1. RSV Saison. Bei einer Annahme, dass etwa 70% der Bronchiolitiden in der Saison RSV-Fälle sein könnten, ergibt sich eine kalkulierte RSV-Rehospitalisierungsrate von 0.5%.

Gesamt ergibt sich eine RSV-Rehospitalisierungsrate (nachgewiesen und kalkuliert/hypothetisch) von 5.4% in der 1. RSV Saison.

Theoretisch sollte bei allen FG eine Synagisprophylaxe empfohlen worden sein.

214/287 (74.6%) FG hatten im AB die Empfehlung zur Synagisprophylaxe stehen.

Von diesen 214 FG hatten 11 FG (5.1%) eine RSV-Hospitalisierung in der 1. Saison und 1 FG (0.3%) eine hypothetische oder mögliche RSV-Hospitalisierung in der 1. Saison.

2 FG (0.9%) hatten eine RSV-Hospitalisierung und keines eine hypothetische oder mögliche RSV-Hospitalisierung in der 2. Saison.

73/287 (25.4%) FG hatten **keine Empfehlung** zur Synagisprophylaxe im AB stehen.

Von diesen 73 FG hatten 3 FG (4.1%) eine RSV-Hospitalisierung und 1 FG (0.96%) eine hypothetische oder mögliche RSV-Hospitalisierung in der 1. Saison.

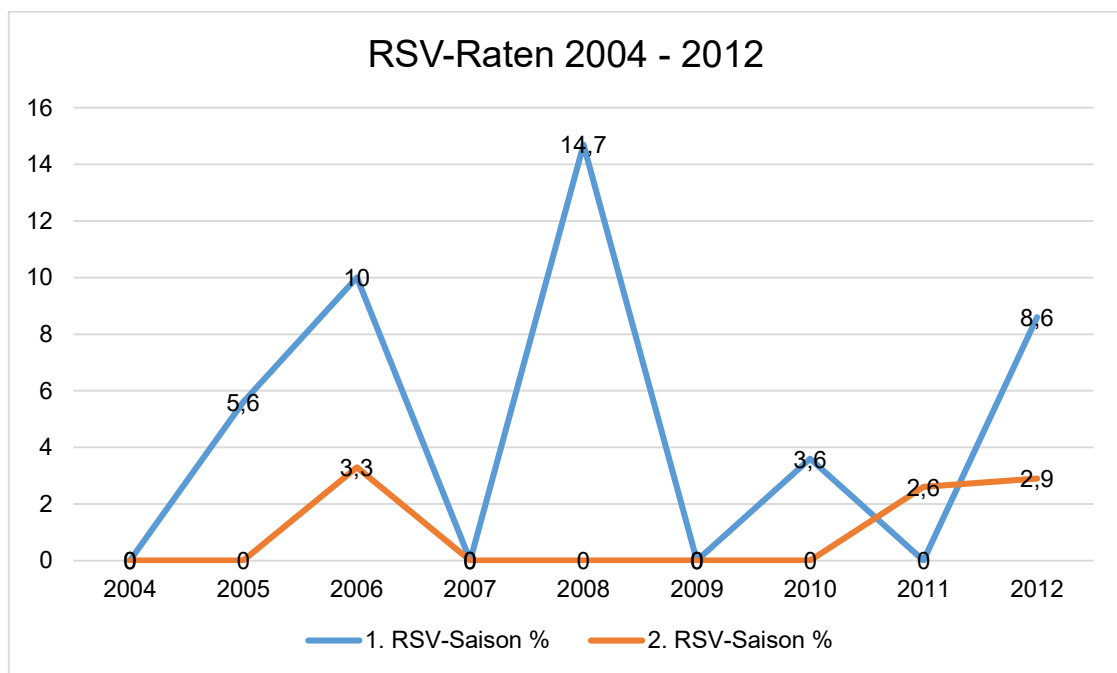
1 FG (0.9%) hatte eine RSV-Hospitalisierung und keines eine hypothetische oder mögliche RSV-Hospitalisierung in der 2. Saison.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den RSV-Raten mit und ohne Prophylaxeempfehlung (1. Saison $p=1.0$; 2. Saison $p= 1.0$).

3.2.1 RSV-Raten von 2004 – 2012

In *Abbildung 4* sind die RSV-Rehospitalisierungsraten der Jahre 2004 – 2012 abgebildet. Im Jahr 2008 wurde die höchste RSV-Rate mit 14,7 % verzeichnet, gefolgt vom Jahr 2006 mit 10% und 2012 mit 8,6%. In den Jahren 2004, 2007, 2009 und 2011 wurden keine RSV-Infektionen in der 1. Saison dokumentiert. In der 2. Saison wurde jeweils 1 Fall in den Jahren 2006, 2011 und 2012 verzeichnet.

Abbildung 4: RSV-Rehospitalisierungsraten in den Jahren 2004 – 2012



Angabe der Daten in %
RSV = Respiratory Syncytial Virus

3.3 Risikofaktoren

3.3.1 Geschlecht

In *Tabelle 4* sind die Rehospitalisierungsraten wegen RSV und die Gesamtrate der respiratorischen Infektionen der männlichen und weiblichen Frühgeborenen eingetragen. Während bei den RSV-Raten hinsichtlich des Geschlechts kein signifikanter Unterschied in der 1. Saison ($p=0.579$) oder in der 2. Saison ($p=0.273$) besteht, stellt sich bei der Hospitalisierung wegen eines respiratorischen Infekts das männliche Geschlecht als Risikofaktor heraus (37.6% vs. 23.1%; $p=0.009$).

Tabelle 4: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten nach Geschlecht

	MÄNNLICH	WEIBLICH
GESAMT	170 (59.2)	117 (40.8)
RSV RATE 1. SAISON	7 (4.1)	7 (6)
RSV RATE 2. SAISON	3 (1.8)	0 (0)
HOSPITALISIERUNG*	64 (37.6)	27 (23.1)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, * wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.2 Bronchopulmonale Dysplasie

Tabelle 5 zeigt die Raten der Frühgeborenen mit und ohne BPD. Es besteht hinsichtlich des RSV-Risikos kein signifikanter Unterschied in der 1. ($p=1.0$) oder 2. Saison ($p=1.0$). Frühgeborene mit BPD wurden mit 47.7% häufiger ($p=0.021$) wegen eines respiratorischen Infekts hospitalisiert als jene ohne BPD mit 28.8%.

Tabelle 5: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten mit und ohne BPD

	BPD	KEINE BPD
GESAMT	44 (15.3)	243 (84.7)
RSV RATE 1. SAISON	2 (4.5)	12 (4.9)
RSV RATE 2. SAISON	0 (0)	3 (1.2)
HOSPITALISIERUNG*	21 (47.7)	70 (28.8)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, * wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.3 Congenital Heart Disease

In *Tabelle 6* sind die Raten der Frühgeborenen mit und ohne angeborenen Herzerkrankungen (CHD) ersichtlich. Es besteht weder bei den RSV-Raten (1. Saison $p=1.0$, 2. Saison $p=0.18$) noch bei den Gesamthospitalisierungen ($p=0.376$) ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 6: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten mit und ohne CHD

	CHD	KEINE CHD
GESAMT	79 (27.5)	208 (72.5)
RSV RATE 1. SAISON	4 (5.1)	10 (4.8)
RSV RATE 2. SAISON	2 (2.5)	1 (0.5)
HOSPITALISIERUNG*	28 (35.4)	63 (30.3)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, CHD = Congenital Heart Disease, * wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.4 Immunologische Erkrankung

Kein Frühgeborenes der Studienpopulation hatte eine immunologische Erkrankung.

3.3.5 Cystische Fibrose

2 Frühgeborenen hatten eine Cystische Fibrose, keines der beiden wurde wegen eines respiratorischen Infekts hospitalisiert.

3.3.6 Neurologische Erkrankung

Tabelle 7 zeigt die RSV- und Gesamthospitalisierungsraten bei Frühgeborenen mit und ohne neurologischen Erkrankungen.

Insgesamt hatten 107 FG eine neurologische Erkrankung im Sinne einer Intra- oder Periventriculären Hirnblutung oder periventriculären Leukomalazie.

Es resultiert kein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Infektion in der 1. ($p=1.0$) bzw. 2. RSV-Saison ($p=0.296$) oder für eine infektionsbedingte Hospitalisierung ($p=1.0$).

Tabelle 7: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten mit und ohne neurologische Erkrankung

	NEUROLOGISCHE ERKRANKUNG (I/PVH, PVL)	KEINE NEUROLOGISCHE ERKRANKUNG
GESAMT	107 (37.3)	180 (62.7)
RSV RATE 1. SAISON	5 (4.7)	9 (5)
RSV RATE 2. SAISON	0 (0)	3 (1.7)
HOSPITALISIERUNG*	34 (31.8)	57 (31.7)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus; I/PVH = Intra/Periventriculäre Hämorrhagie, PVL = Periventriculäre Leukomalazie

* wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.7 Mehrling

In folgender *Tabelle 8* sind die RSV- und Gesamthospitalisierungsraten für Mehrlinge und Einlinge angeführt. Einlinge haben mit 37.4% ein höheres Risiko für einen Atemwegsinfekt ($p=0.001$) als Mehrlinge mit einer Rate von 17.3%. Bezüglich RSV-Risiko in der 1. ($p=0.123$) oder 2. Saison ($p=1.0$) gibt es keine Unterschiede.

Tabelle 8: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten Mehrlinge und Einlinge

	MEHRLING	EINLING
GESAMT	81 (28.2)	206 (71.8)
RSV RATE 1. SAISON	1 (1.2)	13 (6.3)
RSV RATE 2. SAISON	1 (1.2)	2 (1)
HOSPITALISIERUNG*	14 (17.3)	77 (37.4)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, * wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.8 Geschwister

Tabelle 9 kann man die RSV- und Gesamthospitalisierungsraten der Frühgeborenen in Bezug auf die Geschwisteranzahl entnehmen. Einzelkinder haben ein höheres Risiko für eine Hospitalisierung wegen eines Atemwegsinfekts als Frühgeborene mit Geschwistern (45.3% vs. 22.4%; $p<0,0001$). In der 1. ($p=0.579$) und 2. ($p=0.569$) RSV-Saison gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 9: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten nach Geschwisteranzahl

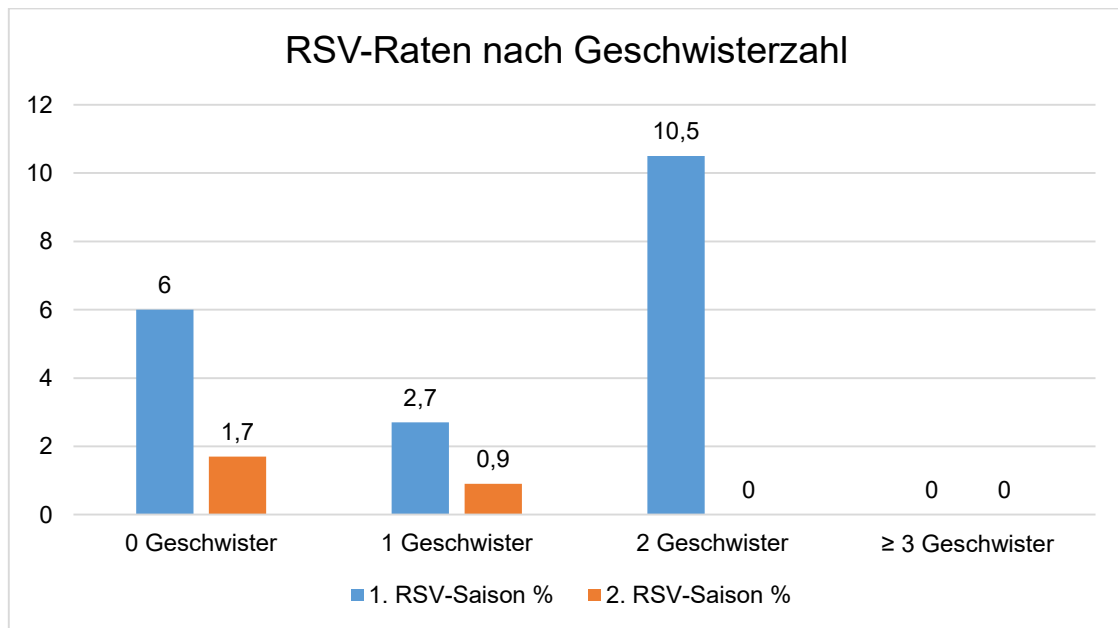
	GESCHWISTER*	EINZELKIND
GESAMT	170 (59.2)	117 (40.8)
RSV RATE 1. SAISON	7 (4.1)	7 (6)
RSV RATE 2. SAISON	1 (0.6)	2 (1.7)
HOSPITALISIERUNG**	38 (22.4)	53 (45.3)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, * ältere Geschwister vorhanden, ** wegen einer respiratorischen Infektion

Abbildung 5 zeigt die RSV-Raten der Frühgeborenen mit 0, 1, 2 bzw. 3 oder mehr Geschwistern. Frühgeborene mit 2 Geschwistern hatten die höchste RSV-Rate in der 1. Saison, nämlich 10.5%. Es resultiert jedoch kein signifikantes Risiko ($p=0.098$) für diese Gruppe.

