

Diplomarbeit

**Häufigkeit und Schweregrad der durch Respiratory-Syncytial-Viren
bedingten Hospitalisierung bei Kindern mit angeborener
Zwerchfellhernie**

Eine retrospektive Kohortenstudie an der Kinderklinik Graz

eingereicht von

Krisztina Liziczai

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Neonatologie der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

unter der Anleitung von

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

Graz, am 22.01.2017

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 22.01.2017

Krisztina Liziczai eh.

Danksagungen

Mit der Erstellung dieser Diplomarbeit endet nun auch mein Studium. Daher möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich besonders in den letzten sechs Jahren begleitet und unterstützt haben.

Ohne den familiären Rückhalt wäre ich nicht so weit gekommen. Danke Opa und Oma, dass ihr mir Ehrgeiz und Durchhaltevermögen eingepflanzt habt. Danke Mama, dass du mir gezeigt hast, dass eine starke Frau alles im Leben erreichen kann, was sie sich vorstellt. Danke Papa für den technischen Support und für die Unterstützung auch weit über IT-Fragen hinaus. Danke Márton und Boldizsár für die, oft notwendige, Ablenkung. Ihr seid die besten Brüder, die man haben kann.

Meinem Verlobten, Philipp, gebührt auch ein besonderer Dank. Danke für deine Geduld, Ehrlichkeit, stets gute Laune, deine rationalistische Ansichtsweisen und das konsequente Auffüllen der Schokoladenvorräte. Danke, dass ich bei dir frei und ich selbst sein kann!

Meine einzigartigen Freunde machen das Leben doppelt so lebenswert. Danke Marcel, du bist ein „Captain“ auf wilden Gewässern. Sowohl in „der-die-das-Fragen“ als auch im Wettkampf, wenn ich über drei Meter hohe Mauern gezogen werden muss und sogar im Rettungsdienst ist auf dich Verlass. Chrissi ich danke dir für dein immer offenes Ohr, unternehmungslustige Art, die schönen Tanzabende und dafür, dass du mit mir die halbe Erdkugel bereist. Danke Linda, Felix und Fabian, dass ihr auch in einer besonders schweren Zeit nicht von meiner Seite gewichen seid! Danke Alina, Elke, Agnes, meine ZMF-Kumpaninnen Julia und Lisa, dass ihr mit mir durch dick und dünn geht! Merci David für das gemeinsame Prokrastinieren und das gegenseitige Motivieren in den Cafés von Paris!

Liebes Bibliotheks-Team, ich bedanke mich für den einen oder anderen Recherche-Tipp, die vielen aufheiternden Momente und dass ich drei Jahre lang eure Arbeitskollegin sein durfte!

Ich möchte mich auch bei meinem Betreuer, Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, bedanken. Durch Ihre Engelsgeduld, kollegiale und stets freundliche Unterstützung war die Erstellung dieser Arbeit keine unangenehme Hürde, sondern eine interessante Herausforderung.

Zusammenfassung

Hintergrund: Atemwegsinfektionen durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) sind der Grund für die meisten Hospitalisierungen im Säuglings- und Kleinkindesalter. Daten über das RSV-Risiko bei Kindern mit kongenitaler Diaphragmalhernie (CDH) sind limitiert. Das Thema dieser retrospektiven Analyse ist die Untersuchung dieses Risikos über zwei RSV-Saisonen (November-April).

Material und Methoden: Kinder, welche zwischen 1993 und 2012 mit einer Zwerchfellhernie geboren wurden und auf der klinischen Abteilung für Neonatologie des LKH Graz hospitalisiert waren, bilden die Studienpopulation. Arztbriefe dieser Kinder wurden auf RSV-Hospitalisierungen bis zum zweiten Lebensjahr untersucht. Neben den RSV-positiven und RSV-negativen Kindern, wurde die Gruppe der hypothetischen RSV-Fälle erstellt. In dieser Gruppe befinden sich 70% der Kinder, welche wegen einer therapiebedürftigen Atemwegsinfektion ohne vorliegenden virologischen Befund (LRI-Score >3) hospitalisiert waren.

Ergebnisse: 29 Kinder mit CDH wurden in die Studie eingeschlossen. Neun Kinder (31%) mussten wegen eines respiratorischen Infekts im Alter von ≤ 2 Jahren insgesamt 17-mal rehospitalisiert werden: 7 von ihnen einmal, 2 mehrmals. Bei 2 Kindern wurde eine Infektion mit RSV nachgewiesen (einmal in der ersten, das zweite Mal in der zweiten RSV-Saison), dies beträgt 6,9% der Studienpopulation. Dazu kamen 4 (14%) Kinder als hypothetisch RSV-positiv (drei in der ersten Saison, ein Kind in der zweiten Saison). Daher beträgt die kalkulierte RSV-Hospitalisationsrate 20,7% (n=4) für die ersten zwei Lebensjahre und 13,7% (n=2) für die erste RSV-Saison. Bei 9 (31%) von 29 Kindern wurde die Gabe einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab dokumentiert, es gab keine RSV-Infektionen in dieser Gruppe. 6 von 20 (30%) der nicht- immunisierten Kindern waren kalkuliert RSV-positiv (2 von 20 verifiziert, 4 von 20 hypothetisch). Die klinische Symptomatik der Non-Palivizumab-Gruppe war gravierender und das Erkrankungsalter niedriger, als bei den Atemwegsinfekten der immunisierten Gruppe.

Schlussfolgerung: Eine Infektion mit RSV stellt in dieser Patientengruppe eine hohe Morbiditäts-, aber keinen Mortalitätsfaktor dar. Bei Kindern mit CDH kann eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab für die erste RSV-Saison erwogen werden.

Abstract

Background: Respiratory tract infections due to Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) are the most frequent cause of hospitalisation in early childhood. Data about the RSV-risk in children with congenital diaphragmatic hernia (CDH) is limited. The aim of this retrospective study is to analyse the RSV-risk in patients with CDH over two RSV-seasons (November-April).

Methods: Children with CDH, born between 1993 and 2012, who were treated in the department of neonatology of the university hospital in Graz, were included in this analysis. Patients' records concerning RSV-hospitalisations till the age of 24 months were collected. An extra group of hypothetical RSV-infections was added to the true RSV-positive and RSV-negative cases. 70% of the children with the diagnosis of bronchiolitis but without virologic testing were added to the hypothetical group.

Results: 29 infants with CDH were included in the analysis. 9 (31%) of 29 had in total 17 hospitalisations due to a respiratory infection at the age of ≤ 2 years. Two (6,9% of the study population) were diagnosed RSV-positive (one in the first season, one child in the second RSV-season). 4 infants were in the hypothetical RSV-group (3 in the first season, 1 in the second season). Thus, the calculated RSV-hospitalisation rate was 20,7% (n=4) for children ≤ 24 months, and 13,7%(n=2) for the first RSV-season. 9 (31%) of the study population received Palivizumab as a RSV-prophylaxis. None of the immunized patients had a RSV-infection. 6 out of 20 (30%) non-recipients had RSV-infections (true n=2, hypothetical n=4). The symptoms of the bronchiolitis were more severe and the infants with RSV-infections were younger, than those, who received Palivizumab.

Conclusion: There was a high RSV-hospitalisation rate in this study population. Therefore, a prophylaxis with Palivizumab could be considered in patients with CDH for the first RSV-season.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT.....	V
INHALTSVERZEICHNIS.....	VI
GLOSSAR	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1 EINLEITUNG.....	13
1.1 Das Zwerchfell.....	13
1.1.2 Anatomie des Zwerchfells	13
1.1.3 Funktion des Zwerchfells.....	14
1.1.4 Entwicklung des Zwerchfells und der Lunge	14
1.2. Angeborene Zwerchfellhernie	18
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese der CDH	18
1.2.2. Diagnose.....	20
1.2.3.Behandlungsmanagement	23
1.2.4. Komplikationen und Langzeit-Outcome	29
1.3 Das Respiratory-Syncytial-Virus.....	31
1.3.1 Struktur und Klassifikation	31
1.3.2 Epidemiologie.....	31
1.3.3 Pathogenese.....	33
1.3.4 Klinisches Auftreten	33
1.3.5 Risikofaktoren für eine RSV-Bronchiolitis.....	34
1.3.6 Behandlung der RSV-Bronchiolitis.....	43
1.3.6.1 Medikamentöse Therapieempfehlungen.....	44
1.3.6.2 Nicht-medikamentöse Therapien der Bronchiolitis	48

1.4 RSV-Prophylaxe	50
1.4.1 Medikamentöse RSV-Prophylaxe	50
1.4.2 RSV-Impfung.....	50
1.4.3. Immunprophylaxe	53
1.5 Palivizumab	57
1.5.1 Vergleich der internationalen Leitlinien zur RSV-Prophylaxe.....	59
1.5.1.1 American Academy of Pediatrics und italienische Leitlinien	59
1.5.1.2 Deutsche Leitlinien zur Palivizumab-Gabe	64
1.5.1.3 Österreichische Empfehlungen	65
1.5.2 Nebenwirkungen von Palivizumab	67
2 MATERIAL UND METHODEN	69
2.1 Datenerhebung	69
2.2 Einschlusskriterien	69
2.3 Ausschlusskriterien	69
2.4 Zielgrößen	70
3 ERGEBNISSE	72
3.1 Übersicht der Studienpopulation	72
3.2 Neonatale Ergebnisse	73
3.3 Respiratorische Infekte und Rehospitalisierungen im Kindesalter	76
3.4 Rehospitalisierungen bei Kindern mit und ohne Palivizumab-Prophylaxe	80
3.5 Neonatale Daten der Kinder aus Gruppe 2 und 3 im Detail	82
3.6 Verlauf und Schweregrad der RSV-negativen oder nicht dokumentierten bzw. hypothetischen RSV- Infekten (Gruppe 2 und 3)	83
3.7 Rehospitalisierungen der kalkulierten RSV-Fälle und non-RSV-Fälle	83
3.8 Krankheitsverlauf der Kinder mit verifizierter RSV-Bronchiolitis	85
Patient 1	85
Patient 2	85

4 DISKUSSION	87
4.1 Epidemiologie.....	87
4.2 RSV-Hospitalisierungen und andere Atemwegsinfektionen.....	87
4.3 Risikofaktoren	88
4.4 Palivizumab-Prophylaxe	88
4.5 Limitationen der Studie	89
4.6 Schlussfolgerung	89
LITERATURVERZEICHNIS	90
ANHANG – KOPIE ETHIKANTRAG	CXI

Glossar

AAP	American Academy of Pediatrics
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CDH	angeborene Zwerchfellhernie (congenital diaphragmatic disease)
CHD	angeborener Herzfehler (congenital heart disease)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
cp-RSV	kälteadaptiertes (cold-passaged) RS-Virus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Beatmungsform)
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation)
etCO ₂	endtidales Kohlenstoffdioxid
EW	Entwicklungswochen
FDA	Food and Drugs Administration
FETO	fetoskopische endoluminale Trachealokklusion
FG	Frühgeborene
GA	Gestationsalter
GW	Gestationswochen
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation
HWZ	Halbwertszeit
ICU	Intensivstation (intensive care unit)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
IVIG	intravenöses Immunglobulin
LHR	lung-to-head ratio

LOS	Krankenhausaufenthaltsdauer (length of stay)
LRI	Infektion der unteren Atemwege (lower respiratory tract infection)
LRTI	siehe LRI
mAb	monoklonales Antikörper (monoclonal antibody)
NICU	neonatale Intensivstation (neonatal Intensive Care Unit)
NG	Neugeborenes
o/e LHR	observed/expected lung-to-head ratio
OR	odds ratio
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PICU	pädiatrische Intensivstation (Paediatric Intensive Care Unit)
RR	relatives Risiko
RSV	Respiratory-Syncytial-Virus
SIMV	Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswochen
ts-RSV	temperatursensitives RSV
URTI	Infektion der oberen Atemwege (upper respiratory tract infection)
Wt	Wildtyp(-Mutation)

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Diffuse Verschattung im Thorax-Röntgen bei einem Neugeborenen mit schwerer Bronchiolitis mit freundlicher Genehmigung von Prof. Xavier Belletré, Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris, Frankreich.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 2 Übersicht Studienpopulation</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 3 Verteilung des Geburtsgewichtes der Neugeborenen</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 4 Übersicht der Beatmungstherapien in der neonatalen Phase</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 5 Saisonales Auftreten der Rehospitalisierungen</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 6 Übersicht der Hospitalisierungen nach Kalendermonaten.....</i>	<i>77</i>
<i>Abbildung 7 Übersicht Rehospitalisierungen.....</i>	<i>78</i>
<i>Abbildung 8 Hypothetische und verifizierte RSV-positiven Kinder.....</i>	<i>79</i>
<i>Abbildung 9 Rehospitalisierungen mit und ohne Palivizumab-Prophylaxe</i>	<i>81</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Übersicht der amerikanischen und italienischen Empfehlungen für die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab (128, 254)</i>	63
<i>Tabelle 2 RSV-Risikoscore bei Frühgeborenen mit 29 -35 Schwangerschaftswochen für eine Prophylaxe mit Palivizumab (151)</i>	65
<i>Tabelle 3 Einteilung der Atemwegsinfekte nach dem LRI-Score</i>	70
<i>Tabelle 4 Übersicht: Neonatale Daten</i>	75
<i>Tabelle 5 Verlauf der Rehospitalisierungen bei Kindern mit und ohne Palivizumab-Prophylaxe</i>	82
<i>Tabelle 6 Rehospitalisierungen der kalkulierten RSV-Gruppe versus non-RSV-Gruppe</i>	84

1 Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es die Häufigkeit und den Schweregrad der Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Infektionen bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie darzustellen.

Der erste Teil dieser Arbeit behandelt die Anatomie, die Funktion und die Entwicklung des Zwerchfells. Es wird ein Einblick über die angeborene Zwerchfellhernie, die RSV-Infektion und über ihre Prophylaxe mit Palivizumab geboten.

Die retrospektive Analyse der Kinder mit angeborener Zwerchfellhernie hinsichtlich RSV-Infektionen ist der Kern dieser Diplomarbeit und bildet ihren zweiten Teil.

Im dritten und letzten Part werden die Ergebnisse der Analyse mit der internationalen Fachliteratur verglichen.

1.1 Das Zwerchfell

1.1.2 Anatomie des Zwerchfells

Das Zwerchfell (Diaphragma) ist ein kuppelförmiger Muskel, welcher den Brustraum (Cavitas thoracis) von der Bauchhöhle trennt (Cavitas abdominalis). Diese Trennung ist aufgrund von physiologischen Öffnungen für Gefäße (u.a. Aorta und Hohlvene), Lymphgefäße, Nerven und die Speiseröhre nicht vollständig. Diese Öffnungen wurden den Strukturen entsprechend, welche durchgelassen werden, benannt und sind wie folgt (1):

- Foramen venae cavae
- Hiatus oesophageus
- Hiatus aorticus
- medialer und lateraler Lumbalspalt
- Trigonum sternocostale und lumbocostale

Die zwei dreieckförmigen Öffnungen Trigonum sternocostale (Larry-Spalte) und das Trigonum lumbocostale (Bochdalek-Dreieck) sind größtenteils muskelfrei, dünn und aus Bindegewebe. Aus diesem Grund sind diese Stellen anfälliger für die Ausbildung von Zwerchfellhernien. Diese zwei Trigona sind nicht die einzigen muskelfreien Anteile. Das Zwerchfell hat in der Mitte einen großen sehnigen Anteil, das Centrum tendineum.