Abbildung 5: RSV-Rehospitalisierungsraten nach Geschwisterzahl



Angabe der Daten in %

RSV = Respiratory Syncytial Virus

3.3.9 Nikotin in der Schwangerschaft

Wie *Tabelle 10* zeigt, hatten anamnestisch insgesamt 36 Mütter einen Nikotinabusus in der Schwangerschaft angegeben. Keines dieser Frühgeborenen hatte eine RSV-Infektion in der 1. Saison und 1 FG hatte eine Infektion in der 2. Saison. Ein Unterschied hinsichtlich dieses Risikofaktors ist weder in der 1. (p=0.229) oder in der 2. RSV-Saison (p=0.332) noch generell für respiratorische Hospitalisierungen (p=1.0) zu ermitteln.

Tabelle 10: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten: Nikotinabusus in der Schwangerschaft

	NIKOTIN POSITIV	NIKOTIN NEGATIV
GESAMT	36 (12.5)	251 (87.5)
RSV RATE 1. SAISON	0 (0)	14 (5.6)
RSV RATE 2. SAISON	1 (2.8)	2 (0.8)
HOSPITALISIERUNG*	11 (30.6)	80 (31.9)

Angabe der Daten in n (%)

Nikotin = Nikotinanamnese in der Schwangerschaft, RSV = Respiratory Syncytial Virus,

* wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.10 > 3 Personen im Haushalt

In *Tabelle 11* sind die RSV- und Gesamthospitalisierungsraten der Frühgeborenen in Bezug auf die Anzahl der im Haushalt lebenden Personen angeführt. Frühgeborene, die in einem > 3 Personen Haushalt wohnen, haben kein signifikant erhöhtes Risiko, in der 1. (p=1.0), 2. RSV-Saison (p=0.568) oder wegen eines respiratorischen Infekts (p=0.699) hospitalisiert zu werden.

Tabelle 11: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten: Anzahl der Personen in einem Haushalt

	> 3 PERSONEN*	≤ 3 PERSONEN*
GESAMT	171 (59.6)	116 (40.4)
RSV RATE 1. SAISON	8 (4.7)	6 (5.2)
RSV RATE 2. SAISON	1 (0.6)	2 (1.7)
HOSPITALISIERUNG**	56 (32.7)	35 (30.2)

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus

* Anzahl der gemeinsam im Haushalt lebenden Personen, ** wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.11 Risikoentlassung

Entlassungen, welche zwischen 1. November und 30. April stattgefunden haben, wurden als Risikoentlassungen definiert. Es besteht kein signifikant höheres Risiko für eine Hospitalisierung wegen einer RSV-Infektion in der 1. ($p=0.056$) oder in der 2. RSV Saison ($p=0.594$) sowie für Hospitalisierungen wegen Atemwegsinfekte im Allgemeinen ($p=0.528$). Die RSV-Raten werden in *Tabelle 12* veranschaulicht.

Tabelle 12: RSV- und Gesamthospitalisierungsraten: Risikoentlassungen

	RISIKOENTLASSUNG*	KEINE RISIKOENTLASSUNG*
GESAMT	131 (45.6)	156 (54.4)
RSV RATE 1. SAISON	10 (7.6)	4 (2.6)
RSV RATE 2. SAISON	2 (1.5)	1 (0.6)
HOSPITALISIERUNG**	39 (29.8)	52 (33.3)

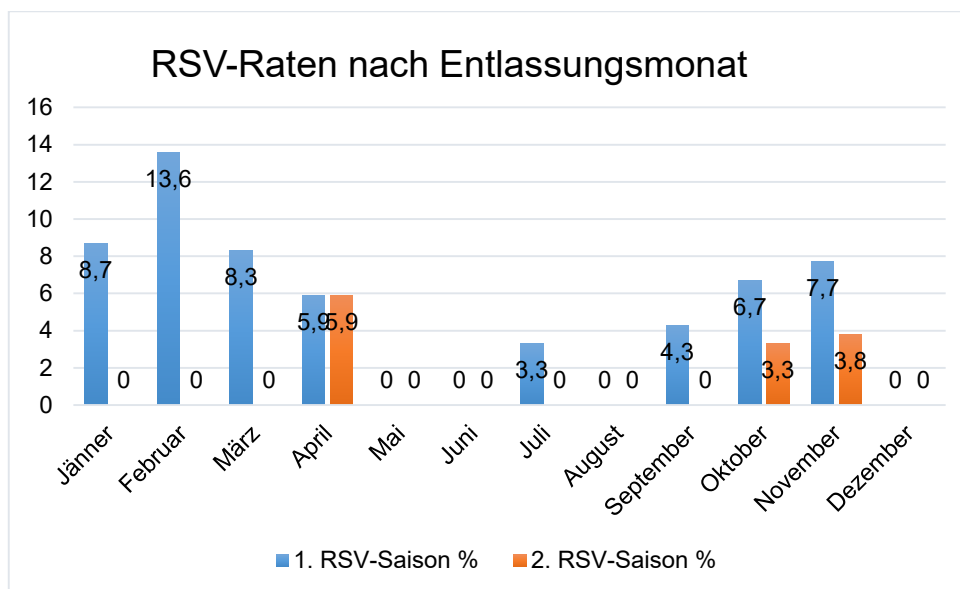
Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus,

* Entlassung zwischen 1. November – 30. April, ** wegen einer respiratorischen Infektion

Die höchste RSV-Rate in der 1. Saison betraf jene Frühgeborenen, die im Monat Februar aus dem Erstaufenthalt entlassen wurden (13.6%). Es handelt sich dabei um kein signifikantes Ergebnis ($p=0.082$). Danach folgten die Monate Jänner (8.7%) und März (8.3%). Unter den Frühgeborenen, die im Mai, Juni, August und Dezember entlassen wurden, gab es keine RSV-Fälle. Jene Frühgeborenen, die erst in der 2. Saison von einer RSV-Infektion betroffen waren, wurden im April (5.9%) (auch hier mit $p=0.168$ nicht signifikant), November (3.8%) und Oktober (3.3%) entlassen. In *Abbildung 6* ist dies als Balkendiagramm dargestellt.

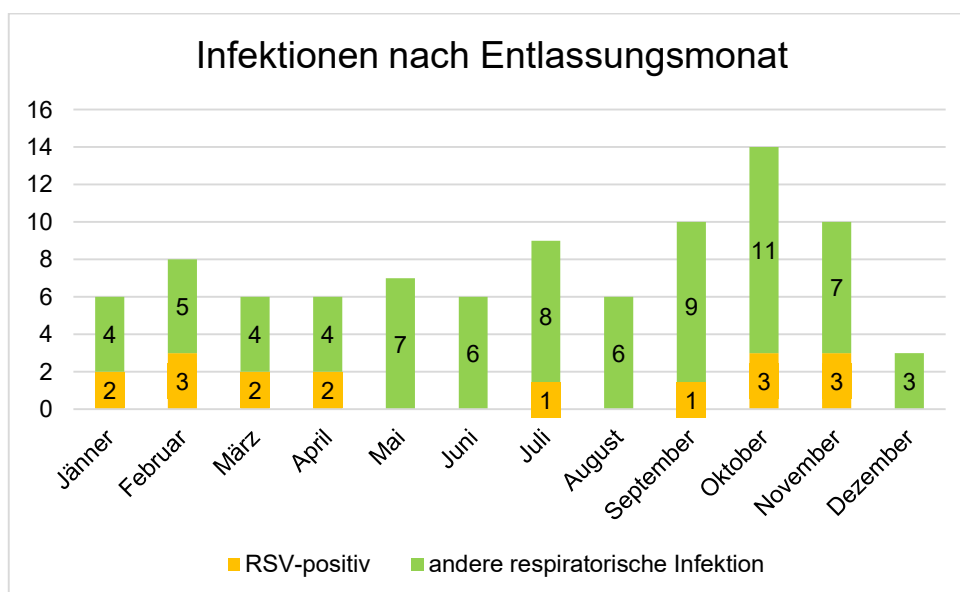
Abbildung 6: RSV-Rehospitalisierungsraten nach Entlassungsmonat



Angabe der Daten in %
RSV = Respiratory Syncytial Virus

Von 91 hospitalisierten Frühgeborenen wurden 17 wegen RSV und 74 wegen einer anderen respiratorischen Infektionen hospitalisiert. *Abbildung 7* zeigt die Anzahl der RSV-Infektionen sowie die Hospitalisierungsfälle wegen anderer respiratorischer Infekte nach Entlassungsmonat. Bei den Entlassungen im Oktober wurden die meisten Spitalsaufenthalte (3 RSV-Infektionen und 11 andere) dokumentiert, gefolgt von November (3 RSV-Infektionen und 7 andere) und September (1 RSV-Infektion und 9 andere). Bei den Dezember Entlassungen gab es die wenigsten Erkrankungsfälle (0 RSV-Infektionen und 3 andere).

Abbildung 7: RSV-Fälle und andere Atemwegsinfektionen nach Entlassungsmonat



RSV = Respiratory Syncytial Virus

3.3.12 Gestationsalter

In *Tabelle 13* sind die RSV-Rehospitalisierungsraten der Frühgeborenen nach Gestationsalter ersichtlich. Bei keiner dieser Gruppen kann ein signifikantes Risiko festgestellt werden.

Tabelle 13: RSV-Rehospitalisierungsraten nach Gestationsalter

SSW	GESAMT	1.RSV SAISON	P-WERT	2.RSV SAISON	P-WERT
23	7	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0
24	32	2 (6.3)	0.66	0 (0)	1.0
25	34	1 (2.9)	1.0	0 (0)	1.0
26	54	3 (5.6)	0.73	1 (1.8)	0.47
27	74	5 (6.8)	0.36	1 (1.4)	1.0
28	86	3 (3.5)	0.56	1 (1.2)	1.0

Angabe der Daten in n (%)

SSW = Schwangerschaftswochen, RSV = Respiratory Syncytial Virus

In *Tabelle 14* werden die Rehospitalisierungsraten wegen respiratorischer Infekte dargestellt. Von 54 Frühgeborenen mit 26 SSW wurden 24, also 44.4% rehospitalisiert; das ist die im Vergleich höchste statistisch signifikante Rate. In den anderen Gruppen lag die Rate bei 67 Fällen unter 233 Frühgeborenen bei 28.76% ($p=0.03$). Die ältesten Frühgeborenen in dieser Kohorte, nämlich jene mit 28 SSW, haben die niedrigste Rehospitalisierungsrate. Von den 86 Frühgeborenen wurden 19, also 22.1%, wegen eines Atemwegsinfekts aufgenommen. In den anderen Gruppen lag die Rate bei 35.8% (72 von 201), auch dieser Unterschied ist signifikant ($p=0.03$).

Tabelle 14: Gesamthospitalisierungsraten nach Gestationsalter

SSW	GESAMT	HOSPITALISIERUNG*	P-WERT
23	7	4 (57.1)	0.21
24	32	11 (34.4)	0.84
25	34	10 (29.4)	0.85
26	54	24 (44.4)	0.03
27	74	23 (31.1)	1.0
28	86	19 (22.1)	0.03

Angabe der Daten in n (%)

SSW = Schwangerschaftswochen, * wegen einer respiratorischen Infektion

3.3.13 Geburtsgewicht

Tabelle 15 zeigt die RSV-Raten aufgegliedert nach Geburtsgewicht. Die Gruppe der FG mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500-1999 g hat zwar die höchste RSV-Rate in der 1. Saison (33.3%), dies ist jedoch kein signifikantes Ergebnis ($p=0.14$). Weder in der 1. noch in der 2. Saison kann ein signifikanter Unterschied bezüglich des RSV-Risikos ermittelt werden.

Tabelle 15: RSV-Rehospitalisierungsraten: Geburtsgewicht

GEWICHT	GESAMT	1.RSV SAISON	P-WERT	2. RSV SAISON	P-WERT
< 500 G	11	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0
500 – 999 G	162	9 (5.6)	0.59	1 (0.6)	0.58
1000 – 1499 G	110	4 (3.6)	0.58	2 (1.8)	0.56
1500 – 1999 G	3	1 (33.3)	0.14	0 (0)	1.0
≥ 2000 G	1	0 (0)	1.0	0 (0)	1.0

Angabe der Daten in n (%)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, G = Gramm

In *Tabelle 16* sind die Hospitalisierungen wegen einer respiratorischen Infektion nach Geburtsgewicht aufgegliedert. Auch hier kann kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Tabelle 16: Gesamtrehospitalisierungsraten: Geburtsgewicht

GEWICHT	GESAMT	HOSPITALISIERUNG*	P-WERT
< 500 G	11	3 (27.3)	1.0
500 – 999 G	162	57 (35.2)	0.16
1000 – 1499 G	110	30 (27.3)	0.24
1500 – 1999 G	3	1 (33.3)	1.0
≥ 2000 G	1	0 (0)	1.0

Angabe der Daten in n (%)

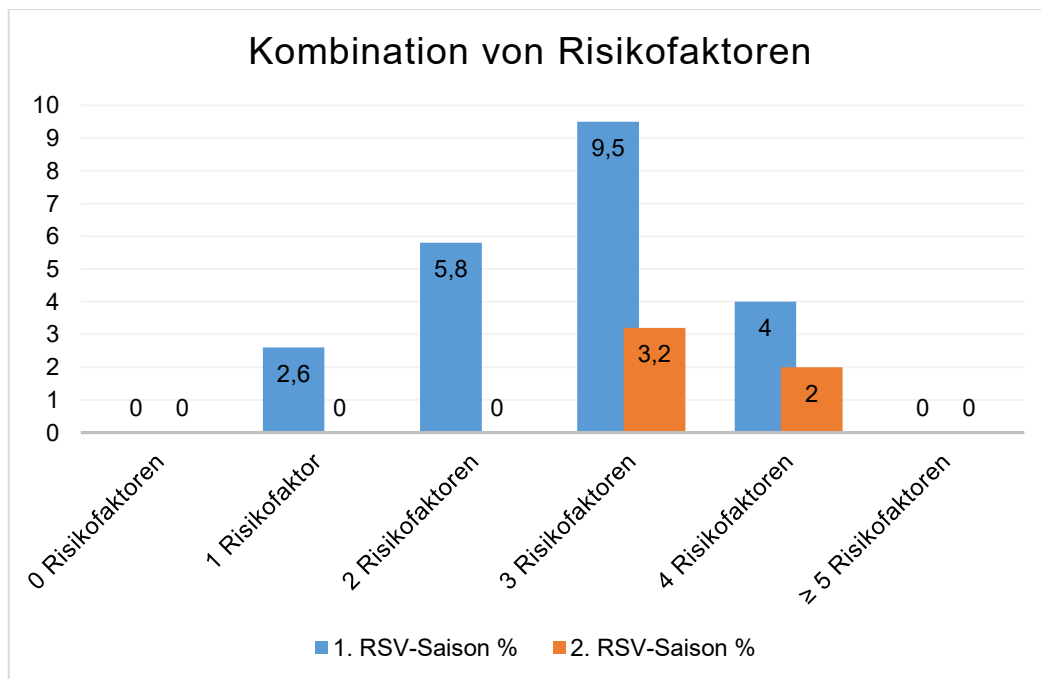
* wegen einer respiratorischen Infektion, G = Gramm

3.3.14 Kombination von Risikofaktoren

Als Risiko für eine schwere RSV-Infektion gelten folgende Faktoren: Risikoentlassung (Nov-April), männliches Geschlecht, BPD, CHD, Erkrankung des Immunsystems, Cystische Fibrose, neurologische Erkrankung, Mehrling, Geschwister, ≥ 3 Personen im Haushalt und Nikotinabusus in der SS.

In *Abbildung 8* sind die RSV-Rehospitalisierungsraten der Kombinationen von 0 bis 5 oder mehr Risikofaktoren dargestellt. Die höchste RSV-Rate in der 1. Saison, nämlich 9.5%, liegt in der Gruppe mit 3 Risikofaktoren vor. Mit $p=0.089$ besteht hier keine Signifikanz. Auch in der 2. Saison mit einer RSV-Rate von 3.2% liegt kein signifikantes Ergebnis ($p=0.122$) vor.

Abbildung 8: RSV-Rehospitalisierungsraten bei Kombination mehrerer Risikofaktoren



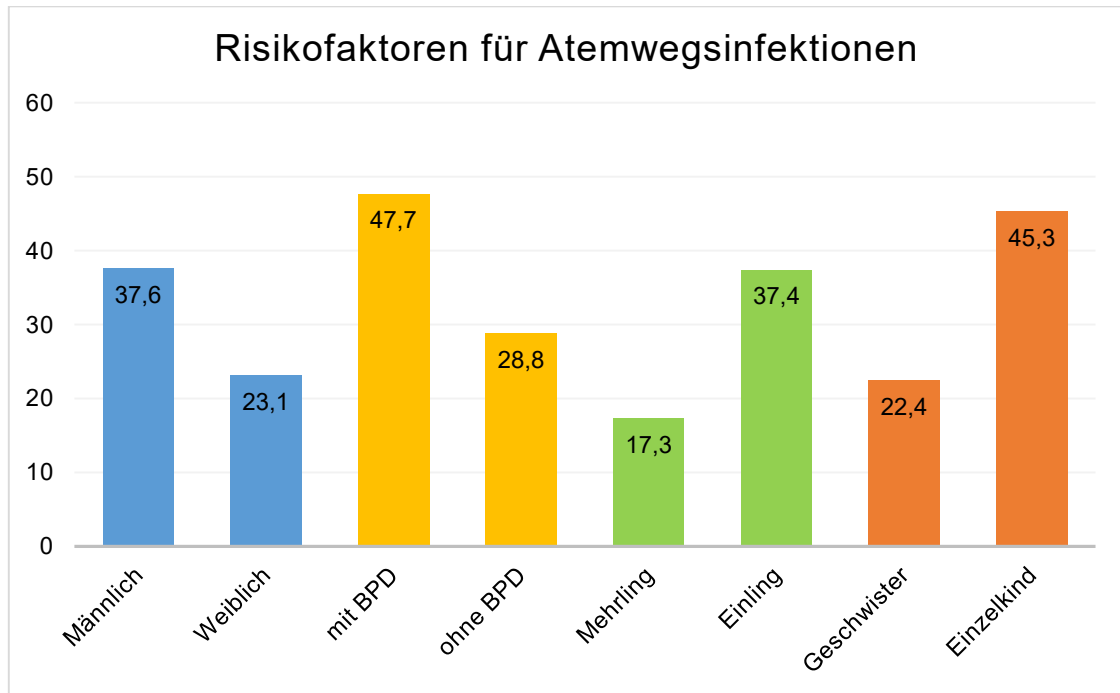
Angabe der Daten in %

RSV = Respiratory Syncytial Virus

3.3.15 Zusammenfassung

Abbildung 9 ist eine zusammengefasste Darstellung der Risikofaktoren, welche zu einer erhöhten Hospitalisierungsrate aufgrund einer Atemwegserkrankung führen. Buben, Frühgeborene mit BPD, Einlinge und Einzelkinder mussten signifikant häufiger wegen respiratorischen Infektionen hospitalisiert werden, wobei hier mit 47.7% bei Frühgeborenen mit BPD die höchste Rehospitalisierungsrate aufgetreten ist.

Abbildung 9: Risikofaktoren für Atemwegsinfektionen im Vergleich



Angabe der Daten in %

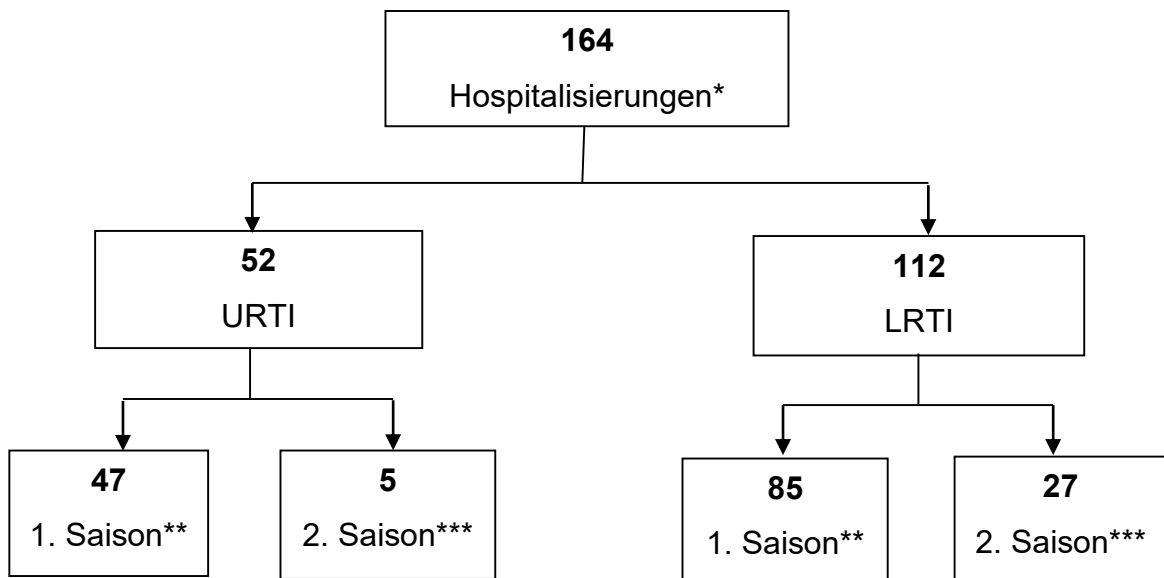
BPD = Bronchopulmonale Dysplasie

3.4 Hospitalisierungsdaten

3.4.1 Basisdaten

Im Studienzeitraum wurden 91 Frühgeborene (31.7%) wegen respiratorischer Infekte hospitalisiert. Bei zum Teil mehrfachen Spitalsaufenthalten kommt es zu insgesamt 164 Hospitalisierungen. 52 Aufnahmen erfolgten wegen eines oberen Atemwegsinfekts (URTI), 47 davon in der 1. und 5 in der 2. Saison. Es wurden 112 untere Atemwegsinfektionen (LRTI) dokumentiert, davon 85 in der 1. und 27 in der 2. Saison. In *Abbildung 10* erfolgt die Darstellung als Flussdiagramm.