Dieser entwickelt sich aus dem Septum transversum und bildet den Ansatz für die Muskulatur.(2)

Der zweite anatomische Unterteil des Zwerchfells ist die Pars muscularis. Diese ist, wie der Name schon sagt, der muskuläre Anteil. Die Pars muscularis ist an der Wirbelsäule, am Brustbein sowie an den Rippen befestigt.(1-3)

1.1.3 Funktion des Zwerchfells

Das Zwerchfell ist der wichtigste Atemmuskel. Diesen Titel verdankt sich das Diaphragma durch die Aufrechterhaltung der Druckdifferenz zwischen Thorax- und Bauchhöhle, welche aufgrund der Trennung der zwei Körperhöhlen zustande kommt. Bei der Atmung spielt die Abflachung dieses Atemmuskels durch seine Kontraktion während der Inspiration ebenfalls eine erhebliche Rolle. Diese Abflachung verschafft mehr Platz im Brustkorb für die Ausdehnung der Lunge, senkt den intrapulmonalen Druck unter den atmosphärischen Druck und ermöglicht dadurch die Inspiration. Bei der Expiration ist das Zwerchfell entspannt und liegt 7-10 cm thorakaler. (1-4)

Die Kontraktion des Zwerchfells unterstützt das Funktionieren der ventralen Organe. Dies bezeichnet man als „Bauchpresse“. (1)

1.1.4 Entwicklung des Zwerchfells und der Lunge

Entwicklung des Zwerchfells

Das Zwerchfell entwickelt sich kontinuierlich zwischen der dritten und der achten Embryonalwoche (EW). (5, 6) Bei diesem Prozess spielt das Septum transversum, eine dicke Mesodermplatte zwischen Perikardhöhle und Dottergang, eine entscheidende Rolle. Diese Mesodermplatte ist eine der vier Komponenten, die an der Entwicklung des Zwerchfells beteiligt sind.(7) Diese Entwicklungskomponenten sind Folgende:

- Septum transversum
- die bilateral und dorsal gelegene Membrana pleuroperitonealis
- das oesophageale Mesenterium und
- Teile der Thoraxwand (7)

Das Septum entwickelt sich später sowohl zum Centrum tendineum als auch zu den vorderen Anteilen des Zwerchfells. Es ist auch an der Entstehung des Nervus phrenicus, welcher später das Diaphragma innerviert, beteiligt. (1, 5)

Zu Beginn besteht noch keine durchgehende Trennung zwischen den beiden Körperhöhlen. Für die Entwicklung der Lungenknospen verbleiben bilaterale Lücken, welche Perikardioperitonealkanäle (Ductus pericardioperitoneales) genannt werden. (1, 3, 5) Zum Zeitpunkt der Aufteilung der Thoraxhöhle in Perikard- und zwei Pleurahöhlen wird lediglich die Pleurahöhle kaudal durch die Peritonealfalte abgegrenzt. (3, 5) Diese Falte wächst kontinuierlich bis zur 7. Entwicklungswoche, bis sie mit dem Mesenterium des Ösophagus und mit dem Septum transversum eins wird und so die Verbindung zum Bauchraum verschließt. (1, 2) Der muskuläre Teil des Zwerchfells wird durch Myoblasten, welche aus zervikalen Somiten in die Pleuroperitonealmembranen einwachsen, gebildet. Die Innervierung entsteht durch die ursprüngliche Lage des Septum transversum auf Höhe des 3.-5. Spinalnervs. (1, 2, 5) Bis zur 6. Entwicklungswoche senkt sich das Zwerchfell auf thorakale Höhe. (1)

Entwicklung der Lunge

Die Lungenentwicklung beginnt bereits in der vierten Gestationswoche (GW) und dauert bis zum frühen Schulkindalter. Sie besteht aus drei Phasen: die Embryonalperiode, die Fetalperiode und die Postnatalperiode. Diese Phasen können sich überlappen. (3)

Embryonalperiode

Zwischen der vierten und siebten Gestationswoche findet der erste Abschnitt der Entwicklung der Lunge statt: die Embryonalperiode. In dieser Zeit wird die Lungenanlage gebildet und am Ende dieser Periode sind Lappen- und Segmentbronchien, sowie Lungengefäße entwickelt. In dieser Periode geschieht bereits auch ihre asymmetrische Aufteilung. Die Sprossung des Epithels und die Sekretion der Lungenflüssigkeit durch die Epithelzellen führen schließlich zur Entfaltung des Bronchialbaums. (1, 5)

Fetalperiode

Den zweiten Entwicklungsabschnitt der Lunge nennt man Fetalperiode. Dieser erstreckt sich von der 8. GW bis zur Geburt und besteht ebenfalls aus drei Phasen:

- pseudoglanduläre Phase (5.-17. GW),
- kanalikuläre Phase (13.-26. GW),
- und alveoläre Phase (23. GW bis zur Geburt). (3)

Obwohl die Fetalperiode mit der achten Schwangerschaftswoche (SSW) beginnt, nehmen die histologischen Veränderungen der pseudoglandulären Phase bereits in der fünften SSW ihren Anfang. In dieser Phase werden folgende Strukturen ausgebildet:

- der luftleitende Bronchialbaum mit den Bronchioli terminales,
- die Knorpelspangen der Trachea und der Segmentbronchien,
- die Bronchialdrüsen,
- und die glatte Muskulatur.(3)

Das Epithel der Bronchialanlagen ist proximal hochprismatisch, distal kubisch. Die Entwicklung des Flimmerepithels mit den Becherzellen findet ebenso in dieser Phase statt. Am Ende der pseudoglandulären Phase bilden sich die tubulären Anlange der Canaliculi, welche sich an die terminalen Bronchioli grenzen. Damit beginnt die kanalikuläre Phase.(3, 5)

In dieser Phase werden die gasaustauschenden Bereiche angelegt. Nach mehrfachen Aufzweigungen werden diese aussprossenden Kanälchen durch zellreiches Mesenchym zu einem Acinus zusammengefasst, und durch zellarmes Mesenchym von weiteren Acini getrennt. Aus einem Acinus zweigen sich die Bronchiolii respiratorii ab und jeder von ihnen teilt sich in 2-4 Ductus alveolares auf.(1, 3, 5)

Ab der 23.-24. SSW, in der alveolären Phase, wird die erste Generation der Alveolen angelegt. Um die Canaliculi entstehen kollagene und elastische Faserbündel, in welche ein Vorbuchten des Epithels stattfindet. Die primitiven Alveolen der Ductus und Sacculi terminales entstehen. Zeitgleich entwickeln sich Kapillarnetze um das kubische Epithel des terminalen Canaliculi. Das kubische Epithel flacht an diesen Kontaktstellen ab und bildet Zellfortsätze zu den Kapillaren. So wird die Luft-Blut-Schranke durch diese flachen Typ-I-Pneumozyten gebildet. Die kubischen Epithelzellen, Typ-II-Pneumozyten, produzieren Surfactant. Diese flachen primitiven Alveolen entwickeln sich bis zur Geburt weiter.(5)

Geburt und postnatale Periode

Bis zur Geburt wird vom Bronchialepithel, vom Epithel des Canaliculi und von Typ-I-Pneumozyten Lungenflüssigkeit gebildet, welche aus hochkonzentrierten Salzlösungen, Proteinen, Schleim und ab der 24. SSW aus von Typ-II-Pneumozyten

gebildeten Surfactant besteht. Die Surfactant -Konzentration nimmt bis zur Geburt erheblich zu. Im Rahmen der Geburt wird der Großteil dieser Lungenflüssigkeit aus der Lunge gepresst, der restliche Teil wird mit dem ersten Atemzug in die terminalen Sacculi gesogen und in den ersten Lebensstunden resorbiert. Zwar sind die Lungenstrukturen bis zur Geburt vollständig ausgebildet, die endgültige Anzahl an Alveolen ist aber noch nicht erreicht. Die gasaustauschenden Atemwege sind kurz, die Alveolen klein und flach. Bis zum achten Lebensjahr erreicht die Lunge die volle Alveolenanzahl und die adulte Reife. Damit ist die postnatale Phase abgeschlossen.(1, 3, 5)

1.2. Angeborene Zwerchfellhernie

Die angeborene Zwerchfellhernie (engl. congenital diaphragmatic hernia, CDH) ist eine seltene Erkrankung des Neugeborenen, welche ihren Ursprung in der Embryogenese hat. Erstmals im 19. Jahrhundert beschrieben, steht diese Erkrankung noch immer im Fokus der Forschung. Die Prävalenz dieser Missbildung beträgt zwischen 1,7 und 5,7 pro 10000 Lebendgeburten (6). Männliche Patienten sind häufiger betroffen als weibliche. (8)

Als CDH wird eine angeborene Fehlbildung des Zwerchfells oder Teile des Zwerchfells, in Form einer Lücke, bezeichnet: so dringen Organe, welche im Gesunden in der Bauchhöhle liegen (Magen, Darm, Leber, Milz), in die Brusthöhle und verdrängen die Lunge. Die CDH kann linksseitig, rechtsseitig, zentral oder auch beidseitig auftreten. (9) Linksseitige Hernien sind bis zu sechsmal häufiger als rechtsseitige, dafür sind sie milder im Verlauf. Beidseitige Hernien sind sehr selten, haben aber meistens eine sehr schlechte Prognose. (10) Auch eine totale Agenesie des Zwerchfells ist möglich. In ca. 75-90% ist die Lage der Hernie posterolateral (Bochdalek'sche Hernie), in ca. 9-25% der Fälle findet man die Lücke im Zwerchfell anteromedial (Morgagni Hernie). (6, 9, 10) Diese angeborene Fehlbildung hat einen oft schwerwiegenden Verlauf postnatal. Die CDH korreliert häufig mit Miss- und Fehlbildungen anderer Organsysteme wie z.B. Lungenfehlbildungen oder Kardio- bzw. Vaskulopathien. (10) Nicht zuletzt tragen auch diese zur hohen Morbidität und Mortalität der Erkrankung bei. Die Überlebensrate beträgt etwa 50-70%. (11)

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese der CDH

Die Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung ist komplex und bis heute nicht vollständig geklärt. (9) Mehrere Erklärungstheorien existieren zur Entstehung dieser Erkrankung.

Mütterliche Faktoren und Auswirkungen des Umfelds

Mütterliche Faktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum, Übergewicht sowie antimikrobielle Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft beeinträchtigen im Allgemeinen die Entwicklung des Fötus. Aufgrund der geringen Größe der Studiengruppen können diese aber nicht zweifellos der CDH zugeschrieben werden. (12-14)

Genetisches Erklärungsmodell

Mehr Evidenz gibt es zum genetischen Erklärungsmodell, da die CDH bei bis zu 40% der Fälle mit anderen angeborenen Fehlbildungen assoziiert wird. Die häufigsten Fehlbildungen betreffen die Lunge, das Herz und das Gefäßsystem mit 11-33% aller CDH Fälle. Oh et al. beschreiben bei > 50% der CDH-Kinder auch urogenitale und muskuloskelettale Missbildungen, sowie in > 40% der Fälle intrauterine Wachstumsretardierung und Hirnanomalien. (15) In 5-30% Fällen sind auch Karyotyp-Veränderungen nachweisbar: am häufigsten Trisomien (Trisomie 13, 18 und 21). (10) Viele kongenitale Fehlbildungen können bestimmten genetischen Syndromen zugeordnet werden (Pallister-Killian-Syndrom, Denys-Drasch-Syndrom, Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Fryns-Syndrom u.v.m.). Kausale Gendefekte, welche für die CDH verantwortlich wären, konnten bis heute nicht identifiziert werden. (9, 11, 16-18)

Dual-hit-Theorie als Ursache der Lungenhypoplasie

Die Lunge ist bei CDH-Kindern stark in ihrer Entwicklung beeinträchtigt, vor allem ipsilateral. Das Gewicht der Lunge, die Anzahl der Alveolen und der Bronchien sind erniedrigt, die Reifung des respiratorischen Epithels und die Entwicklung der Typ-II-Alveolen sind ebenfalls beeinträchtigt. (11, 19-21) Dagegen sind die Wände der Arteriolen der distalen Bronchiolen verdickt. (11, 22)

Lange wurde vermutet, dass die Lungenhypoplasie mechanisch, aufgrund der Verdrängung durch abdominelle Organe, zustande kommt. An Tieren getestet, wurden diese Effekte durch die Hernie nachgewiesen. Die Lungenhypoplasie der kontralateralen Seite konnte jedoch bereits in genetischen Modellen beobachtet werden, bevor abdomineller Inhalt in den Thoraxraum trat. (9, 11) So entstand die sog. „Dual-hit“-Theorie, welche besagt, dass zwei verschiedene Wege zur Lungenhypoplasie führen. Als Erstes schädigen äußere und/oder genetische Faktoren die Lunge bilateral, bevor sich das Zwerchfell vollständig entwickelt, und erst in zweiter Instanz wird der ipsilaterale Lungenflügel durch das Eindringen abdomineller Organe in die Brusthöhle beeinträchtigt. (23)

Einhergehend mit der pulmonalen Hypoplasie, kommt es - wie bereits beschrieben - zu Veränderungen in der Entwicklung des pulmonalen Gefäßsystems mit dem Resultat eines pulmonalen Hypertonus. Der pulmonale Hypertonus seinerseits verstärkt die ohnehin schlechte Oxygenierung des Neugeborenen. Hypoxie und

Hyperkapnie führen zur Verstärkung des pulmonalen Hypertonus und verursachen die Persistenz des fötalen Kreislaufes, welcher wiederum die Oxygenierung des Neugeborenen verschlechtert. Ein Circulus vitiosus entsteht. (19) Es ist ersichtlich, dass das Ausmaß der Lungenhypoplasie einer der wichtigsten Faktoren für den weiteren Verlauf dieser Erkrankung ist.

Retinsäure-Mangel als pharmakologisches und teratogenes Erklärungsmodell

Die folgende Theorie der Pathogenese wurde ebenso an Tieren nachgewiesen. Ein Mangel an Retinsäure (ein Abbauprodukt von Vitamin A, welches eine wichtige Rolle in der Embryogenese hat) begünstigt die Entstehung der CDH. (5, 24) In den Studien von Major et al. und Beurskens et al. konnte sogar gezeigt werden, dass sowohl Retinol, als auch das Retinol-bindende Protein im Nabelschnurblut der CDH-Neonaten in deutlich niedrigeren Mengen vorhanden war, als bei Kindern ohne CDH. (25, 26) Diese Theorie konnte an trächtigen Ratten, welche mit dem Herbizid Nitrofen (2,4-Dichlorophenyl-4'-nitrophenylether) behandelt wurden, nachgewiesen werden. Nitrofen blockiert die Retinol-Dehydrogenase-2, ein Schlüsselenzym für die Entstehung von Retinsäure. Ohne Retinsäure kommt es zur Hemmung der Entwicklung der Pleuroperitonealfalte. (11, 27) Durch die Gabe von Vitamin A oder Retinol waren die Entwicklungsstörungen der Ratten, welche zuvor mit Nitrofen behandelt wurden, reversibel. (24, 28-31)

1.2.2. Diagnose

Pränatale Diagnose und Risikoeinschätzung

Mittlerweile können mehr als die Hälfte (60-85%) der CDH-Fälle bereits intrauterin durch Sonographie diagnostiziert werden. (6, 9, 19, 32) Im Ultraschall kann man eine Zwerchfellhernie entweder durch direkte Zeichen, wie z.B. das Vorhandensein von abdominalen Organen im Thorax oder das Fehlen des Magens in seiner abdominalen Lage erkennen. Indirekte Signale, wie z.B. Polyhydramnion oder Mediastinalshift, lassen auch eine Zwerchfellhernie vermuten. (33) Besonders die direkten Zeichen sind für die Diagnose einer CDH ausschlaggebend. Rechtsseitige Hernien werden pränatal eher übersehen als linksseitige, da die Leber ähnlich echogen ist wie die Lunge. (9, 33)

Im Jahr 1996 wurde die ultraschallgezielte Technik „lung-to-head-ratio“ (LHR) durch Metkus et al. veröffentlicht, um den postnatalen Verlauf der CDH besser einschätzen zu können. (34) Bei dieser Methode wird die Fläche des kontralateralen

Lungenflügels in Verhältnis zur Kopf-Zirkumferenz gestellt. Da die Lunge viermal schneller als der Kopf wächst, konnte diese Methode nur eingeschränkt, nämlich für Föten im geschätzten Gestationsalter von 22-28 Wochen, zugelassen werden (35). Etwa 20 Jahre später wurde von Done et al. die „observed/expected lung-to-head-ratio“ (o/e LHR) eingeführt, um eine bessere Risikoabschätzung zu gewinnen. Dabei wurden die LHR von Kindern mit CDH gemessen und in Relation zu den LHR von gesunden Kindern gestellt. Letzteres wurde anhand von 650 Föten zwischen 12 und 32 Gestationswochen ermittelt. (36) Obwohl die Methode nun einheitlich den längsten Diameter (anterioprosterior in der Medioclavikularlinie) für die Lungenmessungen verwendet, gibt es noch immer Limitationen dieser Methode: der menschliche Faktor (verschiedene Untersucher, verschiedene Messungen), der Faktor Zeit und das Erlernen der Untersuchungstechnik.(19)

Bessere Vergleichbarkeit, genauere Messergebnisse und zusätzliche Informationen (z.B. Anteil der Leberherniation bei der rechtsseitigen Hernie) bekommt man mit der Magnetresonanz-Bildgebung im Rahmen der Messung des totalen Lungenvolumens, welche zwischen 24 und 34 SSW angewandt werden kann. Jedoch wurde noch nicht nachgewiesen, ob diese Untersuchung hinsichtlich der Prognoseschätzung dem Ultraschall überlegen ist. (19) Bei dieser Methode fällt als Limitation der menschliche Faktor weg, allerdings müssen für genaue Messungen die Bilder artefaktfrei sein, d.h. frei von mütterlichen und kindlichen Bewegungen. Die Berechnungen müssen ebenfalls standardisiert werden. (35)

Diagnose postnatal

Zwerchfellhernien sind nicht immer in utero diagnostizierbar, oft fallen Neugeborene wegen akutem respiratorischem Distress erst unmittelbar nach der Geburt oder in den ersten Lebensstunden/ Lebenstagen auf. Jene Neugeborene, welche zum späteren Zeitpunkt durch respiratorische Probleme auffallen, haben meistens einen kleineren, weniger bedrohlichen Defekt im Zwerchfell. (6, 10) Häufige Symptome sind zudem auch Zyanose, schlechte Nahrungsaufnahme, fehlende Atemgeräusche auf der betroffenen Seite, eventuell auskultatorisch vernehmbare Darmgeräusche auf Thoraxniveau. Ein flacher, eingesunkener sog. „Kahnbauch“ (engl. „scaphoid abdomen“) und ein breiter „Fassthorax“ können durch die Verlagerung des Darmes in den Brustkorb entstehen. (6, 10, 11)

Am Röntgenbild wäre Folgendes zu erkennen (10):

- Lücke im Zwerchfell
- Darm und Magen im Thoraxbereich (mit Blasen als Aufhellungen im Bild)
- Mediastinalshift oder
- eine solide Verschattung auf der rechten Seite (durch die im Thorax platzierte Leber)

Bei der Orientierung kann eine nasogastrale Sonde hilfreich sein. Eine Echokardiographie sollte im Anschluss erfolgen um Fehlbildungen des Herzens, einen Rechts-Links-Shunt oder einen pulmonalen Hypertonus frühzeitig zu diagnostizieren. (6, 10)

Differentialdiagnosen

Zwerchfellhochstand ist eine der häufigsten Differentialdiagnosen. Im Gegensatz zur Zwerchfellhernie, ist bei dieser Erkrankung das Zwerchfell vollständig entwickelt, wölbt sich aber entweder ein- oder beidseitig samt abdomineller Organe in die Brusthöhle vor. Die dadurch verursachte Symptomatik ist einer CDH sehr ähnlich. Am Thorax-Röntgen sind abdominelle Organe in der Brusthöhle zu sehen. Am Röntgenbild ist die vorhandene dünne Schicht vom Zwerchfell kaum erkennbar. Dafür kann eine Ultraschalluntersuchung herangezogen werden. Mit einer Fluoroskopie kann man diese Diagnose schließlich bestätigen. (10)

Andere Atemwegs- oder Lungenmalformationen, z.B. kongenitale Zysten oder zystische Malformationen im Thorax, können sowohl klinisch als auch am Thoraxröntgen einer CDH ebenfalls ähneln. Zur Differenzierung kann ein Abdomen-Röntgen oder die Darstellung des Gastrointestinaltraktes mit Kontrastmittel herangezogen werden. (6, 10, 11)

Eine Echokardiographie kann notwendig sein, um kongenitale Herzerkrankungen auszuschließen. An solche ist besonders dann als Differentialdiagnose zu denken, wenn der Schweregrad der Zyanose nicht mit dem respiratorischem Distress korreliert, Zeichen von kardiogenem Schock oder Herzversagen auftreten, ein Herzgeräusch hörbar ist oder die Herzsilhouette im Thoraxröntgen auffällig ist. Auch angeborene Herzfehler können einen pulmonalen Hypertonus, einen Rechts-Links-Shunt, sowie einen Mediastinalshift bei entsprechend vergrößertem Herz verursachen. (10, 11)

1.2.3. Behandelungsmanagement

Trotz pränataler Diagnose einer CDH bleiben Mortalität und Morbidität laut einigen Studien sehr hoch. (15, 35). Eine pränatale Diagnosestellung ist sowohl für das eventuelle Einleiten einer intrauterinen Therapie als auch für das rasche postnatale Management wichtig.