Abbildung 10: Flussdiagramm respiratorische Erkrankungen 2004 – 2012



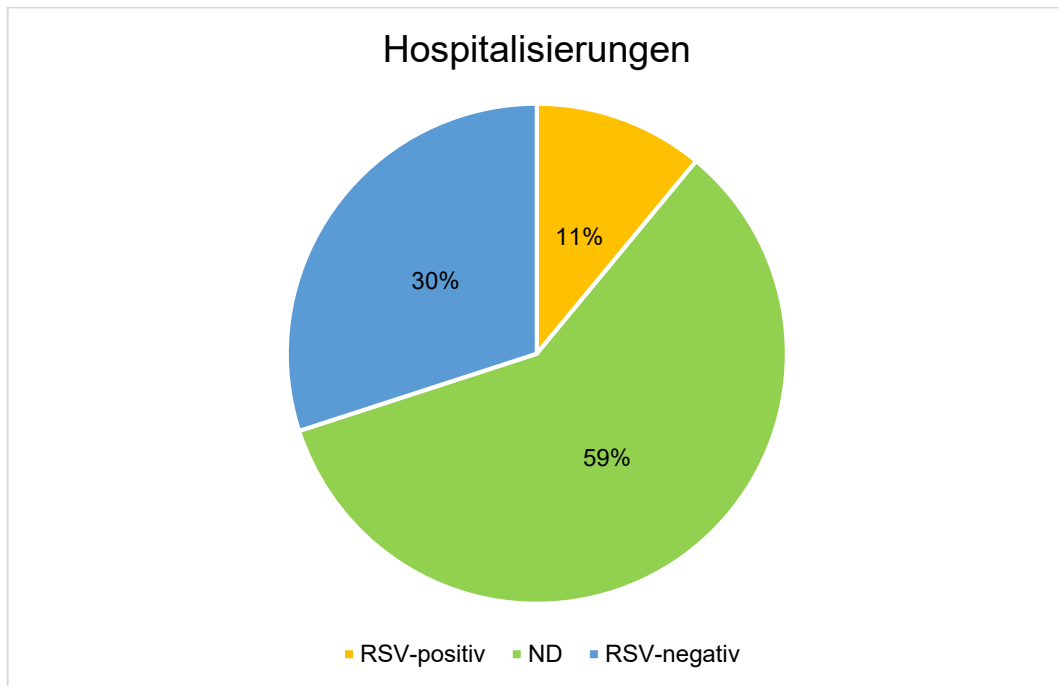
*wegen respiratorischer Infekte

1. RSV Saison (Nov-Apr), *2. RSV Saison (Nov-Apr)

URTI = Upper respiratory tract infection; LRTI = Lower respiratory tract infection

Von 164 Hospitalisierungen wurden 18 mittels Nasenabstrich positiv und 50 negativ auf eine RSV-Infektion getestet. 1 Frühgeborenes war 2-mal von einer RSV-positiven Infektion betroffen. Bei 96 Frühgeborenen mit einer respiratorischen Infektion wurde kein Test durchgeführt. Dies wird in *Abbildung 11* veranschaulicht.

Abbildung 11: Vergleich von 164 Hospitalisierungen: RSV positiv/negativ und ND



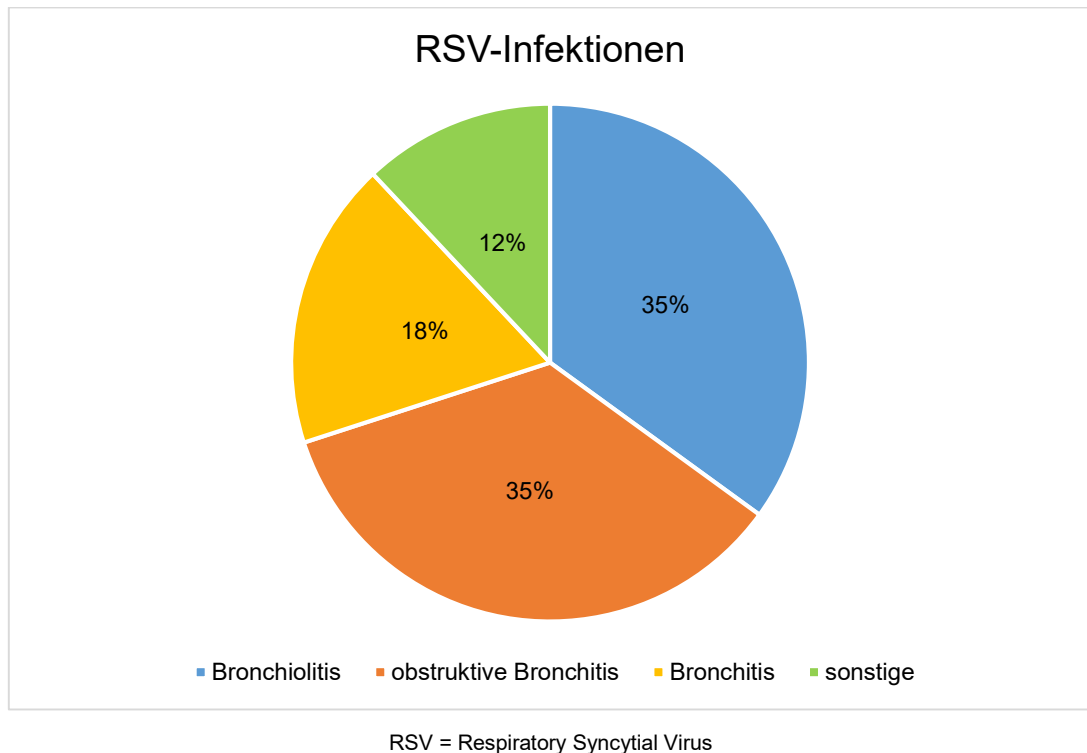
RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = Not determined

3.4.2 RSV

Unter den insgesamt 17 Frühgeborenen mit einer nachgewiesenen RSV-Infektion sind 10 Buben (58.8%), 9 (52.9%) leben in einem Haushalt mit ≥ 3 Personen, 8 (47%) haben Geschwister, 6 (35.3%) haben eine CHD, 5 (29.4%) eine neurologische Erkrankung (I/PVH, PVL), 2 (11.8%) haben eine BPD, 2 (11.8%) sind Mehrlinge. Keines hat eine immunologische Erkrankung oder eine positive Nikotinanamnese. Bei 4 der RSV-betroffenen Frühgeborenen wurde keine Prophylaxe mit Palivizumab im Arztbrief dokumentiert.

Die häufigsten Diagnosen der RSV-positiven Frühchen sind die Bronchiolitis und die obstruktive Bronchitis, die mit je 6 dokumentierten Fällen je 35% der Diagnosen ausmachen. Bei 3 Frühgeborenen (18%) wurde die Diagnose Bronchitis gestellt. Einmal wurde Apnoe und einmal RSV-Infektion als Hauptdiagnose im Arztbrief vermerkt. In *Abbildung 12* wird dies dargestellt.

Abbildung 12: Vergleich der Diagnosen von 17 RSV-positiven Frühgeborenen



3.4.3 RSV im Vergleich zu anderen respiratorischen Infekten

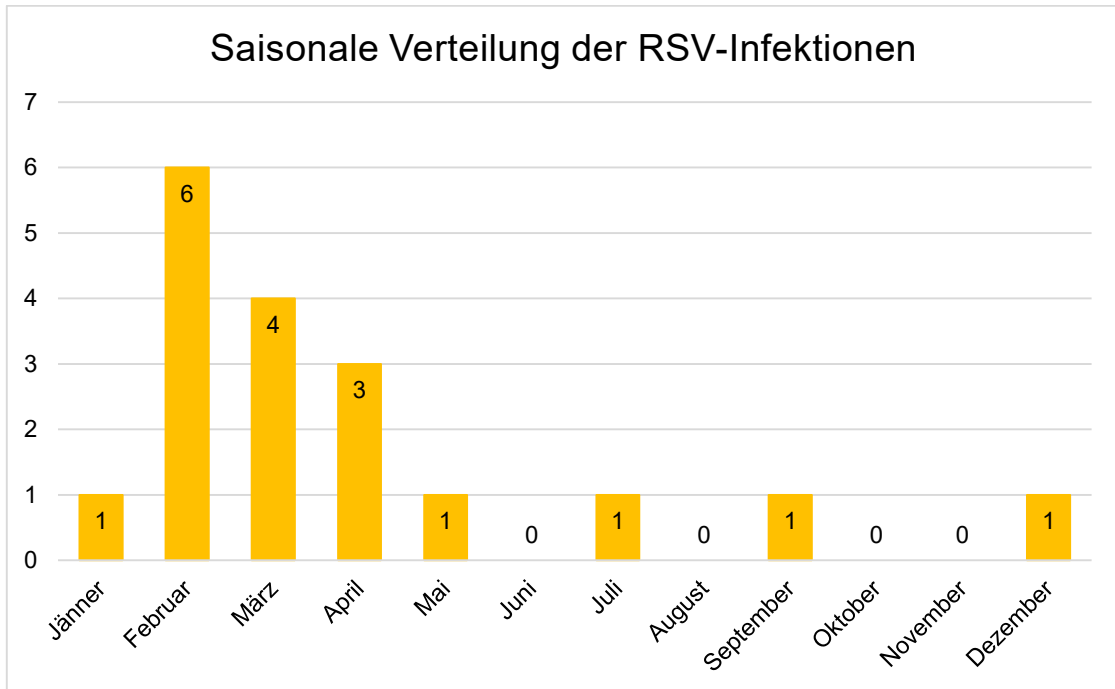
3.4.3.1 Saisonale Verteilung

In folgender *Abbildung 13* ist die saisonale Verteilung der RSV-Infektionen ersichtlich. Im Monat Februar wurden 6 und somit die meisten Infektionen dokumentiert, gefolgt von März mit 4 und April mit 3 Fällen. 15 der 18 RSV-Infizierten (83.3%) wurden zwischen November und April, also innerhalb der RSV-Saison, aufgenommen.

Dazu im Vergleich *Abbildung 14*, welche die Verteilung der respiratorischen Infektionen mit negativem RSV-Nasenabstrich bzw. ohne Test zeigt.

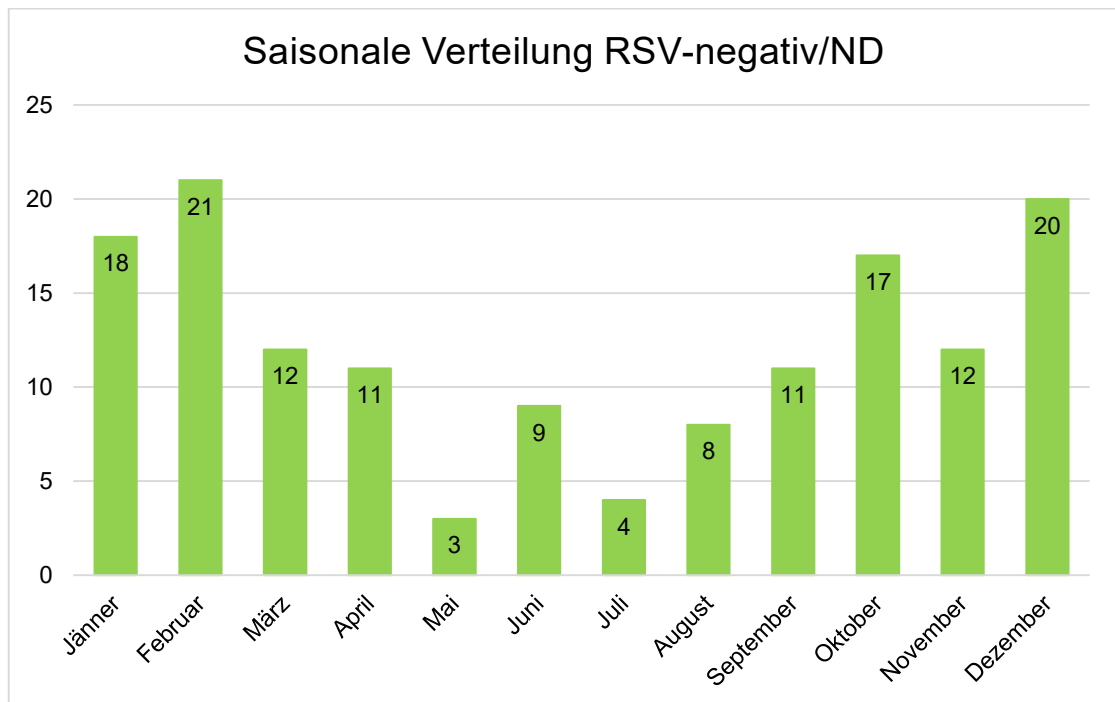
Auch hier ist der Februar mit 21 Fällen der am stärksten betroffene Monat, gefolgt von Dezember mit 20 und Jänner mit 18 Infektionen. Im Mai wurde mit 3 Infektionen die geringste Erkrankungszahl aufgezeichnet.

Abbildung 13: Saisonale Verteilung der 18 RSV-Infektionen



RSV = Respiratory Syncytial Virus

Abbildung 14: Saisonale Verteilung der 146 Atemwegsinfektionen ohne RSV-Nachweis



RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

3.4.3.2 Chronologisches Alter

Tabelle 17 zeigt den Unterschied bezüglich des chronologischen Alters auf. Das mittlere Alter der Frühgeborenen mit RSV-Infektion liegt mit 6.74 Monaten ($p=0.049$) unter dem Durchschnittsalter von 9.05 Monaten bei den Infektionen ohne RSV-Nachweis.

Tabelle 17: Vergleich des chronologischen Alters bei Infektion mit/ohne RSV

	MEDIAN	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	MIN - MAX
RSV +	4.5	6.74	+/- 4.6	3 - 19
RSV- / ND	8	9.05	+/- 5.12	1 - 24

Angabe der Daten in Monaten
RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

3.4.3.3 Aufenthaltsdauer

Der Median der Spitalsaufenthaltsdauer liegt bei den RSV-Kranken mit 11 Tagen über der Aufenthaltsdauer von 5 Tagen bei den Frühgeborenen ohne RSV-Test bzw. mit negativem Test ($p=0.043$). In *Tabelle 18* werden die Daten bezüglich der Aufenthaltsdauer gezeigt.

Tabelle 18: Vergleich der Aufenthaltsdauer bei Infektion mit/ohne RSV

	MEDIAN	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	MIN - MAX
RSV +	11	11.76	+/- 7.26	4 - 31
RSV- / ND	5	6.38	+/- 4.99	1 - 35

Angabe der Daten in Tagen
RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

3.4.3.4 ICU

3 FG (17.6%) mit RSV-Infektion und 8 FG (5.4%) ohne RSV-Nachweis wurden an der ICU versorgt. Hier besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0.091$).

Auch in Bezug auf die Aufenthaltsdauer an der ICU gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p=1.0$). Dies ist in *Tabelle 19* veranschaulicht.

Tabelle 19: Vergleich der Notwendigkeit eines ICU-Aufenthaltes bei Infektion mit/ohne RSV

	MEDIAN	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	MIN - MAX
RSV +	0	2.06	+/- 2.06	0 - 14
RSV- / ND	0	0,4	+/- 2.074	0 - 15

Angabe der Daten in Tagen
ICU = Intensive Care Unit, RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

3.4.3.5 Beatmung und O2 Bedarf

Frühgeborene mit RSV-positivem Nasenabstrich mussten nicht signifikant länger beatmet ($p=1.0$) oder mit Sauerstoff ($p=1.0$) versorgt werden als jene ohne RSV-Nachweis. Die *Tabellen 20* und *21* zeigen die mittlere Beatmungsdauer und den Sauerstoffbedarf auf.

Tabelle 20: Vergleich der Beatmungstage bei Infektion mit/ohne RSV

	MEDIAN	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	MIN - MAX
RSV +	0	1.53	+/- 4.033	0 - 14
RSV- / ND	0	0.16	+/- 1.057	0 - 10

Angabe der Daten in Tagen

RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

Tabelle 21: Vergleich der Sauerstofftage bei Infektion mit/ohne RSV

	MEDIAN	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	MIN - MAX
RSV +	0	2.18	+/- 3.893	0 - 13
RSV- / ND	0	0.64	+/- 2.14	0 - 10

Angabe der Daten in Tagen

RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

3.4.3.6 LRI Score

Bei den Frühgeborenen mit einer RSV-Infektion liegt der Median des LRI Score mit 3 über dem Score von 2 bei den FG ohne RSV-Nachweis ($p=0.043$). *Tabelle 22* zeigt diesen Unterschied auf.

Tabelle 22: Vergleich des LRI Score bei Infektion mit/ohne RSV

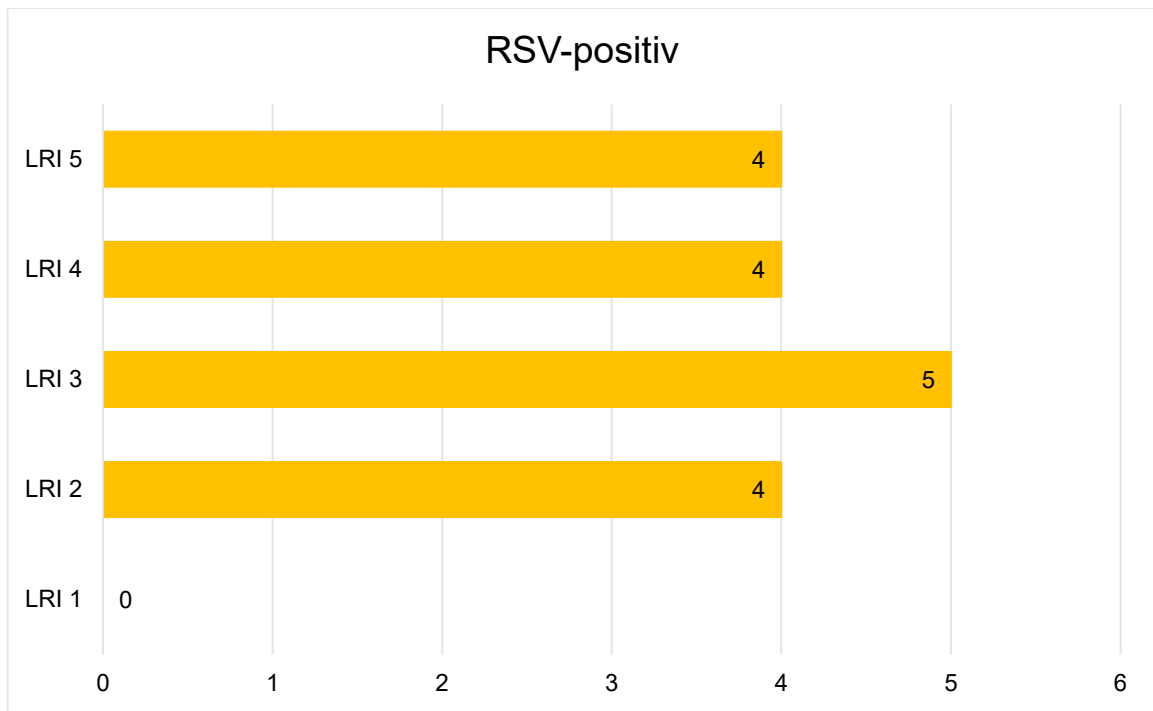
	MEDIAN	MITTELWERT	STANDARDABWEICHUNG	MIN - MAX
RSV +	3	3.47	+/- 1.125	2 - 5
RSV- / ND	2	2.25	+/- 1.111	1 - 5

Angabe der Daten des LRI Score (1-5)

RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined

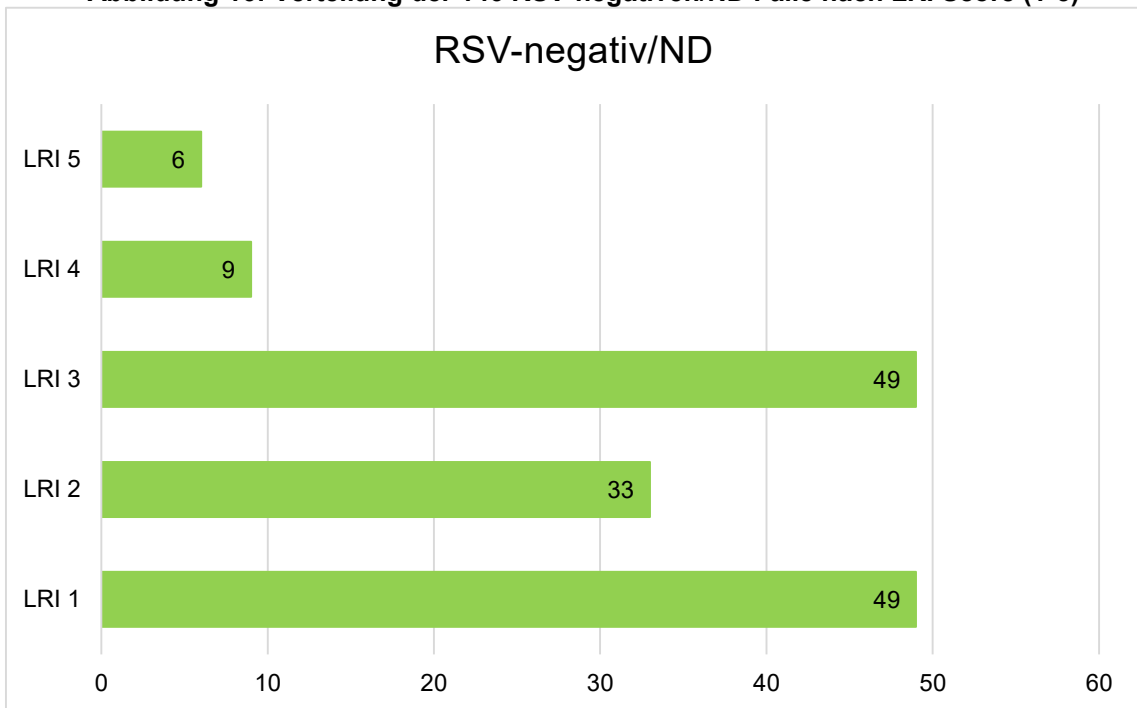
Die *Abbildungen 15* und *16* zeigen die Infektionszahlen in den LRI Scores. Bei den RSV-positiven wurden die meisten Fälle, nämlich 5, als LRI 3 eingestuft, bei den RSV-negativen und nicht getesteten sind LRI 1 und 3 die größten Gruppen mit jeweils 49 Fällen.