Pränatales Management

Für eine isolierte CDH ist die pränatale Therapie eine Option. (6)

Harrison et al. führten zahlreiche Studien, beginnend in den 1980er Jahren, bezüglich der pränatalen Behandlung einer CDH durch. Die ersten Versuche der intrauterinen Korrektur einer CDH mussten abgebrochen werden. Die Reversibilität der Lungenhypoplasie konnte zwar durch die intrauterine Korrektur der Zwerchfellhernie erzielt werden, das Outcome der Kontrollgruppe war jedoch besser. (37)

Die intrauterine Korrektur des Zwerchfells verbessert die Lungenentwicklung, aber in manchen Fällen führt die Befreiung der Leber aus der Brusthöhle zu letalen Komplikationen durch Kompression der Nabelschnurvene. Aus diesem Grund kann diese Methode nur an Kindern angewandt werden, bei denen keine Herniation der Leber vorhanden ist. (38, 39) Der Zugang zum Fötus erfolgt bei dieser Methode durch eine offene Laparotomie der Mutter, daher ist das maternale Risiko ebenfalls nicht zu unterschätzen. Für Kinder mit schlechter Prognose, Leberherniation und einer LHR < 1 ist die minimalinvasive fetoskopische endoluminale Trachealokklusion (FETO) eine Option. (40)

Die pränatale Trachealokklusion verhindert das Entweichen der Flüssigkeit aus der fötalen Lunge und erhöht dadurch den Atemwegsdruck. Dies führt in weiterer Folge zur Zellproliferation, sowie zur alveolaren und vaskulären Reifung der Lunge. (6, 41) Allerdings führt eine bis zum Geburtstermin belassene Okklusion der Trachea zum Untergang vieler Typ-II-Pneumozyten und damit zum Surfactant-Mangel. Daher wurde die „plug-unplug“ Methode durch Flageole et al. eingeführt, bei welcher die Trachealokklusion nach 15 Tagen, noch vor dem Geburtstermin, entfernt wird. (42) Harrison et al. und Jani et al. beschreiben einen deutlichen Überlebensvorteil durch die Anwendung der temporären FETO-Methode bei der linksseitigen CDH von 24% auf 49% und bei der rechtsseitigen von 0% auf 35% der Studienpopulation

verglichen mit der Kontrollgruppe, bei einer deutlichen Signifikanz von $p < 0,001$. (40, 43) In anderen Studien wurde aber eine erhöhte Rate an vorzeitigem Blasensprung und eine erhöhte Inzidenz an Frühgeburten festgestellt, weshalb diese Technik noch weitere Evaluation braucht. (44) Jani et al. stellten neben diesen Komplikationen auch noch eine Änderung der Trachea-Größe durch die Ballon-Okklusion fest. (43)

Dennoch bleibt die fötale Chirurgie weitestgehend ein experimenteller Ansatz. Das standardisierte pränatale Management beinhaltet daher in erster Linie die engmaschige Kontrolle durch Ultraschallsonographie und Beobachtung sowie Vorbereitung auf postnatale Komplikationen. (9) Auch biochemische Ansätze, wie zum Beispiel das Verabreichen von Kortikosteroiden in der Schwangerschaft zur fötalen Lungenreifung, sind derzeit Forschungsthema. (45-50)

Perinatales Vorgehen

Die pränatale Diagnose ermöglicht nicht nur das Durchführen einer pränatalen Therapie, sondern auch die Optimierung des perinatalen Geschehens, u.a. durch optimale Krankenhausauswahl für die Geburt.

Die Empfehlung für die perinatale Periode bei Kindern mit einer pränatal diagnostizierten CDH ist es, die Geburt, wenn möglich, in einem tertiären Krankenhaus einzuleiten oder in einem Hospital, in dem die optimale postnatale Operation und Versorgung möglich ist. (11) Kotecha et al. beschrieben eine erhöhte Mortalität und hohe Raten an extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bei jenen Kindern, welche zur Endversorgung der CDH nach der Geburt erst in ein tertiäres Krankenhaus transportiert werden mussten. Die Art und der Zeitpunkt der Entbindung wurden auch untersucht. Ein Kaiserschnitt konnte für die Kinder keinen Überlebensvorteil bringen im Vergleich zur vaginalen Entbindung und sollte daher weiterhin eine geburtshilfliche Entscheidung bleiben. In jener Arbeit hatten Kinder, welche im Gestationsalter von 39.-41. Wochen auf die Welt kamen, eine deutlich niedrigere Mortalität und eine niedrigere Inzidenz einer ECMO-Behandlung, als jene Kinder, welche in der 37. und der 38. SSW geboren wurden. (6)

Therapieansätze postnatal

Nach derzeitiger Datenlage ist das Ziel der Erstbehandlung der Neonaten mit CDH eine lungenschonende Beatmung, eine aggressive Therapie eines pulmonalen Hypertonus und die Kreislaufstabilisierung für eine spätere Operation. Mit dieser Herangehensweise können die besten Outcomes erzielt werden.(51)

Die Behandlung fängt unmittelbar nach der Geburt an. Neonaten mit CDH, welche akute Atemnot und respiratorischen Distress haben, sollten sofort intubiert und maschinell beatmet werden. Eine Masken-Beutel-Beatmung soll auf jeden Fall vermieden werden, da diese zur Aufblähung des Magen-Darm-Traktes und zur Verschlechterung der respiratorischen Situation führen kann. Das Setzen einer großlumigen Nasogastralsonde (z.B. French gauge 8) kann den Gastrointestinaltrakt zusätzlich entlasten und wird daher empfohlen. (6) Ein genaues Monitoring der Neugeborenen durch die prä- und postduktale Messung der Sauerstoffsättigung (welche die Erfassung der Oxygenierung und des eventuell vorhandenen Rechts-Links-Shunts erlaubt), durch mehrere venöse Zugänge (peripher, zentral, umbilical), und den Blasenkatheter zur Kontrolle der Diurese, ist unerlässlich. (11) Dabei empfiehlt eine japanische Studie die Reduktion der invasiven Maßnahmen, um die Mortalität durch Infektionen zu senken. Dies kann erreicht werden, indem man periphere statt zentralvenöse Zugänge setzt oder auf ECMO-Behandlung verzichtet. (52)

Die intubierten Kinder sollen möglichst lungenschonend beatmet werden. (6, 10, 11)
Die lungenschonende Beatmung hat folgende Ziele:

- Vermeiden von hohen Beatmungsdrücken (Spitzendruck ≤ 25 cmH₂O und positiver endexpiratorischer Druck < 5 mmHg),
- Tolerieren von höheren arteriellen Kohlendioxidpartialdruck-Werten (PaCO₂-Werten) bis zu 60 mmHg und niedrigerer Sauerstoffsättigung (SpO₂) zwischen 80-95%,
- permissive Hyperkapnie und Hypoxie,
- sowie das Stimulieren der spontanen Atmung. (11)

Diese Methode der minimalen Ventilationstherapie mit permissiver Hyperkapnie ist seit den 1990er Jahren erfolgreich in der Vorbeugung der häufigsten Todesursachen der CDH: Baro- oder Volumstrauma, Pneumothorax oder Sauerstofftoxizität. Zudem

erlaubt sie eine adäquate Oxygenierung und die permissive Hyperkapnie senkt den pulmonalen Gefäßwiderstand und damit den pulmonalen Hypertonus, wodurch ein besserer Outcome und eine niedrigere Inzidenz an „rescue-ECMO“-Behandlungen bewirkt werden. (10, 11) Vereinzelt gibt es Studien, die das Gegenteil beschreiben und Hyperkapnie mit erhöhter Mortalität und ECMO-Inzidenz assoziieren. (53)

Die minimale Ventilationstherapie funktioniert unter bestimmten Rahmenbedingungen. Ein Kind muss die vorgegebenen PaO₂- und PaCO₂-Werte und einen pH-Wert von 7,2-7,25 halten, um von Erfolg sprechen zu können. Sollte dies nicht möglich sein, ist das Kind mit anderen Formen der Beatmung zu unterstützen, wie „High Frequency Oscillation Ventilation“ (HFOV) oder inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) sowie ECMO als „Rescue-Therapie“. Allerdings ist derzeit die Verwendung von HFOV oder ECMO unter diesen Umständen noch nicht evidenzbasiert.(11)

Behandlung des pulmonalen Hypertonus

Der pulmonale Hypertonus als Komplikation kommt häufig bei CDH-Kindern vor. Ihr Auftreten verschlechtert die Prognose der Erkrankung und sorgt für eine hohe Mortalität. (6, 9, 11, 54, 55) Am häufigsten wird der pulmonale Hypertonus mit inhalativem Stickstoffmonoxid therapiert. Der Grund dafür ist seine erschlaffende Wirkung auf die glatte Muskulatur und die dadurch bewirkte Vasodilatation. (9, 11) Inhalatives Stickstoffmonoxid verbessert die Oxygenierung bis zu 50%. Dieser Effekt ist aber nur temporär und hat keinerlei bewiesene Langzeitwirkung auf Prognose, Morbidität oder Mortalität der Kinder. (56-60) Zahlreiche dilatatorisch wirkende Medikamente zur Behandlung des pulmonalen Hypertonus werden durch Tovar et al. genannt und in diversen Studien getestet, aber ohne nennenswerten Erfolg. (11) Bewährt hat sich der Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil, als Vasodilatator. Dieses Medikament verbessert die Oxygenierung, und die Herzleistung sowohl während, als auch nach dem Absetzen von iNO. (61, 62)

Operative Versorgung

Die drei entscheidenden Aspekte der operativen Versorgung sind:

- I der Zeitpunkt der Operation (sofort, oder verspätet),
- II der Zugangsweg zum Zwerchfell (minimalinvasive Laparoskopie/ Thorakoskopie oder abdominelle Laparotomie) und
- III die Technik der Versorgung des Defekts (Patch oder Direktnaht).

I Timing der operativen Versorgung

Die früher durchgeführten „Notfalloperationen“ wurden von der elektiven Variante beinahe abgelöst: heute steht die kardiorespiratorische Stabilisierung des Neugeborenen im Vordergrund. Bei bereits stabilen Neonaten wird die sog. postnatale „honeymoon-period“ von 24-48 Stunden abgewartet, um zu prüfen, ob noch eventuelle Komplikationen auftreten. (10) Unter kardiorespiratorischer Stabilität verstehen Tovar et al. eine gute Oxygenierung mit PaO_2 -Werten von $> 40\text{mmHg}$ und eine adäquate CO_2 -Abgabe mit PaCO_2 -Werten von $< 60\text{ mmHg}$, gute Herzleistung und Diurese, geringen Shunt, pulmonale Drücke kleiner als 50% der systemischen Drücke, sowie einen möglichst geringen Katecholaminverbrauch. (11) Ein Erreichen all dieser Werte ist in der Praxis kaum möglich. Zudem ist es auch unklar, wie lange man vor einer Operation abwarten soll. Auch wenn laut Theorie diese Vorgehensweise gemeinsam mit der „schonenden Beatmung“ am erfolgversprechendsten zu sein scheint, gibt es einige Untersuchungen, welche den Vorteil einer hinauszögerten Operation nicht beweisen konnten. Sogar zusätzliche Komplikationen durch die verzögerte Operation, wie Volvulus oder Ileus, wurden beschrieben. (63-65). Weiterhin unklar bleibt der beste Zeitpunkt für die operative Versorgung der Neonaten, welche an die ECMO-Maschine angeschlossen sind. Eine Operation der Kinder in ECMO-Behandlung geht mit einem höheren Blutungsrisiko durch die Antikoagulation einher. Andererseits kann eine extrakorporale Membranoxygenierung bis zu vier Wochen dauern. Einige Arbeiten berichten über frühzeitige Operationen bei ECMO-PatientInnen und über die damit erzielte Verkürzung der ECMO-Dauer, sowie geringe Komplikationsraten und höhere Überlebenszahlen. Andere Arbeiten erreichten diese Vorteile mit Operationen nach Beenden der ECMO-Behandlung und Stabilisierung der Kinder. (63, 66, 67)

II Minimalinvasiver Eingriff oder Laparotomie

Die minimalinvasive Methode durch Laparoskopie oder Thorakoskopie hat einige Vorteile gegenüber der konventionellen Methode: weniger Gewebstrauma, schnellere Erholung, weniger Schmerzmittelverbrauch sowie ästhetische Vorteile. Aufgrund ihrer Nachteile empfehlen Tovar et al. diese minimalinvasive Methode für leichtgradige CDH Fälle. (11) Yang et al. schlagen eine präoperative Patientenselektion für die Thorakoskopie vor. Kinder mit minimaler Beatmungsunterstützung und jene ohne pulmonalen Hypertonus würden die optimale Gruppe für die minimalinvasive Methode bilden.(68) Die Nachteile der minimalinvasiven Chirurgie leiten sich von der CO₂-Insufflation ab: sowohl bei der abdominalen Laparoskopie als auch bei der Thorakoskopie (bei CDH-Kindern kommunizieren diese zwei Körperhöhlen ohnehin miteinander). Die Kohlenstoffdioxid-Insufflation führt zu metabolischen und physiologischen Veränderungen. Erstens wird durch das eingeführte Gas die kranke Lunge noch mehr verdrängt und die Oxygenierung und CO₂-Eliminierung damit erschwert. Zweitens wird Kohlenstoffdioxid durch den gebildeten Kapnothorax intrathorakal und abdominal absorbiert und das endtidale CO₂ (etCO₂) dadurch erhöht, welches erst 30 Minuten postoperativ wieder auf den Anfangswert sinkt. (10, 69) Hyperkapnie führt zu Azidose, schreiben McHoney et al.(70, 71) Szavay et al. finden jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der maximalen endtidalen CO₂-Werte zwischen thorakoskopischen Eingriffen und Laparotomien. (72) Azidose kann in Folge den Rechts-Links-Shunt oder den pulmonalen Hypertonus verstärken, allerdings ist die permissive Hyperkapnie ein Basiselement der respiratorischen Versorgung der CDH-Kinder.(10) Auch der Effekt von Hyperkapnie an Hirndurchblutung und Hirnmetabolismus ist noch nicht ausreichend erforscht. Bishay et al. zeigten in ihrer Studie eine signifikante Reduktion der Sauerstoffversorgung des Gehirns bei thorakoskopisch behandelten Neonaten. (71) Womöglich ist dies auch mit einem erniedrigten Hirnmetabolismus verbunden, allerdings müssen dies und eventuelle Langzeitfolgen durch weitere Untersuchungen erforscht werden. McHoney et al. empfehlen bei minimalinvasiven Eingriffen ein genaues etCO₂- und PaCO₂-Monitoring.(10)

III Direktnaht versus Patch

Die Patch-Versorgung (ob aus synthetischen oder biologischen Materialien) ist häufig bei großen Defekten oder bei minimalinvasiven Verfahren. (10) Die Rezidivrate ist laut Tsao et al. bei minimalinvasiven Operationen mit Patch-Versorgung am häufigsten, dabei ist es aber egal, aus welchem Material der Patch ist. (73) Biologische Patches haben den Vorteil mit dem Kind mitzuwachsen und damit die Anzahl an eventuellen Korrekturoperationen zu vermindern. Direktnähte sind am wenigsten gefährdet hinsichtlich der Rezidivrate, sind aber im minimalinvasiven Setting schwierig durchzuführen. (10)

1.2.4. Komplikationen und Langzeit-Outcome

Zu den häufigsten Langzeitfolgen der CDH zählen chronisch respiratorische Erkrankungen, gastroösophagealer Reflux und Entwicklungsstörungen. (6, 9, 11) Zusätzlich zu den Fehlbildungen der Thoraxwand oder des Zwerchfells sind pulmonale und vaskuläre Missbildungen die Hauptursache der Morbidität und Mortalität, dazu kommen noch die iatrogen verursachten Schäden, wie Sauerstofftoxizität, sowie Volums- und Barotrauma, welche trotz schonender Beatmung entstehen können. (6, 11) Besonders betroffen sind Frühgeborene. Tovar et al. fassen drei Studien zusammen, welche beschreiben, dass Kinder mit rechtsseitigen Hernien eine schlechtere Prognose, als jene mit linksseitigen haben und häufiger eine ECMO-Behandlung brauchen. (74-76) Die Notwendigkeit einer ECMO-Behandlung erhöht die Morbidität in der Studie von Muratore et al. (77)