Abbildung 15: Verteilung der 17 RSV-positiven Fälle nach LRI Score (1-5)



RSV = Respiratory Syncytial Virus, LRI = Lower Respiratory Infection

Abbildung 16: Verteilung der 146 RSV-negativen/ND Fälle nach LRI Score (1-5)

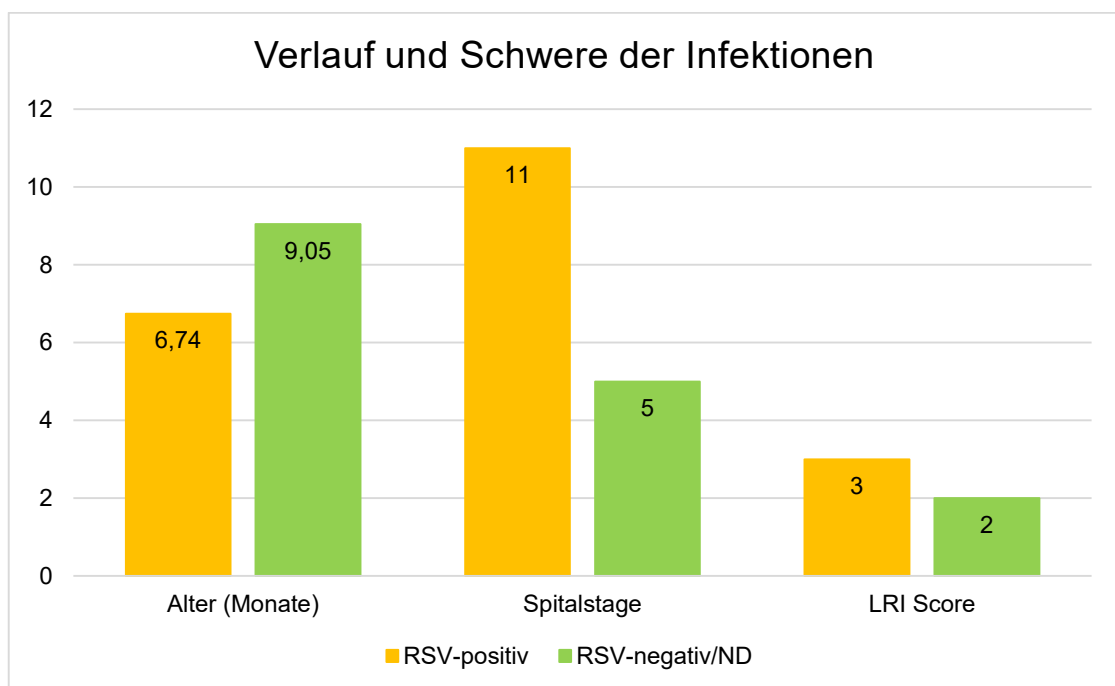


RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined, LRI = Lower Respiratory Infection

3.4.3.7 Zusammenfassung

Abbildung 17 stellt jene Ergebnisse dar, die bezüglich Verlauf und Schwere der respiratorischen Infektionen mit bzw. ohne RSV-Nachweis signifikante Unterschiede zeigen. Frühgeborene mit einer RSV-positiven Infektion sind im Mittel jünger, müssen länger im Spital verbleiben und haben einen höheren LRI Score.

Abbildung 17: Vergleich von Verlauf und Schwere von 18 RSV-positiven Infektionen mit 146 RSV-negativen und nicht getesteten Infektionen



RSV = Respiratory Syncytial Virus, ND = not determined, LRI = Lower Respiratory Infection

4 Diskussion

4.1 RSV-Raten

Die in der vorliegenden Studie ermittelte RSV-Rehospitalisierungsrate von 4.9% bzw. die hypothetisch kalkulierte Rate von 5.4% in der 1. RSV Saison stimmt im Großen und Ganzen mit den Zahlen aus der Zulassungsstudie für Palivizumab [58] überein. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde bei Frühgeborenen ≤ 35 SSW nach Verabreichung der Prophylaxe eine RSV-Rate von 4.8% beschrieben. In der Gruppe ohne Prophylaxe wurde eine Rate von 10.6% ermittelt, somit wurde eine Reduktion um 55% ($p=0.001$) erreicht.

In einer spanischen Studie [63] wurden 1583 Frühgeborene ≤ 32 SSW ohne und 1919 Frühgeborene mit RSV-Prophylaxe über 2 Saisonen beobachtet. Aus der Studie resultierte eine RSV-Rate von 3.95% unter Palivizumab und 13.25% in der Gruppe ohne Prophylaxe.

Einer japanischen Studie [64], in welcher 6302 case reports von Frühgeborenen mit 29-35 SSW berücksichtigt wurden, konnte man eine RSV-Rate von 4.0% unter Palivizumab und 5.7% ohne Prophylaxe entnehmen ($p<0.05$).

In der „Prevent“-Studie [65] wurden die RSV-Raten von 510 Frühgeborenen mit und ohne BPD untersucht. Unter den Kindern mit einer RSV-IGIV Prophylaxe lag die Rate bei 8%, in der Placebogruppe bei 13.5% ($p=0.047$).

In einer US-amerikanischen Studie [66] wurden die Raten von 249 Kindern, davon 87 mit CHD und 162 Frühgeborene ≤ 35 SSW, über 3 RSV-Saisonen beschrieben. In der Gruppe unter Prophylaxe mit RSV-IG lag die Rate bei 7%, in der Kontrollgruppe bei 22%.

In Spanien [67] resultierte aus den Beobachtungen von Frühgeborenen ≤ 32 SSW ohne Prophylaxe eine RSV-Rate von 13%.

Aus einer Studie von Resch et al [32] resultierte eine RSV-Rate von 2.5% bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29-36 SSW.

In der FLIP 2-Studie [34] wurde eine RSV-Rate von 3.7% bei Frühgeborenen mit 32-35 SSW publiziert.

Unter den 2116 Kindern der Palivizumab Outcome-Studie [68] wurden 2.9% wegen RSV hospitalisiert.

In einer schwedischen Studie [69] wurden alle Geburten im Umkreis von Stockholm über 3 Saisonen beobachtet. Hieraus resultierte eine RSV-Gesamtrate

von 1.3%. Unter den Frühgeborenen < 33 SSW waren 3.7% der Kinder ohne CHD und 7.2% der Kinder mit CHD wegen einer Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus hospitalisiert worden.

In einer weiteren US-amerikanischen Studie [70] wurde unter Frühgeborenen < 30 SSW eine RSV-Rate von 1.8% beschrieben.

Einer türkischen Publikation [71] kann man eine RSV-Rate von 1.24% entnehmen. Unter den 250 Neugeborenen dieser Studie waren 31.6% Frühgeborene.

Unter Berücksichtigung mehrerer großer Studien publizierte ein britisches Team [72] in einem Review eine RSV-Rate von 2.2% in der Kohorte der Frühgeborenen \leq 28 SSW nach erfolgter Prophylaxe.

Die im Vergleich dazu relativ hohen RSV-Raten in unserer Studie resultieren vermutlich daraus, dass nicht alle Frühgeborenen der Kohorte eine Prophylaxe erhalten haben.

Bei 214 von 287, also 74.6% der Frühgeborenen, wurde eine Prophylaxeempfehlung mit Palivizumab im Arztbrief dokumentiert. In Bezug auf die RSV-Rehospitalisierungsraten resultierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Prophylaxeempfehlung im Entlassungsbrief. Ob nach der Empfehlung auch tatsächlich eine Verabreichung von Palivizumab stattgefunden hat, konnte nicht überprüft werden. Da laut den Empfehlungen der ÖGKJ (2003) alle Frühgeborenen \leq 28 SSW eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten haben sollten, ist es überdies möglich, dass trotz Fehlen der Empfehlung im Arztbrief eine Prophylaxe im niedergelassenen Bereich erfolgte.

Obwohl in vorliegender Studie kein Unterschied der RSV-Raten in den Gruppen mit und ohne Prophylaxeempfehlung im Arztbrief nachgewiesen werden konnte, liegt in Hinblick auf die niedrigeren RSV-Rehospitalisierungsraten in der Literatur und die Tatsache, dass nicht alle Frühgeborenen in unserer Kohorte eine Prophylaxe erhalten hatten, die Vermutung nahe, dass bei besserer Aufklärung der Eltern und höherer Compliance eine Verminderung der Hospitalisierungen möglich wäre.

4.2 RSV-Rate bei Frühgeborenen mit BPD

Die BPD gilt in der Literatur [73–76] als bekannter Risikofaktor für einen schweren Verlauf von Atemwegsinfektionen. Folglich ist die effiziente Prävention einer RSV-Infektion in dieser Gruppe besonders wichtig.

In unserer Studie lag die RSV-Rehospitalisierungsrate bei den Frühgeborenen mit BPD in der 1. Saison bei 4.5%. Dieser Wert liegt deutlich unter den publizierten Zahlen diverser Studien:

Bei der Palivizumab Impactstudie [58] wurden 7.9% der Frühgeborenen mit BPD unter Prophylaxe positiv auf RSV getestet. In der Gruppe ohne Palivizumab lag die Rate bei 12.8%.

In der „Prevent“ Studie [65] lag die RSV-Rate bei Frühgeborenen mit BPD nach erfolgter Prophylaxe mit Palivizumab bei 8.9%. Bei jenen Frühgeborenen ohne Prophylaxe lag diese bei 17.4%.

In einer münchener Studie [74] wurden Frühgeborene ≤ 35 SSW mit BPD untersucht. Dabei stellte sich eine RSV-Rate von 15.4% heraus. Da diese Daten aus den Jahren 1998/99, also vor dem flächendeckenden Einsatz von Palivizumab stammen, ist davon auszugehen, dass keine RSV-Prophylaxe erfolgte.

Eine britische Gruppe [26] analysierte Frühgeborene mit BPD < 32 SSW. Aus dieser Analyse ging eine RSV-Rate von 19% hervor. Auch hier wurde keine RSV-Prophylaxe appliziert.

In Kanada [77] wurde unter den Frühgeborenen ≤ 32 SSW mit BPD eine RSV-Rate von 6% ermittelt. Diese Kohorte hatte zuvor eine RSV-Prophylaxe erhalten. Eine im Vergleich relativ niedrige RSV-Rate bei Frühchen mit BPD, nämlich 5.8%, ging aus der Palivizumab Outcomes Study [68] hervor.

Bei den Kindern ohne BPD konnte in unserer Studie eine RSV-Rehospitalisierungsrate von 4.9% ermittelt werden.

In der Impact Studie für Palivizumab [58] wurde bei den Frühgeborenen ohne BPD einerseits eine Rate von 1.8% mit Prophylaxe, andererseits eine von 8.1% ohne Palivizumab beschrieben.

Die Palivizumab Outcomes Study group [68] publizierte eine RSV-Rate von 2.1% unter Prophylaxe bei Frühgeborenen ohne BPD.

Aus einer kanadischen Studie [77] ging eine RSV-Rate von 1.6% bei Frühgeborenen ≤ 32 SSW ohne BPD unter Palivizumab hervor.

Die in unserer Studie ermittelte RSV-Rehospitalisierungsrate liegt somit zwischen den publizierten Werten mit und ohne Palivizumab. Dies resultiert wohl daraus, dass nur ein Teil der Frühgeborenen der Kohorte ohne BPD die empfohlene Prophylaxe auch tatsächlich erhalten hat.

Gleichzeitig beweist die niedrige RSV-Rate in unserer Studie bei den Frühgeborenen mit BPD eine hohe Effizienz der Prophylaxe mit Palivizumab in dieser Gruppe.