Pulmonale Langzeitfolgen

Eine chronische Lungenerkrankung ist relativ häufig bei CDH-Kindern. Bei 30% der Kinder kann der pulmonale Hypertonus bis zum zweiten Lebensmonat persistieren, 40% der Betroffenen brauchen Bronchodilatoren bis zum vollendeten ersten Lebensjahr und bis zu 2% der Kinder brauchen Heimsauerstofftherapie bis zum zweiten Lebensjahr. (6, 11, 54, 77, 78)

Gastrointestinale Komplikationen

Gastroösophagealer Reflux ist auch bei Gesunden eine häufige Erkrankung, dennoch leiden deutlich mehr als die Hälfte der Kinder mit CDH an dieser Komplikation und benötigen eher eine operative Korrektur als die Gesamtpopulation. (19)

Folgende Zustände stellten sich als Risikofaktoren für eine Fundoplikatio bei CDH-Kindern heraus:

- Leber in der Brusthöhle bei rechtsseitigen Hernien,
- neonatale ECMO-Behandlung,
- Versorgung der Zwerchfellhernie mit Patch,
- und fetoskopische endoluminale Trachealokklusion. (19, 79)

Entwicklungsstörungen

Entwicklungsstörungen und Wachstumsretardierung kommen häufig bei Kindern mit CDH vor. Ernährungsschwierigkeiten sind mit 69% in dieser Patientengruppe vertreten. Bei Kindern mit Zwerchfellhernie, bei denen das Gehirn für längere Perioden nicht ausreichend oxygeniert werden konnte (z.B. durch lange ECMO-Behandlung), wurden Beeinträchtigungen der neurologischen Entwicklung registriert. (9, 11, 80-83)

Taubheit wurde ebenso vermehrt bei CDH-Überlebenden beobachtet, wahrscheinlich als Folge prolongierter (ototoxischer) antibiotischen Behandlungen.(84-86)

1.3 Das Respiratory-Syncytial-Virus

1.3.1 Struktur und Klassifikation

Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) ist ein RNA-Virus und gehört in die Familie der Paramyxoviridae. Paramyxoviridae sind sphärische umhüllte, circa 150-440 nm große Viren mit einem nicht-segmentierten RNA-Strang und zwei, in ihrer Lipidhülle eingebetteten, oberflächlichen Glykoproteinen. Die Paramyxoviridae teilen sich in zwei Untergruppen entsprechend ihrer Morphologie und der biologischen Aktivität ihrer Genprodukte: (1) Paramyxovirinae und (2) Pneumovirinae. Die Paramyxovirinae besitzen fünf, die Pneumovirinae zwei Unterfamilien. Die zwei Unterfamilien der Pneumovirinae nennt man Genus Metapneumovirus und Genus Pneumovirus. Zur letzteren Untergruppe gehören gemeinsam mit dem murinen Pneumonievirus auch das humane und das bovine RSV. (87)

Das RS-Virus selbst hat zwei Subgruppen: A und B. Für die Entstehung der Subgruppen sind die Unterschiede der oberflächlichen Glykoproteinen G (verantwortlich für die Zellbindung) und F (sorgt für Virusaufnahme in die Wirtszelle und deren Fusion mit benachbarten Zellen) verantwortlich. (88) Der Name Respiratory-Syncytial-Virus kommt von der Fähigkeit zur starken Fusion mit benachbarten Zellen, sog. Synzytiabildung.(87) Das Glykoprotein F ist somit für die Namensgebung verantwortlich. Dieses Protein ist in den beiden Subgruppen beinahe identisch und ist daher auch ein Ausgangspunkt für Immunisierungsentwicklungen. (88) Die Subgruppe A hat drei- bis fünfmal höhere Pathogenität als die Subgruppe B, sie ist häufiger und hinterlässt auch eine kurzzeitige Immunität von ein bis zwei Jahren. (89-92) Die Subgruppe A besitzt bis zu 30 Virusstämme, jene der Subgruppe B begrenzen sich auf eine Anzahl von fünf bis zwölf. (87) Die Reinfektion mit RSV ist leicht und häufig. (87, 90)

1.3.2 Epidemiologie

Bereits in den 1930er Jahren wurde über nosokomiale Pneumonien bei Kindern berichtet, tatsächlich wurde das RS-Virus erstmals Mitte der 1950er bei Schimpansen gefunden. In den 70er Jahren gab es in Italien eine Epidemie an RSV-Infektionen, bei welcher 50 Kinder verstorben sind, seitdem wird diese Infektion erforscht. (87) MacDonald et al. berichteten über fatale Verläufe von RSV-Infektionen

bei Kindern mit angeborener Herzerkrankung (engl. congenital heart disease, kurz CHD). (93)

Die Durchseuchung mit dem RS-Virus im Erwachsenenalter erreicht beinahe 100%. Bereits bis zum Alter von zwei Jahren werden 95% der Kinder von diesem Virus infiziert, wodurch es zur häufigsten Atemwegsinfektion der unteren Atemwege (engl. lower respiratory tract infection, kurz LRTI oder LRI) des Kindesalters wird. (87, 90)

Die Manifestationsrate der Infektion ist mit 50% ebenfalls hoch, 0,5-3% aller Kinder müssen wegen einer RSV-LRTI sogar hospitalisiert werden. (87, 90, 94, 95) Bei 50-90% dieser RSV-Hospitalisierungen handelt es sich um eine Bronchiolitis, 5-40% haben eine Pneumonie.(90) Im Gegensatz zu anderen non-RSV-

Atemwegsinfektionen, welche über das gesamte Jahr auftreten, hat RSV ein saisonales Auftreten, beginnend meistens Ende Oktober und endend im April in gemäßigten Klimazonen wie Europa. (96) Garcia et al. identifizierten Januar und Dezember als „Peak-Monate“ für RSV-Infektionen. (97) In tropischen Klimazonen tritt RSV vermehrt in der Regenzeit auf. (96-98) Außer-saisonale Fälle von RSV gibt es meistens in nosokomialen Settings.(97) Nosokomiale RSV-Infektionen sind in den Arbeiten von Simon et al. und Langley et al. ein Faktor für eine höhere Mortalität, vermutlich, weil diese Kinder bereits durch ihre Grunderkrankung geschwächt sind. (99, 100)

RSV-Infektionen kommen häufig gemeinsam mit anderen viralen Infektionen vor, unter anderem mit den Erregern Rhinovirus, Coronavirus, Parainfluenza- und Influenza-Virus, Adeno- und Metapneumovirus. Am häufigsten sind Ko-Infektionen von RSV Subtyp A und Rhinovirus beobachtet worden, mit schwerwiegenderen Symptomen als andere Begleitinfektionen. (89, 101, 102)

Übertragung des RS-Virus erfolgt durch Autoinokulation (Kontaktinfektion) und ist keine klassische Tröpfcheninfektion. (87) Die Inkubationszeit des Virus beträgt zwei bis acht Tage und die Betroffene sind mit Symptombeginn infektiös.(87, 88) Das Virus wird von Erwachsenen über zwei bis acht Tagen, von Kindern über drei Wochen und von Frühgeborenen mehrere Monate lang ausgeschieden. In Sekreten bleibt das RS-Virus bis zu sieben Stunden aktiv. (87, 88, 103)

Die Mortalität von Kindern mit RSV ist mit etwa 1% niedrig, jedoch liegt sie laut einer Studie aus Großbritannien bei jenen mit koexistierenden Erkrankungen wie

kongenitalen Herzfehlern oder bronchopulmonaler Dysplasie bei etwa 8%. (96, 104) Wie auch bei der Zwerchfellhernie, ist bei RSV der entscheidende Mortalitätsfaktor das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus. (105) Eine amerikanische Studie beschreibt die RSV-Infektion als leitende virale Todesursache bei Kindern, sogar neunmal häufiger als das Influenza-Virus. (106)

1.3.3 Pathogenese

Als erstes werden die Epithelien des oberen Respirationstraktes befallen, die RS-Viren vermehren sich daraufhin durch Synzytienbildung oder indirekt bis zum unteren Respirationstrakt. Als Folge kommt es zu Nekrosen und Ödeme der Atemwege, dadurch können die kleinen Atemwege nicht vom Schleim befreit werden. Dies und der, aufgrund des Ödems, verkleinerte Atemwegsdurchmesser führen zur Erhöhung des Atemwegswiderstands und zur Abnahme der Atemgasaustauschfläche. Dadurch kommt es zur Atemnot. (87)

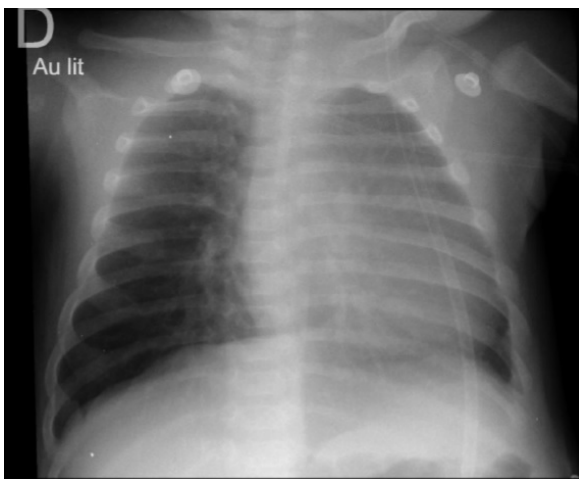
1.3.4 Klinisches Auftreten

RS-Virus verursacht unterschiedliche Symptome von milder selbstlimitierender Rhinitis bis zur beatmungspflichtigen Bronchiolitis. (107) Mildere Verläufe betreffen den oberen Respirationstrakt und sind am häufigsten. Klinisch zeigen sich Husten, Schnupfen und Fieber. Otitis media (mit oder ohne bakterieller Superinfektion) aber auch Konjunktivitis können diese Symptome begleiten. (108) Ko-Infektionen mit anderen viralen Erregern und bakterielle Superinfektionen sind häufig. Diese eher leichtgradigen Verläufe sind bei Neugeborenen in den ersten 4 Lebenswochen oder noch in der Periode des Stillens verbreitet, obwohl das Vorhandensein des maternalen oder partiellen Nestschutzes gegen RSV noch nicht eindeutig nachgewiesen wurde. (87, 88)

Schwerere Verläufe zeichnen sich durch das Absteigen der Infektion in den unteren Respirationstrakt aus und betreffen 30-50% der Kinder mit Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie oder Pseudokrupp.(87) Infektionen des unteren Respirationstraktes können sich durch Fütterungsschwierigkeiten, Einziehungen und Dyspnoe bemerkbar machen. Eine schnelle, flache Atmung ist die Folge und oft kann auskultatorisch ein expiratorisches Giemen mit verlängertem Expirium festgestellt werden. (108) Schwere RSV-Verläufe können zum Bronchospasmus, zur CO₂-Retention, zur schlechten Oxygenierung mit Hypoxie und zum akuten

respiratorischen Versagen führen. Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung können notwendig sein bei solchen gravierenden Symptomen. (108) Apnoe kann ebenfalls auftreten, meistens bei Neugeborenen im Alter unter zwei Monaten und bei Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte. (98, 108, 109) Frühgeborenen scheinen für Apnoen anfälliger zu sein und haben laut Meert et al. öfter Atelektasen, radiologisch sichtbare Infiltrate (Abbildung 1), längere Krankenhausaufenthalte, höhere Inzidenzen von Sauerstofftherapien, von mechanischer Ventilation und ICU-Aufenthalt. (110) Selten leiden Kinder unter RSV-bedingter Enzephalitis oder anderen generalisierten Erscheinungen, wie Reye-Syndrom oder Myokarditis. (111)

Abbildung 1 Diffuse Verschattung im Thorax-Röntgen bei einem Neugeborenen mit schwerer Bronchiolitis



1.3.5 Risikofaktoren für eine RSV-Bronchiolitis

Die Frühgeburtlichkeit zwischen 33 und 35 Schwangerschaftswochen gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine RSV-Infektion. (112-114) Grunderkrankungen wie chronische Lungenerkrankung, angeborene Herzfehler, neuromuskuläre Störungen sind auch weit anerkannte Risikofaktoren für eine schwer bis tödlich verlaufende RSV-Bronchiolitis. (104)

Rossi et al. untersuchten die Risikofaktoren einer hospitalisierungspflichtigen RSV-LRTI in vier aufeinanderfolgenden RSV-Saisonen. Folgende kindsbezogene Umstände haben die Wahrscheinlichkeit auf einen Krankenhausaufenthalt signifikant erhöht:

- männliches Geschlecht,
- junges Alter bei Beginn der RSV-Saison,

- niedriges Geburtsgewicht (1500g-2499g) und Gestationsalter (< 33 Wochen). (115)

Geografische Unterschiede oder der soziale Hintergrund der Eltern hatten keine signifikanten Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. Der protektive Effekt des Stillens konnte aufgrund der kleinen Fallzahl der Studie nicht evaluiert werden. (115)

Laut einer anderen italienischen Studie aus dem Jahr 2015 sind folgende kindesunabhängige Umstände mit einem erhöhtem RSV-Risiko im ersten Lebensjahr verbunden: chronisch obstruktive Lungenerkrankung väterlicherseits, Tabakrauchexposition oder Erkrankungen der Mutter (z.B. arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus). (116, 117) Die pränatale Kortikosteroid- oder Surfactant-Behandlung ist ebenso als begünstigender Faktor für eine Bronchiolitis zu sehen. Auch die neonatale Reanimation unter Anwendung von Sauerstoff erhöhte die Wahrscheinlichkeit auf eine RSV-Infektion in der Lanari-Studie, obwohl hierbei die Signifikanz knapp nicht erreicht wurde. Lanari et al. bestätigen außerdem, dass Mehrkinder-Haushalte eine negative Auswirkung auf die Gesundheit von Neugeborenen haben. Als risikoreich gelten Haushalte ab fünf Personen, besonders, wenn die Geschwister unter zehn Jahre alt sind. Zudem begünstigen enge und feuchte Lebensräume das Auftreten einer RSV-Infektion. (117) Als protektiver Faktor spielt in Lanari's Arbeiten das Stillen des Kindes eine Rolle. (117, 118)

High-Risk Kinder für eine schwerverlaufende RSV-Infektion

Die Arbeit von Paes et al. beschreibt, dass „extremely low-birth-weight“ Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie ein RSV-Hospitalisationsrisiko von 12,8%-13,5% und eine drei- bis fünfmal höhere Inzidenz von ICU-Aufenthalten und maschineller Beatmung aufweisen, als die Gesamtpopulation. (90, 104) In jener Arbeit werden bereits drei Faktoren zusammengezählt: Frühgeburtlichkeit, bronchopulmonale Dysplasie und niedriges Geburtsgewicht. (119)

Zusätzlich zu und unter den oben aufgezählten Faktoren gibt es medizinische Umstände, welche für einen schweren RSV-Verlauf verantwortlich sind. Diese werden in diesem Kapitel ausführlich beschrieben:

- I Frühgeburtlichkeit
- II Bronchopulmonale Dysplasie
- III Kongenitale Herzerkrankung
- IV Immundefizit
- V Neuromuskuläre Erkrankung
- VI Trisomie 21
- VII Zystische Fibrose

I Frühgeburtlichkeit

Verglichen mit der 0,5-1%igen RSV-Hospitalisationsrate der Gesamtpopulation, werden bis zu 10% der Frühgeborenen wegen RSV im Krankenhaus stationär aufgenommen. Diese haben auch eine höhere Inzidenz von ICU-Aufenthalten und maschineller Beatmung im Rahmen der RSV-Infektion. (120)

Die Bronchien sowie die Knorpel- und Grundstruktur der Lunge entwickeln sich bereits gegen Ende der 17. SSW, aber die terminalen Bronchiolen und die alveolären Strukturen, die für den Gasaustausch verantwortlich sind, bauen sich erst gegen Ende der 27. SSW auf. Ab der 28. Gestationswoche wird die Gasaustauschfläche größer und gegen Ende des letzten Schwangerschaftstrimesters nehmen die Alveolen ihre endgültige Form auf. Damit vervielfacht sich die Gesamtoberfläche auf das Zehnfache. Negative Einwirkungen auf das Wachstum oder die Differenzierung der Atemwege können in der kritischen Periode zwischen 27 und 40 SSW die Lungenentwicklung erheblich beeinträchtigen. (94)

Neben der Unreife der Atemwege, trägt auch die niedrige Konzentration des Immunglobulin G (IgG) im Blut zur Empfänglichkeit für schwerverlaufende RSV-Infektionen bei. (121) Da IgG1 und IgG3 die neutralisierenden Antikörper gegen RSV tragen, verfügen IgG-Träger über einen partiellen Schutz gegen dieses Virus. Die plazentare IgG-Transmission von der Mutter zum Fötus findet aber erst in der späten Phase der Schwangerschaft statt, daher kann nur ein Reifgeborenes über ähnlich hohe Mengen an Immunglobulin G verfügen, wie ein Erwachsener. (122)

Mehrere Studien zeigen, dass Frühgeborene, die zwischen 33 und 34 SSW geboren werden, ein doppelt so hohes Risiko für RSV-Infektionen haben, als Reifgeborene. Bei Frühgeborenen mit 35-37 SSW ist das Risiko immer noch 1,5-mal so hoch. (123-128) Mit dem Grad der Unreife des Kindes steigt das Risiko für eine RSV-Hospitalisierung (RSVH) proportional. Dennoch kann laut Ballani et al. ein „Cut-off“-Wert bezüglich des Gestationsalters für eine RSV-Prophylaxe nicht eindeutig bestimmt werden. Besonders bei Frühgeborenen, welche unreifer als 32 GW sind, ist es schwer zu differenzieren, in welcher Entwicklungswoche das Risiko höher oder niedriger ist, da die Phasen der Entwicklung kontinuierlich in einander übergehen und oft überlappend sind. (128)

Anhand der großen Datenmenge des Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Kanada beschrieb Law et al. die Unterschiede der RSV-Verläufe in Abhängigkeit zum Gestationsalter. Von 1205 Kindern hatte die Gruppe der Frühgeborenen, die vor der 33. SSW geboren wurden, die höchste Rate an ICU-Aufenthalten (31,2%) und mechanischer Ventilation (21,9%). Kinder, die zwischen 33 und 36 SSW geboren wurden, hatten ähnlich hohe Inzidenzen an ICU-Aufnahmen und Beatmungstherapien (28,4% und 12,2%). Jedoch waren diese chronologisch am jüngsten beim Auftreten der RSV-Infektion. Im Vergleich dazu waren die ICU- und Beatmungsraten der Neonaten, welche nach der 36. SSW geboren wurden, mit 11% und 4,6% deutlich niedriger. Diese letzte Gruppe verbrachte im Rahmen der RSV-Infektion auch signifikant weniger Tage im Krankenhaus.(129)

Stevens et al. untersuchten das Verhältnis von Frühgeburtlichkeit und RSV-Infektionen in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1029 Frühgeborenen, welche vor der 32. Gestationswoche geboren wurden. Die RSV-Hospitalisationsrate betrug 11,2%. Je unreifer das Frühgeborene war, desto höher war das Risiko: 4,3% bei Frühgeborenen zwischen 30 und 32 GW und 10,2% bei jenen ≤ 26 GW ($p= 0,03$). In den Alterssubgruppen gab es bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer mit 6 Tagen im Durchschnitt, der PICU-Inzidenzen oder der Höhe der Hospitalisierungskosten keine signifikanten Unterschiede. Diese Studie untersuchte zusätzlich jene Kinder, welche in der neonatalen Periode respiratorische Unterstützung benötigten. Von ihnen mussten die Frühgeborenen, welche nach der 36. GW geboren wurden, signifikant häufiger wegen RSV hospitalisiert werden, als jene, die vor der 36. GW auf die Welt kamen (16,8% vs. 6,2%, $p < 0,01$). Diese

reiferen Frühgeborenen (≥ 36 . SSW) hatten im Durchschnitt sogar einen etwa zweimal längeren Krankenhausaufenthalt im Rahmen der Infektion, als die Kinder der anderen Gruppe (9,4 Tage vs. 4,9 Tage). (123)

Kinder mit verschiedenen Risikofaktoren wurden in einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie mit Low-Risk-Kindern verglichen. Von 6594 RSV-assoziierten Hospitalisierungen in vier konsekutiven Jahren (3553 in der Nicht-Influenza-Saison, 3041 in der Influenza-Saison) wurden 12,2% mit Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht. Die Anzahl der Hospitalisierungen pro 1000 Kinder < 12 Lebensmonaten betrug 70,0 bei Kindern ≤ 28 GW, 65,9 bei jenen zwischen 29 - 33 GW und 57,2 bei Frühgeborenen zwischen 33-36 GW. In den ersten sechs Lebensmonaten waren die RSV-Hospitalisierungsraten bei Kindern mit CHD oder Frühgeburtlichkeit zwei- bis dreimal höher als jene der Low-Risk-Kinder. Diese Raten glichen sich ab dem 12. Lebensmonat jenen der Low-Risk-Kinder an. In jede Altersgruppe dominierte die bronchopulmonale Dysplasie als größter Risikofaktor.(124)

II Bronchopulmonale Dysplasie

Bronchopulmonale Dysplasie ist eine chronische Lungenerkrankung des Neonaten. Sie wird definiert als Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff über die ersten 28 Lebenstage des Neugeborenen hinaus. Dieses Krankheitsbild wurde erstmals im Jahr 1967 von Northway et al. beschrieben. (119, 130) Damals wurden die Lungen der Neonaten durch Sauerstofftoxizität und Barotraumen stark geschädigt, dadurch kam es zu Ateleketasen und zur Fibrosierung des Gewebes. Aufgrund diesen Erkenntnissen, werden Neugeborene heutzutage lungenschonend und mit niedrigem Sauerstoffanteil beatmet. Bei Bedarf erhalten sie Kortikosteroide oder Surfactant. Als Folge der modernen Behandlungsstrategien hat sich die BPD in ihrer Erscheinung verändert. Schwere Fälle von BPD mit Lungenfibrose sind mittlerweile äußerst selten, milde BPD-Formen in Form von inflammatorischen Reaktionen der kleinen Atemwege dominieren.(131, 132)

Generell sind die Atemwege der Frühgeborenen sehr klein, äußerst empfindlich und elastisch, weshalb die Lunge durch mehrere Faktoren (u.a. positiven Atemwegsdruck, vermehrten Atemfluss, Azidose, Hyperkapnie oder Atelektasen) beeinflusst und gedehnt wird. Diese Dehnung führt zur Erhöhung des Gasvolumens,

welches nicht am Gasaustausch teilnimmt, und dies wiederum verursacht CO₂-Retention. Dazu kommen noch die negativen Effekte einer Beatmung und Intubation: Abnahme der glatten Muskulatur und der Knorpelmasse, Nekrose des respiratorischen Epithels, Fibrose der Atemwege und folglich die Ausschüttung von Mediatoren, welche zusätzlich eine Inflammation der Atemwege bewirken. Eine bakterielle Besiedelung der Atemwege durch den endotrachealen Tubus kann ebenso vorkommen.(94)

Kinder mit BPD reagieren noch sensibler auf die Umgebung, dies macht sich bereits in den ersten Lebenstagen bemerkbar. Eine RSV-Infektion in einer so sensiblen, hyperreaktiven und entzündeten Lunge kann zu schweren Verläufen führen.(133) Die Infektion führt besonders bei Frühgeborenen mit BPD in weiterer Folge zur Entstehung von Langzeitfolgen, wie Asthma oder allergische Erkrankungen.(125, 134-137)

Groothuis et al. führten eine prospektive Studie bei Kindern mit BPD durch, um das RSV-Infektionsrisiko zu erheben. Diese Studie beobachtete 30 Kinder mit BPD im Alter von < 2 Jahren zwischen Dezember 1995 und April 1996. 27 Kinder erlitten eine Atemwegsinfektion, 16 (53%) von ihnen hatten eine RSV-Infektion. Jene mit mehr als vier Geschwistern ($p < 0,03$) oder Tabakrauchexposition im Haushalt ($p < 0,01$) hatten ein deutlich höheres RSV-Risiko. Elf Kinder (37%) mussten wegen RSV hospitalisiert werden. Obwohl die Morbiditätsrate in dieser Studiengruppe sehr hoch war, gab es keine Todesfälle. Sieben Kinder waren länger als sieben Tage hospitalisiert wegen RSV, vier kamen auf die Intensivstation, zwei mussten beatmet werden.(138)

In der PREVENT Studie wurde untersucht, ob die Verabreichung von intravenösem Immunglobulin G (kurz IVIG) die RSV-Raten bei Hochrisiko-Kindern senken kann. Insgesamt 306 Kinder mit BPD nahmen in der Studie teil, davon erhielten 157 IVIG und 149 Placebo. Von 306 Kindern mussten 30 (10%) wegen RSV hospitalisiert werden: 14/157 Kinder der Verumgruppe, 26/149 der Placebo-Gruppe. (139)

Die IMPact Studie, eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial, kurz RCT), untersuchte das Auftreten von RSVH nach Palivizumab-Gabe. Insgesamt 762 Kinder mit BPD wurden untersucht. Die RSV-bedingte Hospitalisationsrate betrug 12,8% in der Placebo-Gruppe, verglichen zu 7,9% in der Palivizumab-Gruppe ($p=0,038$). Dieses Ergebnis zeigt das erhöhte

RSVH-Risiko bei BPD-Kindern und die Reduktion der Hospitalisierungsraten um 39% durch die Anwendung von Palivizumab als Prophylaxe.(140)

Resch et al. führten noch eine Reihe an Studien in seiner Arbeit auf mit RSVH-Raten bis zu 59% bei Kindern mit BPD.(141)

III Kongenitale Herzerkrankung

Der Zusammenhang zwischen CHD und RSV wurde bereits in den 1980er Jahren durch MacDonald et al. beschrieben. In jener prospektiven Arbeit wurden 699 Kinder in den Wintern der Jahre 1976-1980 untersucht. 46 Kinder hatten CHD, 27 hatten CHD und wurden wegen RSV hospitalisiert. Die Verläufe der RSV-Infektionen waren bei CHD-Kindern schwerwiegender (gemessen an den Inzidenzen von ICU-Aufenthalten und mechanischer Ventilation) als jene der Kinder ohne kongenitale Herzerkrankung. Auch die Mortalitätsrate war mit 37% vs. 1,5% ($p < 0,01$) signifikant höher bei CHD-Kindern. Der pulmonale Hypertonus war jener Faktor, welcher besonders mit schweren RSV-Infektionen assoziiert wurde: 73% der Kinder mit CHD und pulmonalem Hypertonus starben infolge der Infektion.(93)

Das erhöhte RSV-Risiko ist keiner bestimmten Herzerkrankung zuzuordnen, jedoch konnten auch in den folgenden Arbeiten zyanotische Herzfehler und Herzfehler mit pulmonalem Hypertonus mit höherer Morbidität (d.h. mit längerem Aufenthalt, respiratorischem Versagen, NICU-Aufenthalt, mechanischer Ventilation) bestätigt werden. Die Ursache für diese hohe Mortalität und Morbidität könnte das geschuntete und nicht vollständig oxygenierte Blut sein, welches aufgrund der Pathologien der zyanotischen Herzfehler oder des pulmonalen Hypertonus in den Kreislauf gelangt. So sind die betroffenen Kinder bereits vor Auftreten der RSV-Infektion hypoxisch.(93)

Navas et al. untersuchten retrospektiv bei 1584 Kindern, welche zwischen 1989-1990 wegen RSV hospitalisiert wurden, das Vorhandensein von Risikofaktoren und den Verlauf der RSV-Infektion. 260 (16,4%) Kinder hatten eine angeborene Herzerkrankung. Die RSV-Mortalitätsrate war bei CHD-Kindern 3,4%, bei BPD-Kindern 3,5% im Vergleich zur RSV-Mortalität von 0,1% aus den zusammengezählten restlichen Subgruppen dieser Studie. Bei Kindern mit CHD und pulmonalem Hypertonus war die ICU-Inzidenz und die Mortalität signifikant erhöht: 47% und 9,4% versus 31% und 2% bei den restlichen addierten Subgruppen ($p < 0,05$). (142)

Kristensen et al. führten eine matched case-control Studie bei Kindern mit angeborenem Herzfehler durch, welche wegen einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden. Im Studienzeitraum von sieben Jahren untersuchte man 313 solcher Kinder und stellte fest, dass, wenn entweder ein hämodynamisch signifikanter Herzfehler (OR 1,53, 95% CI 1,04 bis 2,26), ein Down-Syndrom (OR 3,24, 95% CI 1,80 bis 5,80) oder Kardiomyopathie (OR 5,84, 95% CI 1,26 bis 27,16) vorhanden war, die Prävalenz der RSVH erhöht war. Jüngere Kinder (RR 0,47, 95% CI 0,32 bis 0,67) und Kinder unter Herzinsuffizienz-Therapie (RR 1,81, 95% CI 1,02 bis 3,23) hatten schwerere RSV-Verläufe. Schweregrad der Infektion wurde an der Notwendigkeit von additionalen Sauerstoff oder mechanischer Ventilation gemessen. (143)

Eine Kohortenstudie über acht aufeinanderfolgende RSV-Saisonen von Thorburn et al. untersuchte 406 Kinder, welche wegen RSV stationär behandelt wurden. In jener Studie verstarben 35 Kinder im Rahmen der RSV-Infektion, 27% dieser Kinder hatten einen angeborenen Herzfehler. Alle Todesfälle ereigneten sich bei Kindern mit einer bestehenden Vorerkrankung.(104)

Weitere Studien im Laufe der Jahre bestätigten das erhöhte RSVH-Risiko aufgrund von angeborenen Herzfehlern. (93, 104, 128, 144-147)

IV Immundefizit

Kinder mit zell-vermittelter Immundefizienz sind ebenfalls in der Gruppe der Risikokinder für schwerverlaufende RSV-Infektionen. (142, 148) Laut Welliver's Artikel unterscheiden sich diese RSV-Infektionen vom gewohnten Bronchiolitis-Muster. Statt dem charakteristischen expiratorischen Giemen, treten inspiratorische Rasselgeräusche in den Vordergrund. Diese kommen durch das extensive alveolare Exsudat zustande, welches von den RS-Viren verursacht wird. Hingegen ist bei Kinder mit intaktem Immunsystem der peribronchioläre Befall mit Aussparung der Alveolen typisch. (94)

V Neuromuskuläre Erkrankungen

Laut der deutschen Studie durch Wilkesman et al. sind auch Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen gefährdet für schwerverlaufende RSV-Infektionen. Im Vergleich zur restlichen Studienpopulation kamen Krampfanfälle während der Infektionen fünfzehnmal häufiger vor und etwa fünfmal häufiger waren maschinelle Beatmungen notwendig. Die Mortalität war ebenfalls fünfmal höher.(149)

VI Trisomie 21

Kinder mit Trisomie 21 haben verschiedene Risikofaktoren für eine schwerverlaufende RSV-Infektion:

- kongenitale Herzfehler
- pulmonale Veränderungen (reduzierte Alveolenanzahl für den Gasaustausch)
- kleinere und engere Atemwege
- ev. pulmonaler Hypertonus und
- Veränderungen der humoralen und zellulären Immunität (90)

Bloemers et al. zeigen, dass diese Faktoren bereits einzeln zu einer erhöhten RSVH-Rate führen. Sind diese Faktoren kombiniert, so ist die Anzahl der RSVH sogar noch höher. Bei Kindern mit Down-Syndrom ohne kongenitalen Herzfehler betrug die RSVH-Rate 7,6%, bei Kindern mit Down-Syndrom und CHD war die Inzidenz 11,9%. Die Kontrollgruppe hatte eine RSV-Hospitalisierungsrate von 0,7%. (150)

VII Zystische Fibrose

RSV führt bei Kindern mit zystischer Fibrose zur erheblichen Verschlechterung der Lungenfunktion.(151) In der durch Wang et al. durchgeführten prospektiven Studie wurden 49 Kinder mit zystischer Fibrose zwei Jahre lang beobachtet. Als Kontrollgruppe dienten 19 gesunde Geschwister. Die gesamte Studienpopulation wurde zumindest vierteljährlich oder bei Auftreten einer Atemwegserkrankung auf virale Pathogene in den Atemwegen und im Blut untersucht. Es zeigte sich, dass Kinder mit zystischer Fibrose im Jahr signifikant häufiger unter einer respiratorischen Erkrankung litten (3,7 vs. 1,7, $p < 0,0001$), obwohl die jährliche Frequenz an nachgewiesenen viralen Infektionen mit 1,67 in beiden Gruppen identisch war. Bei etwa 18% dieser Infekte handelte es sich um RSV. Wang et al. zeigten außerdem, dass mit Fortschreiten der zystischen Fibrose die Anzahl der Atemwegsinfektionen anstieg und die Lungenfunktion der Kinder sich verschlechterte.(152)

Giembels et al. untersuchten die Anzahl der RSV-Infektionen bei 75 Kindern mit zystischer Fibrose, die jünger als 18 Monate waren. 35 dieser Kinder wurden mit Palivizumab immunisiert, zwei Kinder erhielten jedoch nur vier statt fünf Injektionen. Die restlichen 40 ProbandInnen erhielten keine Prophylaxe. Bei 10 Kindern wurde eine Atemwegsinfektion dokumentiert: 3 in der Palivizumab-Gruppe und 7 in der Non-Palivizumab-Gruppe. Keines der immunisierten Kinder wurde wegen einer RSV-

Infektion hospitalisiert verglichen zu 3 RSV-positiven Kindern in der nicht-immunisierten Gruppe (0% vs. 7,5%, $p > 0,05$). Eines der RSV-positiven Kinder musste in Folge der Infektion beatmet werden.(153)

1.3.6 Behandlung der RSV-Bronchiolitis

Bis heute existiert keine kausale Therapie für RSV-Bronchiolitis, es gibt aber eine Reihe an symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten: diese beinhalten hauptsächlich ausreichende Hydrierung, nasales Absaugen, Verwenden von 3%iger Natriumchlorid-Lösung und Sauerstoff. Pharmakotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten wie z.B. Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Antibiotika oder antivirale Behandlung, werden noch erforscht, und deshalb zurzeit nicht routinemäßig eingesetzt. (154)

Eine Behandlung beim Hausarzt und im eigenen Haushalt ist nur bei einer milden Bronchiolitis möglich. Dazu müssen Eltern und im Haushalt tätige Pflegende geschult werden.(154)

Die American Academy of Pediatrics (AAP) empfiehlt eine Hospitalisierung für Kinder mit folgenden kindsbezogenen Voraussetzungen (49):

- Gestationsalter < 34 Wochen
- kardiopulmonale Begleiterkrankung
- Immunschwäche
- Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung ≤ 12 Wochen

Diese Kinder tragen nämlich ein Risiko für eine schwerverlaufende Infektion.