4.3 Risikofaktoren

In Hinblick auf die Risikofaktoren für respiratorische Infekte respektive einer schweren Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus wurden bisher zahlreiche Studien publiziert. In dieser Arbeit ging es darum zu untersuchen, ob es bei der Kohorte der Frühgeborenen ≤ 28 SSW bei Vorliegen eines zusätzlichen Risikofaktors zu erhöhten Rehospitalisierungsraten kommt. Dabei wurden Geschlecht, BPD, angeborene Herzerkrankungen, immunologische Erkrankungen, Cystische Fibrose, neurologische Erkrankung, Mehrlingsschwangerschaft, Geschwisterzahl, Nikotinabusus in der Schwangerschaft, > 3 Personen im Haushalt, Risikoentlassung, Gestationsalter und Geburtsgewicht bezüglich möglicher Auswirkungen auf die RSV-Raten untersucht.

Unter all den oben genannten Risikofaktoren konnte keiner hinsichtlich einer Erhöhung der RSV-Rehospitalisierungsrate als solcher verifiziert werden. Weder in der 1. noch in der 2. RSV-Saison konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Da dies vermutlich auf die kleine Fallzahl von 14 FG in der 1. und 3 FG in der 2. Saison zurückzuführen ist, wurden schließlich alle Hospitalisierungen wegen respiratorischer Infekte in die Untersuchung aufgenommen und auf das Risikoverhalten untersucht. Dabei stellten sich das männliche Geschlecht, die BPD, Einlinge und Einzelkinder als Risikofaktoren heraus. Frühgeborene mit 26 SSW hatten die höchste Hospitalisierungsrate, während FG mit 28 SSW das niedrigste Risiko hatten.

Das männliche Geschlecht ist ein bekannter Risikofaktor für Atemwegsinfektionen [35, 78]. Eine Studie von Simoes zeigt, dass Buben, verglichen mit Mädchen, eine Risikorate von 1.425:1 für eine RSV-Infektion haben [35]. Unter Einschluss sämtlicher respiratorischer Infektionen wurde in unserer Kohorte eine Risikorate von 1.628:1 beim Vergleich Buben zu Mädchen ermittelt. Ein höheres RSV-Risiko für männliche Frühgeborene konnte allerdings nicht bestätigt werden; bei den Mädchen war die Rate an RSV-Hospitalisierungen sogar höher. Dies war jedoch nicht signifikant.

Frühgeborene mit BPD sind häufiger von respiratorischen Infekten betroffen. [73] In zahlreichen Studien werden erhöhte RSV-Rehospitalisierungsraten bei

Frühgeborenen mit chronischen Lungenerkrankungen beschrieben. [74–76] Auch in unserer Studienpopulation wurden vermehrt Hospitalisierungen wegen Atemwegsinfektionen in der Gruppe mit BPD verzeichnet. In Bezug auf die RSV-Rate konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In unserer Studie hatten Einlinge eine höhere Hospitalisierungsrate wegen einer Atemwegsinfektion als Frühgeborene aus Mehrlingsschwangerschaften. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den bisherigen Erkenntnissen. In einer koreanischen [79], einer US-amerikanischen [31] und einer österreichischen [32] Studie wurde ein höheres Risiko für respiratorische Infektionen bei Mehrlingen beschrieben. In einer israelischen Studie [80] wurde publiziert, dass Zwillinge keine schwereren RSV-Infektionen erleiden als Einlinge. Allerdings ging aus dieser Studie hervor, dass bei Erkrankung eines Zwillinges ein erhöhtes Risiko für den zweiten Zwilling besteht, ebenfalls wegen einer Bronchiolitis hospitalisiert zu werden.

Einzelkinder wiesen in der vorliegenden Studie eine höhere Erkrankungstendenz für Atemwegsinfekte auf. Auch dies steht in Gegensatz zu den Ergebnissen in der Literatur. Zahlreiche Studien [32–34, 78] beschreiben in Hinblick auf RSV eine höhere Erkrankungsrate bei Kindern mit Geschwistern im Vorschul- und Schulalter. Betrachtet man jedoch das Ergebnis unserer Studie hinsichtlich der RSV-Infektionen isoliert, fällt eine höhere Rate bei den Kindern mit 2 Geschwistern auf, die jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht signifikant ist.

Stevens et al [4] untersuchte das RSV-Risiko von Frühgeborenen und fand dabei einen Anstieg der Erkrankungsraten bei abnehmendem Gestationsalter. Auch in unserer Studie hatten die reifsten Frühgeborenen, also FG mit 28 SSW, die niedrigste Hospitalisierungsrate wegen einer Atemwegsinfektion.

Die Betroffenen mit verifizierter RSV-Infektion waren im Durchschnitt jünger als jene mit einem Atemwegsinfekt ohne RSV-Test bzw. negativem Testergebnis (6.74 vs. 9.05 Monate, $p=0.049$). Ein junges Alter gilt auch in der Literatur als Risikofaktor:

In einer Studie von Resch et al [32] waren Frühgeborene mit RSV mit durchschnittlich 4,2 Monaten signifikant jünger als jene mit anderen Atemwegsinfektionen. Bei ihnen lag der Durchschnitt bei 8,2 Monaten ($p=0,015$).

Auch in einer Studie von Hall et al [32, 81] kam man zum Ergebnis, dass ein junges Alter zu vermehrten Aufnahmen wegen einer RSV-Infektion führt.

Bei Kombination mehrerer Risikofaktoren (Risikoentlassung, männliches Geschlecht, BPD, angeborene Herzerkrankung, Erkrankung des Immunsystems, Cystische Fibrose, neurologische Erkrankung, Mehrling, Geschwister, ≥ 3 Personen im Haushalt oder Nikotinabusus in der Schwangerschaft) kam es in unserer Studie zu einem kontinuierlichen Anstieg der RSV-Raten, bis zu einer maximalen Infektionsrate von 9.5% in der 1. Saison bei einer Kombination aus 3 Risikofaktoren. Darüber hinaus, also bei > 3 Risikofaktoren, sank die Rate wieder etwas ab. Ein signifikantes Ergebnis konnte hieraus aufgrund der niedrigen Fallzahl allerdings nicht abgeleitet werden. Einen Anstieg der RSV-Rate bei Kombination mehrerer Risikofaktoren wurde auch in einer US-amerikanischen Studie [82] beschrieben.

4.4 Hospitalisierungsdaten

4.4.1 Diagnosen

In einer Studie von Hall et al [81] wurde bei 70% der Kinder mit einer RSV-Infektion die Diagnose Bronchiolitis gestellt. Auch bei Tran et al [83] war mit 56.7% die Bronchiolitis die häufigste Diagnose der RSV-positiven Kinder. In unseren Aufzeichnungen waren die Diagnosen Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis mit je 35% am häufigsten vertreten.

4.4.2 Saisonale Verteilung

Mit 83.3% wurde der Großteil der wegen einer RSV-Infektion hospitalisierten Frühgeborenen zwischen 1. November und 30. April aufgenommen. Dieser Zeitraum wird auch in der Literatur als RSV-Saison definiert. [13] Eine Aktivitätsspitze wurde im Februar dokumentiert. In einer italienischen Studie [14] wird ebenfalls ein Maximum der RSV-assoziierten Hospitalisierungen im Februar beschrieben.

In unserer Studie konnte beobachtet werden, dass regelmäßig auf eine schwächere RSV-Saison eine starke Saison mit vielen Hospitalisierungen folgt. Dieser biannuelle Rhythmus konnte auch in anderen Publikationen [84] beschrieben werden.

4.4.3 Verlauf und Schwere der RSV-Infektionen

Mit einer Aufenthaltsdauer von 11 Tagen lag der Median der Frühgeborenen mit einem positiven RSV-Test signifikant über dem Median von 5 Tagen bei den übrigen infektionsbedingt hospitalisierten Frühgeborenen.

Die Notwendigkeit der längeren Hospitalisierung von Frühgeborenen mit einer RSV-Infektion ist auch in der Literatur beschrieben: In einer Studie von Resch et al [32] verblieben Frühgeborene mit RSV mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 11.5 Tagen länger im Spital als jene mit einem anderen Atemwegsinfekt mit einem Durchschnitt von 7.0 Spitalstagen ($p=0.006$).

Eine dänische Studie [85], welche ebenfalls die Kohorte der Frühgeborenen ≤ 28 SSW Wochen untersuchte, erreichte mit einem Durchschnitt von 10.8 Tagen eine vergleichbare Hospitalisierungsdauer der RSV-positiven Kinder.

In Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien und Niederlande [86] lag der Median bei RSV-infizierten Frühgeborenen bei einer Aufenthaltsdauer von 8 oder 9 Tagen.

Von allen Frühgeborenen mit einem positiven RSV-Test wurden 17.6% auf die Intensive Care Unit verlegt. In einer Studie von Resch et al [87] wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29-32 SSW untersucht und 13.6% der RSV-Infizierten auf die ICU verlegt. In einer koreanischen Studie [88] wurden 7.2% aller RSV-positiven Frühgeborenen auf die ICU verlegt.

Die Mediane der Aufenthaltsdauer auf der ICU bezüglich Beatmungsdauer und Sauerstoffbedarf lagen sowohl bei den Frühgeborenen mit als auch bei jenen ohne RSV-Nachweis bei 0.

Laut einer Studie von Behrendt et al [86] kann die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und des stationären Aufenthalts individuell je nach Land und sogar von Krankenhaus zu Krankenhaus variieren, daher ist von der Anzahl der Tage nicht ohne Weiteres auf die Schwere der Infektion zu schließen.

Der LRI-Score ist ein gängiges Maß, um die Schwere einer Atemwegsinfektion zu klassifizieren. Mit einem medianen Wert von 3 hatten RSV-positive Frühgeborene einen signifikant höheren Score als diese ohne RSV-Nachweis mit einem Wert von 2.

In einer Studie von Resch et al [89] wurde ein ähnliches Ergebnis beschrieben: Hier liegt mit einem durchschnittlichen LRI-Score von 2.9 vs. 1.8 in der Gruppe der Frühgeborenen mit positivem RSV-Test ebenso ein signifikant höherer Wert vor als in der RSV-negativen Gruppe ($p < 0,001$).

4.5 Limitationen

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Diese Methodik ist prospektiven Studien in Hinblick auf den Evidence Based Medicine Level unterlegen.

Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem openMedocs erhoben. Aus den dort abgelegten Arztbriefen wurde ermittelt, ob eine Prophylaxe mit Palivizumab empfohlen wurde. Ob diese tatsächlich durchgeführt wurde, geht aus den Daten allerdings nicht hervor und konnte daher in der Analyse nicht berücksichtigt werden. Mangelnde Compliance oder fehlende Dokumentation einer Prophylaxeempfehlung könnten die Auswertung verfälscht haben.

Es ist möglich, dass bei einzelnen Frühgeborene mit einer RSV-positiven Atemwegsinfektion kein RSV-Test durchgeführt wurde. Jene Erkrankten mit einer Bronchiolitis wurden daher in Form einer hypothetischen RSV-Rehospitalisierungsrate eingeschlossen.

Unsere retrospektive Studie ist auf eine genaue Erfassung der Patientendaten durch den behandelnden Arzt angewiesen. Da diese auf der Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Graz ausführlich dokumentiert werden, kann man von einer Darstellung der realen Situation ausgehen.