Andere Indikationen für die Hospitalisierung sind Zeichen eines schweren Bronchiolitis-Verlaufs und sind symptombezogen, wie:

- Sauerstoffsättigung $\leq 92\%$ bei Raumluft,
- respiratorischer Distress,
- Hyperkapnie,
- Bewusstseinsveränderungen,
- Dehydrierung,
- Essprobleme,
- Verschattungen und Atelektasen im Thorax-Röntgen und
- pathologische auskultatorische Befunde wie Giemen oder Pfeifen.(49)

Diverse soziale Faktoren wie Tabakrauchexposition oder enger Lebensraum sollten auch berücksichtigt werden in dieser Entscheidung. (49)

1.3.6.1 Medikamentöse Therapieempfehlungen

Sauerstoffgabe und Sauerstoffsättigungsmonitoring

Verschiedene Arbeiten empfehlen das Verwenden von Sauerstoff bereits bei einer Sauerstoffsättigung zwischen 92-90% bei Raumluft mit zusätzlichen Zeichen von respiratorischem Distress oder mit Apnoe-Episoden. (154-156) Im Gegensatz dazu empfiehlt die AAP die Sauerstoffgabe erst bei einer Sauerstoffsättigung $< 90\%$ bei Raumluft für Kinder mit Bronchiolitis, jedoch mit wenig Evidenz. Vorteil dieser Methode ist die geringere Anzahl an Hospitalisierungen und kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer. Laut diesen Empfehlungen würde eine Sauerstoffsättigung von $>89\%$ ausreichen, um jegliches Gewebe mit genügend Sauerstoff zu versorgen.(49)

Andere Forscher sind konservativer und empfehlen daher die kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung sowie das Absetzen der Sauerstoffgabe bei einem SpO_2 -Wert von $\geq 93\%$. Die Voraussetzung dafür ist, dass die Kinder diese Sauerstoffsättigung aufrechterhalten können. Des Weiteren sollen die Kinder kreislaufstabil sein und Nahrung sowie Flüssigkeit zu sich nehmen können. Bei Hochrisiko-Kindern empfehlen Baraldi et al. das Fortsetzen des Monitorings trotz hoher SpO_2 -Werten bis weitere hypoxische Events ausgeschlossen werden können. Andere Studien empfehlen das Absetzen von Sauerstoff ab einer Sauerstoffsättigung von 94% bei gleichzeitig klinischer Stabilität des Kindes. (155, 157)

Für adäquate Therapie mit Sauerstoff ist daher die korrekte Messung der Sauerstoffsättigung mit einem Pulsoxymeter essentiell. Ungenaue Messungen können zum Beispiel durch kindliche Bewegungen verursacht werden. Falsch niedrige Ergebnisse werden geliefert, wenn die oberen Atemwege der Säuglinge nicht gesäubert sind, da sie ja Nasenatmer sind. Außerdem sollen die Messgeräte in der den Kindern entsprechenden Größe verwendet werden, weil die Erwachsenenmodelle zu groß sind und daher auch zu falschen Messwerten führen. Des Weiteren soll man darauf achten, dass der Pulsoxymeter nicht zu lang an den Kindern verweilt, da hauptsächlich der Wert der Sauerstoffsättigung die oft unnötig lange Dauer des Krankenhausaufenthaltes bestimmt laut AAP. (154) Daher wird in Amerika die kontinuierliche Verwendung von Pulsoxymetern bei Kindern mit Bronchiolitis nicht empfohlen um für kürzere Hospitalisierungen zu sorgen. Diese

Empfehlung hat geringe Evidenz und die Nachteile eines nicht verwendeten Pulsoxymeters, wie die unentdeckte Hypoxie, sind gefürchtet und schwerwiegend, weshalb diese Empfehlung nicht überall praktiziert wird. (49, 154)

Laut Steiner et al. soll sogar eine mechanische Beatmung noch vor Auftreten vom respiratorischen Versagen (d.h. Hypoxie und Hyperkapnie) begonnen werden.(155) Als besonders geeignet bei der Behandlung von RSV-Bronchiolitis gilt die HFOV-Therapie mit befeuchtetem und gewärmtem Sauerstoff. Die Vorteile liegen in der Non-Invasivität via nasaler Applikation, der schnellen Besserung der Oxygenierung ab einer Gabe von 2L/kg/min und in der Möglichkeit sie auf normalen Stationen durchführen zu können, wodurch Kosten und ICU-Aufenthalte in Grenzen gehalten werden können. (158-160)

Hypertone Natriumchloridlösungen

Hypertone Natriumchloridlösungen (3%ige Salzlösungen) zur Inhalation sind nebenwirkungsarm und werden gut toleriert. Aus diesem Grund werden sie als Therapiemöglichkeit empfohlen. Ihre abschwellende, klärende und schleimverdünnende Wirkung konnte bereits gezeigt werden.(161-163) Etwa 4 ml dieser Lösung sollten zweistündlich in den ersten sechs bis acht Stunden der Hospitalisation vernebelt werden. In der Folge soll man sie alle vier bis sechs Stunden applizieren.(154) Die AAP empfiehlt die Anwendung einer hypertonen Salzlösung bei leichter oder mittelgradiger Bronchiolitis und eher im Falle eines längeren Krankenhausaufenthaltes (> 3 Tage).(49)

Kortikosteroid-Anwendung

Obwohl Kortikosteroide bei anderen kindlichen Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma, Pseudokrapp) bereits mit Erfolg verwendet werden, rät die AAP mit starker Evidenz von ihrer systemischen Anwendung bei Bronchiolitis ab. (49, 164, 165). Die große multizentrische doppelblinde RCT von Corneli et al. konnte keinen Vorteil der Anwendung von Kortikosteroiden zeigen.(166) In jener Studie wurden 600 Kinder mit moderater bis schwerer Bronchiolitis entweder mit 1mg/kg Dexamethason oder Placebo per os behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die stationäre Aufnahme vier Stunden nach der Verabreichung des Verums oder des Placebos in der Notaufnahme. Die Krankenhausaufnahmerate vier Stunden nach der Behandlung in der Notaufnahme betrug 39,7% in der Dexamethason-Gruppe und 41,0% in der Placebo-Gruppe. In beiden Gruppen wiesen die Kinder in gleichen

Maßen eine Besserung der respiratorischen Akutsymptomatik auf. Bezüglich des Langzeit-Outcomes gab es zwischen Verum- und Placebo-Gruppe auch keine signifikanten Unterschiede. Die Cochrane-Reviews lieferten ähnliche Ergebnisse. (164, 165) Im Review von Fernandes et al. wurden 17 Studien zu diesem Thema untersucht. Ein Benefit der Kortikosteroid-Anwendung konnte nur in einer Studie, in der hohe Dosen von systemisch verabreichten Kortikosteroiden in Kombination mit inhalativem Adrenalin angewandt wurden, nachgewiesen werden. Mit dieser Therapiekombination konnten stationäre Krankenhausaufnahmen reduziert werden. (164) Die synergistische Wirkung von adrenerger Vernebelung und Kortikosteroiden ist laut Studien von Barnes et al., Giembycz et al. und Kaur et al. vorhanden, vor allem bei Kindern mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder bei Kindern mit Asthma. In diesen Arbeiten spielt die Erforschung der synergistischen oder additiven Wirkung von langwirksamen inhalativen β_2 -Mimetika und inhalativen Kortikosteroiden eine Rolle. (167-169) Im Cochrane-Review schreiben Gibson et al., dass die inhalative Anwendung von langwirksamen Beta-Mimetika bei Kindern, die älter als 6 Jahre sind und an Asthma leiden, eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosis um bis zu 60% ermöglicht. (170) Dieses Ergebnis konnte bei Bronchiolitis-Kindern noch nicht gezeigt werden. Zudem zeigt die Studie von Hall et al. eine verlängerte virale Elimination bei Kindern mit Bronchiolitis, welche durch Kortikosteroidtherapie immunsupprimiert wurden. (49, 148)

Adrenalin-Inhalativum

Die AAP rät mit starker Evidenz von der Verwendung von Adrenalin bei Kindern mit Bronchiolitis ab, um Nebenwirkungen, zusätzliche Kosten und überflüssige Medikation zu vermeiden. (49)

Eine norwegische, multizentrische, doppelblinde RCT untersuchte 404 Kinder mit moderater bis schwerer Bronchiolitis und konnte weder hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer (78,7 Stunden versus 81,8 Stunden im Mittelwert), noch hinsichtlich der klinischen Symptomatik oder hinsichtlich der Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen im Rahmen der Infektion zu setzen, signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit vernebeltem Adrenalin oder mit vernebelter Salzlösung feststellen. Lediglich der Zeitpunkt der Inhalation (egal ob Adrenalin oder Salzlösung) hatte Einfluss auf die Beatmungsraten oder auf die Inzidenzen von zusätzlichen Sauerstofftherapien. Kinder, welche nicht zu regelmäßigen zweistündlichen

Intervallen sondern bei Bedarf die Inhalation erhielten, hatten signifikant niedrigere Raten von maschineller Atemunterstützung ($p=0,01$) oder additiver Sauerstofftherapie ($p=0,04$). Diese Kinder benötigten zudem weder die Unterstützung der Ernährung durch eine Nasogastralsonde, noch einen Therapieabbruch.(171)

Eine andere Studie zeigte allerdings den Nutzen von Adrenalin-Inhalationen bezogen auf die Hospitalisationsrate der Kinder, wenn die Therapie bereits in der Notaufnahme angewandt wurde (172).

Die AAP empfiehlt dennoch lediglich die Anwendung als „Ultima Ratio“ von diesem α - und β -adrenergem Medikament bei sehr schweren Fällen.(49)

Inhalationen mit β_2 -Mimetikum

Beta2-agonistische Inhalationen (Albuterol oder Salbutamol) haben sich bei Bronchiolitis als ineffektiv herausgestellt und in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen wie Tachykardien oder Tremor wird von ihrer Anwendung abgeraten.(173) Da Bronchiolitis eine reversible Atemwegsobstruktion durch Kontraktion der glatten Muskulatur verursacht, kann Salbutamol als Aerosol bei Kindern mit Bronchiolitis und (Familien-) Vorgeschichte von Allergien, Asthma oder atopischen Erkrankungen eingesetzt werden. Allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die Therapie abgesetzt wird, sofern sie innerhalb der ersten 15-20 Minuten keine Wirkung zeigt. (49, 154).

Antibiose

Die antibiotische Therapie wird sowohl von der AAP als auch von den italienischen Guidelines nur im Falle einer bakteriellen Ko-Infektion, durch Bakterienkulturen bestätigt, empfohlen. Eine veränderte Leukozytenzahl kann eine schwere bakterielle Infektion (SBI) bei Kindern mit RSV-LRTI nicht bestätigen.(49, 174) Auch Verschattungen im Röntgenbild sind kein Beweis für eine bakterielle Pneumonie oder bakterielle Infiltrate.(173) Antibiotika werden besonders bei jüngeren Kindern, aufgrund der Angst vor nicht rechtzeitig entdeckten, schweren bakteriellen Infektionen, zu oft verwendet. Zahlreiche retrospektiven Analysen zeigen, dass Kinder mit Bronchiolitis kein erhöhtes Risiko für schwere bakterielle Infektionen haben. Purcell et al. untersuchten 2396 Kinder, die zwischen 1991 und 1998 wegen RSV hospitalisiert wurden, auf Vorhandensein von schweren bakteriellen Ko-

Infektionen: 1,6% (n=39) Kinder hatten positive bakterielle Kulturen: 0,5% (n=12) im Blut und 1,1% (n=27) im Urin.(175) In einer weiteren Studie von Purcell et al. konnten ähnliche Raten an schweren bakteriellen Infektionen bei Kindern mit RSV-Bronchiolitis gezeigt werden: bei 0,2% (2 von 912 Kindern) wurden Bakterien im Blut und bei 3,1% im Urin nachgewiesen.(176) Diese Ergebnisse zeigen, dass die Rate an SBI bei Kindern mit RSV-Bronchiolitis niedrig ist. Andere Studien vergleichen das Vorhandensein von SBI bei Kindern mit RSV und bei Kindern ohne RSV-Bronchiolitis. In jenen Studien hatten febrile Kinder mit RSV-Bronchiolitis signifikant niedrigere Raten an SBI.(177, 178) Die häufigsten SBI bei Kindern mit Bronchiolitis sind Harnwegsinfekte mit einer Inzidenz von 1,1-13,6%. (175-179) Die Auswertung der Cochrane Database zeigt bei Kindern mit Bronchiolitis mit etwa 1% eine niedrige Inzidenz von schweren bakteriellen Infektionen im Liquor oder im Blut. (180)

Kinder, welche wegen respiratorischer Insuffizienz eine Intubation oder maschinelle Beatmung benötigen, könnten die Patientengruppe sein, für welche es sinnvoll ist eine antibiotische Therapie einzuleiten.(181, 182) Das Cochrane Database Systematic Review 2011 würde die Antibiose auch bei Kindern mit schwerer Bronchiolitis und konsekutivem ICU-Aufenthalt empfehlen. (180) Diese Empfehlungen sind notwendig, da sich die Risiken für Nebenwirkungen und für Resistenzen bei einer Routineanwendung von Antibiotika erhöhen. Antibiotische Therapien sind oft auch kostspielig. (154, 183, 184)

Antivirale Therapie

Die Antivirale Therapie mit Ribavirin wird nicht empfohlen. (158, 185)

1.3.6.2 Nicht-medikamentöse Therapien der Bronchiolitis

Physiotherapie

Physiotherapie (durch Vibration und Perkussion), um die Klärung der Atemwege zu unterstützen und damit Atelektasen vorzubeugen, wurde in zahlreichen Arbeiten als ineffektiv beschrieben und wird in der Akutphase der Bronchiolitis nicht empfohlen. (49, 154, 186-190) Aber in einer Studie konnte eine Reduktion von sauerstoffpflichtigen Tagen im stationären Aufenthalt durch passive expiratorische Techniken erreicht werden. (49, 191)

Nasales Absaugen

Nasopharyngeales Absaugen von Sekret kann die Atmung, Fütterung sowie Hydratation bei Säuglingen und Kleinkindern unterstützen und somit zumindest einen temporären Benefit zeigen. (49, 154, 185) Bei Kindern mit Bronchiolitis im Alter zwischen drei und zwölf Monaten bewirkte tiefes (nasopharyngeales) Absaugen laut Mussman et al. einen längeren Krankenhausaufenthalt als nasales Absaugen (um etwa einen Tag). Das Auslassen eines Absaugmanövers, welches alle vier Stunden stattfinden sollte, führte ebenfalls zu einer längeren Hospitalisation. (192) Daher wird ein nasales Absaugen von Sekret in kürzeren Zeitabständen empfohlen. (49)

Hydratation und Ernährung

Ernährung und ausreichende Hydratation gehen Hand-in-Hand mit dem Schweregrad der Bronchiolitis einher. Kinder mit schwerer Bronchiolitis und verstopften oberen Atemwegen werden nicht so fähig zur Nahrungsaufnahme sein, wie jene mit einer milden Bronchiolitis. Genauso werden Kinder mit eingeschränkter Nahrungsaufnahme in einem schlechteren Allgemeinzustand sein und langsamer genesen. Eine französische Studie beschrieb den Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme und der Oxygenierung. Demnach hatten Kinder, welche unfähig waren 50% der gewohnten Nahrungsmenge in den vergangenen 24 Stunden zu sich zu nehmen eher eine Sauerstoffsättigung unter 95%. (193) Darum werden Eltern unterstützt, ihre Kinder mit Bronchiolitis so lange und so gut wie möglich durch Stillen oder Fläschchen zu ernähren. Dabei kann die Verabreichung von kleineren Mengen alle zwei bis drei Stunden hilfreich sein. Bis zu einem Drittel der Fälle ist aber eine künstliche Flüssigkeitsgabe (via intravenösem Zugang oder nasogastraler Sonde) notwendig. (194, 195) Die Form der Verabreichung ist vernachlässigbar. Studien konnte zeigen, dass es in Bezug auf die Krankenhausaufenthaltsdauer, den ICU-Aufenthalt oder die Notwendigkeit einer Beatmung keine Rolle spielt, ob isotonische Flüssigkeit mit Glukose intravenös oder Muttermilch bzw. Säuglingsnahrung nasogastral verabreicht wird. Die Handhabung und Platzierung einer Nasogastralsonde erwies sich allerdings als einfacher. (196-199) Eine genaue Elektrolyt- und Flüssigkeitsbalance-Kontrolle ist unumgänglich. (154)

1.4 RSV-Prophylaxe

Die einfachste primäre Prävention bleibt das Händewaschen mit Seife oder alkoholischen antimikrobiellen Lösungen nach Patientenkontakt sowie das Vermeiden von Kontakt zu Kindern mit RSV-Symptomatik. Über diese Verhaltensmaßnahmen sollen Eltern und Pflegende bereits pränatal und zusätzlich vor Entlassung aus dem Krankenhaus informiert werden. Kindesunabhängige Risikofaktoren wie Tabakrauchexposition oder enge und feuchte Lebensräume sollten vermieden werden.(90) Diese Maßnahmen sind nicht nur unabhängig von einer medikamentösen Prophylaxe einzuhalten, sondern tragen auch zum verminderten Risiko einer post-Palivizumab RSVH bei. (200)

1.4.1 Medikamentöse RSV-Prophylaxe

Ein großer Anteil der Bevölkerung ist vom RS-Virus betroffen. Nicht nur Kinder, auch ältere Personen, sowie Immunsupprimierte haben eine erhöhte Mortalitätsrate durch Respiratory-Syncytial-Virus. (201-203) Aus diesem Grund, ist es seit mehr als 50 Jahren vom besonderen Interesse eine wirkungsvolle Prophylaxe zu entwickeln.

1.4.2 RSV-Impfung

Bis heute existiert keine Impfung gegen RSV. Die Entwicklung eines sicheren und wirkungsvollen Impfstoffes stößt, nach den gescheiterten Versuchen in den 1960er Jahren, noch immer auf diverse Herausforderungen.(204)

Erstens wird die Ausbildung einer starken Immunantwort nach Verabreichung der Impfung durch das kindliche unreife Immunsystem und das Vorhandensein von maternalen RSV-Antikörper in den ersten Lebensmonaten negativ beeinflusst. Zweitens soll der Impfstoff gegen beide RSV-Subtypen wirksam sein, dabei steht aber die hohe genetische Variabilität des RSV-Genoms und seines G-Proteins im Weg. Des Weiteren benötigt man ein wiederholtes Verabreichen der Impfung, da die Immunantwort nach RSV-Infektionen sehr kurz ist. Nicht Zuletzt gibt es unterschiedliche Zielgruppen dieser Impfung, da RSV-naive Kinder, Erwachsene, welche bereits RSV-Kontakt hatten und Schwangere unterschiedliche Bedürfnisse haben. Dieses Problem könnte man eventuell nur durch die Produktion von mehreren, unterschiedlichen Impfstoffen lösen.

Diese Hürden machen die Entwicklung des „Allheil“-Impfstoffs schwierig, aber sie müssen dennoch für einen wirkungsvollen und nebenwirkungsarmen Impfstoff überwunden werden.

Folgende Strategien gibt es für die Entwicklung einer RSV-Impfung:

- I Inaktivierte Viren
- II RSV-Proteine
- III Attenuierte RSV-Lebendmutanten
- IV Vektorviren
- V DNA-Impfstoffe

I Inaktivierte Viren

Der erste Aktivimpfstoff mit formalin-inaktiviertem RS-Virus (FI-RSV) trug den Namen „lot 100“. Dieser führte neben fehlendem RSV-Schutz auch zu einer etwa 16-mal höheren RSV-Hospitalisierungsrate und zu zwei Todesfällen. Diese kamen durch Hyperreaktivität und starke Inflammation der Lunge zustande, jedoch blieb die genaue Todesursache bis heute unvollständig geklärt. (205-209)

II RSV-Proteine

Die F- und G-Glykoproteine des RS-Virus triggern die Entwicklung von RSV-Antikörper und bieten die Grundlagen für die sog. Subunit-Impfungen. (210) Subunit-Impfungen sind für die ältere Population, für Hochrisiko-Kinder und Schwangere geeignet. Einige Versuche beinhalten gereinigte F-Glykoproteine, ko-gereinigte F-, G- und M-Proteine, oder die chimärische RSV-FG-Fusionsprotein-Impfung. Bis jetzt schloss der RSV-F-Protein-Impfstoff die Phase I der Impfstoffentwicklung bei gesunden Erwachsenen ab. Dieser wurde von Novavax entwickelt. Mit der Versuchsnummer „NCT01290419“ kann man seine bisherige Entwicklung unter www.clinicaltrials.gov nachverfolgen. Frühere Versuche wurden bereits bei gesunden Erwachsenen, Kindern nach dem vollendeten ersten Lebensjahr, bei älteren PatientInnen und Schwangeren ohne schwerwiegende Nebenwirkungen getestet, aber die Antikörperreaktionen waren noch nicht zufriedenstellend.(211-217)

III Attenuierte RSV-Lebendmutanten

Lebendimpfstoffe aus attenuierten (abgeschwächten) RS-Viren können biologisch entwickelt oder mit komplementärer DNA genetisch modifiziert und hergestellt werden. Für diese abgeschwächten Viren hat man RSV-Linien gesucht, welche sich

besser in niedrigeren Temperaturen $< 37^{\circ}\text{C}$ vermehren als in Umgebungen mit höheren Temperaturen $> 37^{\circ}\text{C}$. Die niedrigeren Temperaturen würden den Bedingungen des oberen Respirationstraktes entsprechen, höhere Temperaturen herrschen im unteren Respirationstrakt. So könnte man das Risiko von schwerverlaufenden Infektionen vermeiden. (218) Dazu müssen entweder die kälteadaptiven (engl. cold-passaged, kurz cp) viralen Passagen erforscht oder die temperatursensitiven (kurz ts) Mutanten biochemisch konstruiert werden. Man kann ebenso reverse Genetik anwenden, um rekombinante RSV-Linien mit abgeschwächtem Phänotyp aber beibehaltener genetischer Stabilität herzustellen. (219-221) Die Impfstoffe mit sowohl kälteadaptiven als auch mit temperatursensitiven Mutanten führten in den Versuchen zu einer erhöhten immunologischen Reaktion bei $> 70\%$ der ProbandInnen. Jene mit kälteadaptivem RSV bewirkten nach zweimaligem Verabreichen teilweise sogar eine Immunität gegen Wildtyp-RS-Viren, aber sie führten auch zu Fütterungs- und Schlafproblemen bei Neugeborenen durch verstopfte obere Atemwege. TsRSV-Administrationen hatten im Vergleich dazu keine nennenswerten Nebenwirkungen, allerdings war die Versuchsgruppe zu klein für signifikante Ergebnisse. (220-223)

IV Vektorviren

Trotz mehrerer Tierversuche mit Vektorviren konnte bislang keine schützende Wirkung solcher Impfstoffe festgestellt werden. (224-226) Gentechnisch modifizierte Varianten von bovinen und humanen Parainfluenza Viren (PIV) sowie Sendai Viren wurden als Vektoren für RSV-F und RSV-G-Expressionen verwendet, und werden als bivalenter Impfstoff für Kinder gegen RSV und PIV getestet. (227-229) Insbesondere das durch bovines Parainfluenzavirus 3 getragene RSV-F-Protein hat in den Tierversuchen erfolgversprechend abgeschnitten und wird in klinischen Studien getestet. (218, 230)

V DNA-Impfstoffe

Bisher zeigen Immunisierungsversuche bei Nagetieren mit DNA-Plasmiden, welche RSV-F- oder -G-Proteine kodieren, eine limitierte protektive Wirkung. (231-233) DNA-Vakzine besitzen die Fähigkeit die RSV-kodierte Proteine in ihrer nativen Struktur zu präsentieren. Deshalb sind sie für das unreife Immunsystem geeignet und können die supprimierende Wirkung der maternalen RSV-Antikörper auf die Entwicklung einer Immunantwort umgehen. Für den erfolgreichen Einsatz dieser Impfstoffe

müssen aber einige Herausforderungen gelöst werden. Dazu gehören sowohl die Dauer der Entwicklung einer immunologischen Antwort, als auch die Menge der DNA-Moleküle für das Erwecken einer klinisch relevanten Immunreaktion und die multiplen Administrationen solcher DNA. (218)

1.4.3. Immunprophylaxe

Auf der Suche nach Alternativen zu Impfungen fand man ein indirektes Verhalten zwischen dem Schweregrad der RSV-Pneumonie bei Kindern und der Höhe der Konzentration der maternalen neutralisierenden Antikörper im Blut der Neugeborenen. Je höher das IgG-Serumlevel gegen RSV-F-Protein war, desto leichtgradiger war die RSV-Infektion bzw. größer der Schutz vor Reinfektionen. (234, 235) Jedoch ließ Kapikian's Studie die Wissenschaftler an der Schutzwirkung der Antikörper zweifeln. Eine andere These behauptete, dass Antikörper vielmehr zu einer RSV-Exazerbation führen würden, da eine Infektion des RS-Virus am häufigsten im Alter von 1-6 Monaten auftritt, wenn maternale Antikörper eigentlich noch im Blut präsent sein sollten. (218, 236)

Intravenöse Immunglobulin (IVIG)

In Mäusen, Ratten und Affen getestete poly- oder monoklonale RSV-Antikörper zeigten eine niedrigere RSV-Replikationsrate nach RSV-Infektion und eine schützende Wirkung vor einer RSV-Challenge. (237-240) Nach diesen Erfolgen wurden humane Immunglobuline an Menschen getestet. Diese enthielten RSV-neutralisierende Antikörper und diese intravenöse Immunglobuline (IVIG) wurden in Form von Infusionen verabreicht. IVIG führte tatsächlich zu weniger schwerverlaufenden RSV-Infektionen, als Placebo. Das Ergebnis wurde bei Hochrisiko-Kindern an der Dauer der Hospitalisierung gemessen. Allerdings konnte kein ganzheitlicher Schutz gegen schwere RSV-Infektionen erreicht werden. (241) Für eine bessere RSV-neutralisierende Wirkung fand man durch Mikroneutralisation die notwendige RSV-Antikörper-Aktivität und damit konnte man eine fünffach höhere neutralisierende Aktivität entwickeln. (204) RSV-IVIG wurde in der NIAID und PREVENT Studie getestet. In beiden Studien wurden monatlichen Gaben von 750 mg/kg RSV-IVIG Kindern mit BPD oder Frühgeburtlichkeit verabreicht, in der NIAID-Studie wurden zusätzlich Kinder mit CHD behandelt. Das Ergebnis war die Reduktion der RSV-Hospitalisierungen um 41-63% und die geringe Rate (1-3%) von milden Nebenwirkungen. (138, 139) Basierend auf diese Studien wurde RSV-IVIG

unter dem Namen RespiGam im Januar 1996 durch den U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Prävention gegen schwere LRTI durch RSV bei Kindern <24 Monaten mit BPD oder Frühgeburtlichkeit (≤ 35 Gestationswochen) zugelassen. RSV-IVIG hat sich als Therapie der RSV-infizierten Kinder, trotz hoher Dosen von 1500 mg/kg, nicht bewährt. (242, 243) Weitere Nachteile der RSV-IVIG waren einerseits die zeitaufwändige, häufige (monatliche) und volumsüberladende (etwa 15 ml/kg Totalvolumen) Infusionen. Andererseits hatte man Bedenken blutübertragbare Pathogene nicht ausreichend eliminieren zu können. Es konnte auch nicht ausgeschlossen werden, ob diese Immunisierung mit regulären Impfungen (z. B. Mumps, Varizellen, Röteln) interferiert. Ebenso die Nichtwirksamkeit bei CHD-Kindern war nicht zufriedenstellend. (138, 139, 204, 244)

Monoklonaler Antikörper

Um eine nebenwirkungsarme, aber wirkungsvollere Alternative zu finden, wurde mit monoklonalen Antikörpern (engl. monoclonal antibody, mAb) experimentiert. Den Wendepunkt brachte der Erfolg murine Antikörper humanisieren zu können, um ungewollte Immunreaktionen oder durch Blut übertragbare Infektionen zu vermeiden. In den 1990er Jahren wurden drei rekombinante anti-RSV F-Protein mAb entwickelt und in Menschen getestet: zwei IgG-Antikörper und ein IgA-Antikörper. Eines der IgG1-Antikörper (IgG1/ κ RSHZ19) wurde erfolgreich in Mäusen und Erwachsenen getestet, scheiterte aber an der kurzen Halbwertszeit und an der fehlenden Auslösung von Immunität in pädiatrischen PatientInnen mit BPD oder Frühgeburtlichkeit. (245, 246) Der IgA-Antikörper HNK20 wurde aus Lungenlymphozyten von RSV-infizierten Mäusen entwickelt. Das Immunglobulin A dominiert eher in den oberen Atemwegen. Dadurch erhoffte man eine nicht-invasive Methode zur Immunisierung in Form von Nasentropfen gefunden zu haben, um die Verbreitung der Infektion in den unteren Atemwegen zu verhindern. Diese Art der Immunisierung war jedoch ohne Erfolg in den Phase-III-Versuchen. (247) Der dritte Antikörper, IgG1, Palivizumab, wurde entwickelt. Dieser humanisierter monoklonaler Antikörper wurde erfolgreich für die Prophylaxe von schweren RSV-Infektionen zugelassen (siehe Kapitel 1.5) und wurde durch seine Wirkungsweise Ansporn für die Entwicklung anderer Antikörper für einen längeren oder besseren Schutz vor RSV. Trotz vieler Erfolge, hatte Palivizumab Nachteile: unter anderem die kurze 3-wöchige Halbwertszeit (daher die monatlichen Injektionen), die „Versager-Quote“ bei Kindern, sowie die fehlende Wirksamkeit bei immunsupprimierten Erwachsenen.

Motavizumab und Motavizumab-YTE

Die Entwickler von Palivizumab, MedImmune Inc., stellten Motavizumab her. Motavizumab, ein weiterer humanisierter mAb, ist ein Palivizumab-Derivat mit 70-mal höherer RSV-F-Bindungsaffinität und etwa 20-mal höherer Virusneutralisation als sein Vorgänger.(204)

In einer großen Phase-III-Studie 2010 wurden Motavizumab und Palivizumab verglichen. Im Zeitraum von fünf Monaten erhielten Risiko-Kinder monatlich 15mg/kg Palivizumab oder Motavizumab. Da Palivizumab bereits gute Ergebnisse als Prophylaxe erzielte und die Superiorität von Motavizumab schwierig zu erreichen schien, war das Ziel dieser Studie zumindest eine „Noninferiorität“ des neuen Mittels zu beweisen. Dieser Noninferiority-Endpunkt der Studie konnte erreicht werden, da Motavizumab um etwa 26% niedrigere RSV-Hospitalisationsraten erzielte als sein Vorgänger. Es gab auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen. Dennoch traten nach Motavizumab-Gabe mehr Hautreaktionen auf als bei Palivizumab (7,2% vs. 5,1%, $p < 0,001$). (248)

Eine weitere Studie mit Motavizumab wurde durchgeführt, diesmal waren Kinder mit hämodynamisch signifikantem CHD die Zielgruppe.(249) In jener Arbeit gab es ähnliche Ergebnisse: zwar erzielte Motavizumab wieder niedrigere Zahlen an Hospitalisierungen, aber die Anzahl der kutanen Reaktionen nach Verabreichung war höher, als bei Palivizumab. Obwohl diese weder schwerwiegend, noch lebensbedrohlich waren, wurde die Zulassung von Motavizumab abgelehnt und seine Weiterentwicklung schließlich eingestellt. (204)

Wegen der kurzen Serumhalbwertszeit (HWZ) von Palivizumab und Motavizumab wurde dennoch weitergeforscht und ein mAb mit drei- bis viermal längerer HWZ entwickelt. Dieser monoklonale Antikörper wird Motavizumab-YTE oder MEDI-557 genannt und hat eine Halbwertszeit von 100 Tagen. Seine RSV-neutralisierende Aktivität bleibt sogar 240 Tage lang aufrechterhalten. Solche Antikörper mit verlängerter Wirkzeit könnten die Zukunft der RSV-Immunisierung sein.(204)

Die Zukunft der RSV-Immunisierung

Mittlerweile wurden sehr potente RSV-Antikörper aus humanen B-Gedächtniszellen isoliert. (250) Die wirksamsten, sog. D25-Antikörper, wurden mit Erfolg in Nagetieren getestet. Diese Tiere zeigten schon bei einer Dosis von 0,6mg/kg eine Immunreaktion, im Gegensatz zu Palivizumab, bei dem höhere Dosen (2mg/kg) notwendig sind. MedImmune Inc. arbeitet derzeit an der Weiterentwicklung dieser Antikörper mit YTE-Technologie.(204)

Auch mit sog. „Nanobody“-Technologie wird experimentiert. Nanobodies sind Partikel, die ein Zehntel der Größe von monoklonalen Antikörper aufweisen. Diese kann man inhalativ applizieren und sie befinden sich schon in der Phase I der humanen Versuche.(204)

Das Ziel ist es einen Antikörper zu schaffen, welcher durch hohe Bindungsaffinität sehr immunopotent ist und eine lange Halbwertszeit hat, sodass in der Zukunft nur eine oder zwei Verabreichungen pro RSV-Saison notwendig sein werden für einen ausreichenden Schutz.

1.5 Palivizumab

Palivizumab (auch MEDI-493 oder Synagis genannt) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und wurde von MedImmune Inc. aus murinen Hybridomas für die Neutralisation von breiten Spektren des RSV entwickelt. Er wurde sogar an 57 verschiedenen, isolierten RSV-Stämmen (34 RSV A und 23 RSV B) getestet und als wirksam eingestuft. Bei der Entwicklung wurde der mAb 1129 der Maus durch Transplantation der Antigenbindungsstellen (engl. complementarity-determining region, kurz CDR) humanisiert. Dabei wurden die leichten Ketten der Antigenbindungsstellen an die humanen K102 VL/Jk4 Gerüstregionen und die schweren Ketten an die humanen Cor/CE-1 VH Gerüstregionen platziert. Einige murine Gerüstregionen wurden belassen um die Struktur des Moleküls zu erhalten. Aufgrund einer Rasterschub-Mutation mussten jedoch Teile der leichten Ketten der CDR1 durch nicht-humane und nicht-murine Bestandteile ersetzt werden. (204, 210, 251)

Johnson et al. beschreiben eine 20-30fache Wirksamkeit verglichen mit seinem Vorgänger, RSV-IVIG. Bei RSV-infizierten Ratten zeigte sich eine 99%ige Reduktion des RSV-Titers im Blut. Diese Immunisierungsform zeigt weder eine erhöhte Pathogenität noch eine Provokation von schweren RSV-Infektionen. (252)

In mehreren Studien wurde untersucht, ob die Anwendung auch für Kinder mit Frühgeburtlichkeit und BPD sicher ist. In dieser Hinsicht am bedeutendsten war die Phase III multizenter IMPact-Studie im Jahr 1998. Bei dieser wurden 1502 Kindern mit Frühgeburtlichkeit ($GA \leq 35$ SSW) oder BPD über eine Dauer von fünf Monaten vierwöchentlich Palivizumab- oder Placebo-Injektionen (15mg/kg/pro Person) verabreicht. Palivizumab reduzierte die Anzahl von RSV-Hospitalisierungen um mehr als die Hälfte und war damit dem Placebo überlegen. Ein deutlicher Rückgang der RSV-Inzidenz, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie der Schwere der Infektionen konnte durch Palivizumab erreicht werden. (140) Daher hat die FDA im Jahr 1998 diesen Antikörper als Immunprophylaxe gegen schwerverlaufende RSV-Infektionen bei Frühgeborenen und bei Kindern mit BPD zugelassen. Erst nach der Studie von Feltes et al. 2003 wurde Palivizumab auch für Kinder mit angeborenem Herzfehler als Immunprophylaxe genehmigt. (253) In Europa erfolgte die Zulassung im Jahr 1999, in Japan geschah sie erst in 2002. (204)

Effektivität und Anwendung

Diese Art der Prophylaxe ist so wie RSV-Hospitalisierungen, vor allem jene von Hochrisiko-Kindern, sehr kostspielig. Aus diesem Grund muss die Zielgruppe für Palivizumab-Injektionen genau definiert werden.