Die Studiendaten wurden gewissenhaft und mit großer Sorgfalt gesammelt, dokumentiert und ausgewertet, Fehler können jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

4.6 Conclusio

Unsere Studie untersuchte die Effizienz der Prophylaxe mit Palivizumab in der Kohorte der Frühgeborenen ≤ 28 SSW. Nach Recherche in der Literatur zeigte sich, dass unsere Population mit 4.9% eine niedrigere RSV-Rehospitalisierungsrate aufwies als die Gruppe ohne RSV-Prophylaxe mit 10.6%. In zahlreichen Studien wurden jedoch niedrigere RSV-Raten beschrieben.

Das Ergebnis für Frühgeborene mit BPD war zufriedenstellend, bei den FG ohne BPD wurden allerdings niedrigere RSV-Raten erwartet.

3 von 4 Frühgeborenen erhielten eine Empfehlung zur Prophylaxe im Arztbrief. Frühgeborene mit Prophylaxeempfehlung wiesen keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die RSV-Rehospitalisierungsrate auf.

Keiner der untersuchten Faktoren konnte als RSV-Risikofaktor verifiziert werden. Buben, Frühgeborene mit BPD, Einlinge und Einzelkinder wurden häufiger wegen respiratorischer Infektionen hospitalisiert. Eine niedrigere Hospitalisierungsrate wegen eines Atemwegsinfekts ging bei Frühgeborenen mit 28 SSW hervor.

Der Großteil der Frühgeborenen mit RSV wurde innerhalb der Saison, also zwischen November und April, vorstellig. Eine Aktivitätsspitze im Februar wurde verzeichnet.

Frühgeborene mit nachgewiesener RSV-Infektion waren jünger, länger hospitalisiert und wiesen einen höheren LRI-Score auf als jene ohne RSV-Nachweis. Infektionen durch das Respiratory Syncytial Virus verliefen somit schwerer als Atemwegsinfektionen anderer Genese.

5 Literaturverzeichnis

1. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *American journal of diseases of children* (1960) 1986; 140(6):543–6.
2. Gerlich W. *Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen*. 2. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
3. Meert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? *Critical care medicine* 1990; 18(12):1357–9.
4. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2000; 154(1):55–61.
5. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Archives of Disease in Childhood* 2009; 94(2):99–103.
6. Rosa G. Synagis updated EPAR summary II-92 (eingesehen am 13.2.2016) Verfügbar auf: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000257/WC500056736.pdf.
7. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF): AWMF-LL 048-012
8. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Experimental Biology and Medicine* 1956; 92(3):544–9.
9. Darai G, Handermann M, Sonntag H, Tidona CA, Zöller L, editors. *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe ; mit 43 Tabellen*. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.

10. Weitkamp J, Crowe Jr. JE. Aktuelle Ansätze zur Impfstoffentwicklung gegen Respiratory-Syncytial-Virus (RSV): Monatsschrift Kinderheilkunde. Monatsschr Kinderheilkd 2000; 148(11):980–9.
11. Fachinformation Synagis®; 2016 (eingesehen am 17.1.2016). Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010438>.
12. Vapotherm. RSV (bronchiolitis) (eingesehen am 18.1.2016). Verfügbar auf: <http://www.vtherm.com/rsv-bronchiolitis/>.
13. Robert Koch Institut. Ratgeber für Ärzte - Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV) (eingesehen am 17.1.2016) Verfügbar auf: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html#doc2394298bodyText12.
14. Lanari M, Giovannini M, Giuffré L, Marini A, Rondini G, Rossi GA et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. Pediatric pulmonology 2002; 33(6):458–65.
15. Bernstein J. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for RSV: Prepared for WHO PD-VAC (eingesehen am 17.1.2016) Verfügbar auf: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/WHO_PD-VAC_RSV.pdf?ua=1.
16. Weigl JAI, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. Infection 2002; 30(4):186–92.
17. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection Is Related to Virus Strain. J INFECT DIS 1997; 175(4):814–20.
18. Mufson MA, Belshe RB, Örvell C, Norrby E. Respiratory Syncytial Virus Epidemics: Variable Dominance of Subgroups A and B Strains Among Children, 1981–1986. J Infect Dis. 1988; 157(1):143–8.
19. American Academy of Pediatrics. Red Book 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases (Respiratory Syncytial Virus); 29. Auflage; 2012.

20. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory care* 2003; 48(3):209-31; discussion 231-3.
21. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *The Open Microbiology Journal* 2011; 5:144–54.
22. Bont L, Kimpen JLL. Immunological mechanisms of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive care medicine* 2002; 28(5):616–21.
23. Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatric research* 1986; 20(9):899–904.
24. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; 163(7):1723–9.
25. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet* 2006; 367(9520):1421–31.
26. Greenough A. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Archives of Disease in Childhood* 2001; 85(6):463–8.
27. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New England journal of medicine* 1982; 307(7):397–400.
28. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Zararsiz G et al. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatric pulmonology* 2015;50.
29. Alexander PMA, Eastaugh L, Royle J, Daley AJ, Shekerdemian LS, Penny DJ. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2012;48.
30. 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.

31. Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *American journal of diseases of children* (1960) 1993; 147(3):303–6.
32. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Müller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *The Journal of infection* 2005; 50(5):397–403.
33. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-Control Study of the Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born at a Gestational Age of 33–35 Weeks in Spain. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(9):815–20.
34. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *The Pediatric infectious disease journal* 2008; 27(9):788–93.
35. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *The Journal of pediatrics* 2003; 143(5 Suppl):118-26.
36. Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in neuroscience* 2013; 7:79.
37. Checchia P. Identification and management of severe respiratory syncytial virus. *American journal of health-system pharmacy: AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2008; 65(23 Suppl 8):7-12.
38. Simoes E, Groothuis JR, Tristram DA, Alessi K, Lehr MV, Siber GR et al. Respiratory syncytial virus–enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high-risk children. *The Journal of Pediatrics* 1996; 129(2):214–9.
39. *Am Fam Physician*. Respiratory Syncytial Virus: A Cause of Acute Otitis Media: Tips From Other Journals - *American Family Physician*; 1999 Apr 15;59(8):2284.
40. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *The Journal of pediatrics* 1988; 113(2):266–71.

41. Yoshida L, Suzuki M, Nguyen HA, Le MN, Dinh Vu T, Yoshino H et al. Respiratory syncytial virus: co-infection and paediatric lower respiratory tract infections. *The European respiratory journal* 2013; 42(2):461–9.
42. Chávez-Bueno S, Mejías A, Gómez AM, Olsen KD, Ríos AM, Fonseca-Aten M et al. Respiratory syncytial virus-induced acute and chronic airway disease is independent of genetic background: an experimental murine model. *Virology journal* 2005; 2:46.
43. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000; 161(5):1501–7.
44. Estrada B. What's New in RSV; *Infect Med.* 2003;20(11)
45. Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection: Comparison of Reverse Transcription-PCR to Viral Culture and Serology in Adults with Respiratory Illness. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40(3):817–20.
46. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT* 2009; 14(2):75.
47. Henkel JH, Aberle SW, Kundi M, Popow-Kraupp T. Improved detection of respiratory syncytial virus in nasal aspirates by seminested RT-PCR. *Journal of medical virology* 1997; 53(4):366–71.
48. Do LAH, van Doorn HR, Bryant JE, Nghiem MN, Nguyen Van VC, Vo CK et al. A sensitive real-time PCR for detection and subgrouping of human respiratory syncytial virus. *Journal of Virological Methods* 2012; 179(1):250–5.
49. Gilbert BE, Knight V. Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986; 30(2):201–5.
50. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 160(3):829–34.

51. Ventre K, Randolph A. WITHDRAWN: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. The Cochrane database of systematic reviews 2010; (5):CD000181.
52. Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. The Cochrane database of systematic reviews 2007; (1):CD005189.
53. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. The Pediatric infectious disease journal 2003; 22(2 Suppl):94-9.
54. Food and Drug Administration. Approval Letter of Palivizumab (eingesehen am 13.2.2016) Verfügbar auf: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113382.pdf>.
55. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants – an Update on Palivizumab Prophylaxis. The Open Microbiology Journal 2014; 8:71.
56. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection; Pediatrics 2014;134;415
57. Zhao X, Chen F, Megaw AG, Sullender WM. Variable resistance to palivizumab in cotton rats by respiratory syncytial virus mutants. The Journal of infectious diseases 2004; 190(11):1941–6.
58. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics 1998; 102(3):531–7.
59. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner H, Piazza FM, Carlin DA, Top FH 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.
60. Damien Bonnet, Rebecca Prah, Linda M. Fredrick, Gregory A. Schulz, Andrew L. Campbell, Gerard Notario. RETROSPECTIVE ANALYSIS SUGGESTS PALIVIZUMAB PROPHYLAXIS IS NOT ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF SERIOUS INFECTION, SERIOUS ARRHYTHMIA OR DEATH IN

61. Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL. Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). *Biologics : Targets & Therapy* 2007; 1(1):33–43.
62. Konsensuspapier zur Prophylaxe der RSV-Infektion mit Palivizumab und Post-RSV-Atemwegserkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2008; 156(4):381–3.
63. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2003; 22(9):823–7.
64. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2006; 48(4):362–8.
65. Reduction of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Using Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99(1):93–9.
66. Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG, Group, Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Preterm Infants and the Protective Effects of RSV Immune Globulin (RSVIG). *Pediatrics* 1995; 95(4):463–7.
67. Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Sep;20(9):874-9
68. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric pulmonology* 2003; 35.
69. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(1):27–31.

70. 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):341-348.
71. Alan S, Erdeve O, Cakir U, Akduman H, Zenciroglu A, Akcakus M et al. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2015:1–8.
72. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90:286–9.
73. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for Respiratory Illness in Infants of Less Than 32 Weeks' Gestation. *Pediatrics* 1991; 88(3):527–32.
74. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*; 162(4):230–6.
75. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants—implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000; 83(2):122–7.
76. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children With Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82(2):199–203.
77. Oh PI, Lanctot KL, Yoon A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *The Pediatric infectious disease journal* 2002; 21(6):512–8.
78. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23(9):806–14.

79. Park HW, Lee BS, Kim A, Yoon HS, Kim BI, Song ES et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in infants born at less than thirty-five weeks of gestational age. *The Pediatric infectious disease journal* 2012; 31(8):99-104.
80. Dotan M, Ashkenazi-Hoffnung L, Samra Z, Livni G, Yarden-Bilavsky H, Amir J et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus bronchiolitis and disease severity in twins. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2013; 15(11):701–4.
81. 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.
82. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussing LM, Lebowitz MD. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus-associated Lower Respiratory Illnesses in the First Year of Life. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133(11):1135–51.
83. Tran Anh Tuan, Tran Tan Thanh, Nguyen thi Thanh Hai, Le Binh Bao Tinh, Le thi Ngoc Kim, Lien Anh Ha Do, Nguyen thi Thuy Chinh B'Krong, Nguyen thi Tham, Vu thi Ty Hang, Laura Merson, Jeremy Farrar, Tang Chi Thuong, Menno D de Jong, Constance Schultsz, H Rogier van Doorn. Characterization of hospital and community-acquired respiratory syncytial virus in children with severe lower respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2010. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2015; 9(3):110.
84. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *European journal of pediatrics* 2001; 160(9):541–7.
85. Pedersen O, Am Herskind, Kamper J, Nielsen JP, Kristensen K. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatrica* 2003; 92.
86. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *International RSV Study Group. European journal of pediatrics* 1998; 157(3):215–20.
87. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *European journal of clinical microbiology &*

infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2006; 25(2):120–2.

88. Chang SG, Park MS, Yu JE. Outcomes of Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Children with Bronchopulmonary Dysplasia at a Single Hospital in Korea from 2005 to 2009. *Journal of Korean Medical Science* 2010; 25(2):251–6.

89. Resch B, Gusenleitner W, Muller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection* 2002; 30(4):193–7.