Die American Academy of Pediatrics erstellte bereits zum Zeitpunkt der Zulassung eine Leitlinie zu ihrer Verwendung. Seit 1998 wird diese Leitlinie mindestens alle drei Jahre aktualisiert. Synagis sollte zur Vorbeugung von schweren Atemwegsinfektionen durch RSV bei Hochrisiko-Kindern verwendet werden. Zu dieser Gruppe zählen laut AAP Kinder mit einem der folgenden Kriterien:

- Frühgeburtlichkeit
- bronchopulmonale Dysplasie
- hämodynamisch signifikanter kongenitaler Herzfehler
- Immunsuppression
- pulmonale Fehl- oder Missbildung
- neuromuskuläre Erkrankung
- Down-Syndrom
- und zystische Fibrose (254)

Die Empfehlungen einer Palivizumab-Prophylaxe sind den Risikogruppen angepasst, daher auch unterschiedlich. Die IMPact RSV-Study Group hat 1998 die monatliche Gabe á 15 mg/kg/Person, insgesamt fünfmal pro RSV-Saison autorisiert. (140) Diese Intervalle ergeben sich aus kurzen Halbwertszeit der Prophylaxe und der individuellen Variabilität der Serumkonzentration der Antikörper. (128, 255, 256) Laut AAP erzielt diese Anwendung eine adäquate Serumkonzentration von Palivizumab über mehr als 24 Wochen bei den meisten Kindern. (254) Versuche, die Anzahl der Injektionen in der RSV-Saison auf drei zu reduzieren, zeigten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. (257) Die erste Impfung erfolgt im November, die letzte im März, so reicht der Schutz bis April. Im Falle eines RSV-Durchbruchs während der RSV-Saison trotz korrekt durchgeführter monatlicher Prophylaxe sollte die Immunisierungstherapie nicht fortgeführt werden, da die Inzidenz einer zweiten RSV-Hospitalisierung in derselben Saison mit < 0,5% extrem niedrig ist.(254) Beschrieben wurde auch, dass ein RSV-Durchbruch meistens zwischen der ersten und der dritten Injektion vorkommt, vermutlich weil die Serumkonzentration der Antikörper noch zu niedrig ist. Deshalb wird die strenge Einhaltung der vierwöchigen

Intervalle empfohlen.(258, 259) Als RSV-Therapie sollte Palivizumab nicht verwendet werden. Die Immunprophylaxe wird Kindern im ersten Lebensjahr verabreicht, Jene im zweiten Lebensjahr erhalten diese nur unter bestimmten Voraussetzungen (s. Kapitel 1.5.1).(254)

1.5.1 Vergleich der internationalen Leitlinien zur RSV-Prophylaxe

Es gibt zahlreiche Studien und Leitlinien zur Verabreichung von Palivizumab. Die Angaben der monatlichen Dosierung sind international dieselben, jedoch herrschen große Unterschiede in Bezug auf den Einsatz bei verschiedenen Patientengruppen. Dabei sind sich die amerikanischen und italienischen Leitlinien sehr ähnlich (siehe Kapitel 1.5.1.1).(128, 254)

Die Schweizer Neonatologen, Pulmonologen und Infektiologen sind mit der Zulassung, nicht zuletzt wegen der Kosten-Effektivität, sehr konservativ und empfehlen die Verabreichung von Synagis nur bei Kindern im Alter von ≤ 12 Lebensmonaten mit mittelschwerer, schwerer oder sauerstoffabhängiger BPD. (260)

In Großbritannien sind die Leitlinien ebenfalls strikt. Ausschließlich Frühgeborene mit BPD oder mit hämodynamisch signifikantem CHD erhalten im Vereinigten Königreich die Immunisierung und dies auch nur unter Berücksichtigung bestimmter Altersgrenzen. Frühgeborene bekommen Palivizumab lediglich in den ersten sechs Lebensmonaten, wenn sie < 35 GW auf die Welt kamen. Kinder mit BPD werden bis zu 24 Lebensmonaten immunisiert, wenn sie sechs Monate vor der RSV-Saison noch Behandlung benötigen und Kinder mit hämodynamisch signifikantem CHD erhalten die Injektion in den ersten zwei Lebensjahren. (261)

Die deutschen und österreichischen Leitlinien sind liberaler als die oben genannten europäischen Leitlinien. In beiden Ländern werden die Kinder zuerst nach dem RSV-Risiko beurteilt um dann entsprechend immunisiert zu werden.(151, 259) (siehe Kapitel 1.5.1.2. und 1.5.1.3)

1.5.1.1 American Academy of Pediatrics und italienische Leitlinien

Frühgeburtlichkeit

Im Zulassungsjahr empfahl die AAP die Anwendung von Palivizumab für Frühgeborene zwischen 32 und 35 Schwangerschaftswochen und für Frühgeborene mit BPD. (262) Anhand der Erkenntnis im Jahr 2013, dass „very-premature“ Frühgeborene (< 30 GW) ein höheres Risiko für RSV haben als reifere

Frühgeborene, wurde diese Empfehlung geändert. (263) Darum wird für gesunde Neugeborene ≥ 29 GW keine Routine-Immunsisierung mehr empfohlen. Diese Frühgeborenen werden nur bei Vorhandensein eines zusätzlichen Risikofaktors (BPD, CHD etc.) immunisiert. Frühgeborene, welche < 29 GW geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison chronologisch jünger als zwölf Monate sind, sollen Palivizumab erhalten. Neugeborene, welche bereits in der RSV-Saison geboren wurden, benötigen nicht die volle Anzahl an Injektionen. (254) In Italien wird die Prophylaxe auch für Frühgeborene (FG) zwischen 29 und 35 Gestationswochen empfohlen, wenn sie zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate alt sind und RSV-Risikofaktoren haben, wie z.B. männliches Geschlecht, Tabakrauchexposition oder enge Lebensräume. Jedoch wird keine Empfehlung für die Prophylaxe von nosokomialen RSV-Epidemien ausgesprochen. (128)

Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie

Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie wird eine Prophylaxe für die erste RSV-Saison empfohlen. Für die zweite RSV-Saison wird die Immunsisierung nur jenen Neugeborenen mit BPD empfohlen, welche in den, der zweiten RSV-Saison vorangegangenen, sechs Monaten eine medizinische Therapie für die Erkrankung brauchten. (128, 254, 264)

Hämodynamisch signifikanter kongenitaler Herzfehler

Angeborene Herzfehler sind sehr unterschiedlich und oft komplex. Bezüglich der Immunsisierung unterscheidet man zwischen hämodynamisch signifikanten und hämodynamisch nicht signifikanten Herzfehlern. Zu den hämodynamisch nicht signifikanten Herzerkrankungen zählen zum Beispiel der Atriumseptumdefekt vom Sekundum-Typ, ein kleiner Ventrikelseptumdefekt, die Pulmonalstenose oder der persistierende Ductus arteriosus. Kinder mit diesen Missbildungen haben ein niedrigeres RSV-Risiko und werden daher nicht routinemäßig mit Palivizumab immunisiert. Jene Kinder, welche nicht mehr therapiebedürftig (weil z.B. der Herzfehler operativ behoben wurde) oder bereits zwei Jahre alt sind, erhalten ebenfalls keine Prophylaxe. (128, 254)

Die Wahrscheinlichkeit an RSV schwer zu erkranken ist bei Kindern mit hämodynamisch signifikantem Herzfehler sehr hoch. Aus diesem Grund profitieren Kinder, welche höchstens zwölf Monate alt sind, von einer Immunisierung, wenn sie an folgenden Herzerkrankungen leiden (254):

- I azyanotische Herzfehler mit medikamentöser Therapie oder mit Aussicht auf eine Herzoperation und
- II milder bis schwerer pulmonaler Hypertonus.

Bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern sollte bezüglich der Immunisierung der Rat eines Kardiologen eingeholt werden. (254)

Die italienischen Leitlinien ergänzen diese Empfehlungen für Kinder im ersten Lebensjahr. Diese sollen demnach auch immunisiert werden, wenn sie noch medikamentöse Therapien für eine dilatative Kardiomyopathie oder einen bereits operativ versorgten Herzfehler benötigen. Kinder auf der Warteliste für eine Herztransplantation oder in der Posttransplantationsphase benötigen ebenso die Prophylaxe.(128) Für Kinder mit Herztransplantation gelten besondere Regeln: im Gegensatz zu jenen mit anderen Herzfehlern, welche lediglich in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhalten, werden diese Kinder bis zum zweiten Lebensjahr immunisiert, wenn die Herztransplantation in der zweiten RSV-Saison stattfindet. Dies gilt ebenfalls für Kinder, welche in der zweiten RSV-Saison am Herzen operiert werden und dabei einen kardiopulmonalen Bypass oder eine extrakorporale Membranoxygenierung benötigen. Da durch einen kardiopulmonalen Bypass oder eine ECMO die Serumkonzentration der Antikörper bis zur Hälfte sinken kann, soll unmittelbar anschließend an die Operation eine zusätzliche Dosis von Palivizumab (15 mg/kg) verabreicht werden.(128, 254)

Kinder mit anatomischen pulmonalen Missbildungen oder neuromuskulären Erkrankungen

Kinder, welche aufgrund von pulmonalen Missbildungen oder neuromuskulären Erkrankungen ihre Atemwege nicht vom Schleim befreien können, haben ein erhöhtes Risiko für längere Krankenhausaufenthalte bei Infektionen der unteren Atemwege. Daher wird für diese Patientengruppe die Prophylaxe mit Palivizumab im ersten Lebensjahr empfohlen.(128, 254)

Immunsupprimierte Kinder

Der Benefit der RSV-Immunisierung ist für immunsupprimierte Kinder noch nicht eindeutig belegt. Jedoch kann eine Prophylaxe für diese Kinder in den ersten 24 Lebensmonaten erwogen werden.(128, 254)

Down-Syndrom

Die AAP kann auch keine klare Empfehlung für die Immunisierung von Kindern mit Trisomie 21 geben. Oft wird das Down-Syndrom von anderen Erkrankungen begleitet, welche das Risiko einer RSV-Infektion erhöhen (z.B. CHD, BPD oder Frühgeburtlichkeit). Bei Vorhandensein solcher Begleiterkrankungen sollen die Kinder entsprechend der Empfehlung immunisiert werden, welche auf jenen Risikofaktor zutrifft.(128, 254)

Zystische Fibrose

Für Kinder mit zystischer Fibrose wird eine Immunisierung mit Palivizumab im ersten Lebensjahr nur dann empfohlen, wenn diese Kinder klinische Zeichen von BPD oder Ernährungsprobleme zeigen. Im zweiten Lebensjahr kann eine Injektionsgabe erwogen werden, wenn eine schwere Lungenerkrankung oder Unterernährung (Körpergewicht unter der 10. Perzentile) besteht.(128, 254)

Eine Übersicht der internationalen Empfehlungen bietet die Tabelle 1.

Tabelle 1 Übersicht der amerikanischen und italienischen Empfehlungen für die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab (128, 254)

Risikofaktor	RSV-Prophylaxe mit Palivizumab [†]	
	AAP und italienische Guidelines	
	< 0-12 [‡]	12-24 [‡]
Frühgeburtlichkeit		
1. geboren vor 29 GW	E	
2. geboren zwischen 29-35 GW	E*	
Bronchopulmonale Dysplasie des Frühgeborenen		
3. BPD	E	
4. BPD und Sauerstofftherapie, systemische Kortikosteroidtherapie oder Diurese bis 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison		E
Kongenitale Herzerkrankung (CHD)		
5. Kinder mit hämodynamisch signifikantem CHD UND eines der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> ➤ azyanotischer Herzfehler mit moderatem oder schwerem pulmonalem Hypertonus ➤ azyanotischer Herzfehler, wenn therapiebedürftige Herzinsuffizienz und Notwendigkeit einer Operation ODER therapiebedürftige Herzinsuffizienz trotz Operation ➤ zyanotischer Herzfehler bei Empfehlung vom Kardiologen 	E	
6. zusätzliche Palivizumab-Dosis nach kardiopulmonalem Bypass so früh wie möglich, danach vorgesehene Verabreichungstermine einhalten	zusätzliche Dosis	
7. Herztransplantation in der RSV-Saison	E	E
Pulmonale Fehlbildungen oder Neuromuskuläre Erkrankungen		
8. falls Fehlbildung/Erkrankung die Klärung der Atemwege beeinträchtigt	E	
Immunsuppression		
9. strake Immunsuppression während der RSV-Saison z.B. Organ- oder Stammzelltransplantation, Chemotherapie, schwere kombinierte Immundefizienz, chronisch granulomatöse Erkrankung	E	E
Zystische Fibrose		
10. Zystische Fibrose und die klinische Evidenz von einem der folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> ➤ BPD ➤ Ernährungsprobleme 	E	
11. Zystische Fibrose und BPD oder Ernährungsprobleme, wenn: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Manifestationen einer schweren Lungenerkrankung (Hospitalisierungen wegen LRTI, radiologische Veränderungen etc.) ➤ Gewicht unter der 10. Perzentile 	E	E

[†] intravenöse Palivizumab-Gabe á 15mg/kg, jeden Monat für 5 Monate in der RSV-Saison

[‡] Alter der Kinder in Monaten

E...Immunsierung empfohlen

* empfohlen nur von den italienischen Leitlinien, wenn die Kinder zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate alt sind und RSV-Risikofaktoren haben, wie z.B. männliches Geschlecht, Tabakrauchexposition, enge Lebensräume

1.5.1.2 Deutsche Leitlinien zur Palivizumab-Gabe

Die Erstellung der deutschen Leitlinien erfolgte unter anderem durch die Mitwirkung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. (259) Hiernach soll bei jedem Kind durch genaues Abwägen der Vor- und Nachteile eine individuelle Entscheidung über die Immunisierung getroffen werden. Die Richtlinien behandeln auch den Zeitpunkt der Injektion. Palivizumab soll bei stationär behandelten Neugeborenen zwei bis drei Tage vor der Entlassung, oder direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verabreicht werden. Sogar zeitgleich zu aktiven Impfungen kann diese Immunisierung injiziert werden. Die deutschen Leitlinien empfehlen folgende Vorgehensweise: „Die Kinder mit hohem Risiko sollen die Prophylaxe erhalten, Kinder mit mittlerem Risiko können die Prophylaxe erhalten.“(259)

Aus diesem Grund werden die Kinder in jene zwei Risikokategorien eingeteilt.

Ein hohes Risiko an RSV mit schwerem Krankheitsverlauf zu erkranken haben Kinder mit mittelgradiger bis schwerer bronchopulmonaler Dysplasie im Alter von ≤ 2 Jahren, welche bis sechs Monate vor der RSV-Saison therapiebedürftig waren und Kinder mit hämodynamisch signifikantem Herzfehler bis zum ersten Lebensjahr. Kinder mit einem mittlerem RSV-Risiko sind Frühgeborene, welche ≤ 29 SSW auf die Welt kamen, bis zum vollendetem ersten Lebensjahr. Auch Frühgeborene, welche zwischen 29 und 35 GW geboren wurden und in der RSV-Saison jünger als sechs Monate alt sind, haben ein mittleres RSV-Risiko, wenn zusätzlich mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren vorhanden sind (259):

- (I) Entlassung aus dem Krankenhaus in der oder direkt vor der RSV-Saison
- (II) Geschwister im Kindergarten oder in der Kinderkrippe
- (III) schwerwiegende neurologische Erkrankung
- (IV) Kinder im ersten Lebensjahr in der RSV-Saison mit einer schweren Grunderkrankung, welche die Atmung beeinträchtigen kann (z.B. neuromuskuläre Erkrankung, Trisomie 21, Zwerchfellhernie) oder mit schwerer Immunschwäche
- (V) Kinder mit hämodynamisch signifikantem Herzfehler oder mit schwerer therapiepflichtiger Herzinsuffizienz im Alter von 12-24 Lebensmonaten

1.5.1.3 Österreichische Empfehlungen

Die österreichischen Empfehlungen entstanden auf der Basis von Konsensusempfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. Die Indikationsstellung für eine Prophylaxe soll im Krankenhaus entsprechend des RSV-Risikos gestellt und die Injektionen jeden Monat von einem Kinderfacharzt durchgeführt werden. Der Zeitraum zwischen den ersten zwei Injektionen sollte 25 Tage nicht überschreiten, danach können die verbleibenden Injektionen alle 30 Tage verabreicht werden. (151)

Folgende Kinder sollen Palivizumab als Prophylaxe erhalten (151):

- Frühgeborene mit BPD in den ersten 24 Lebensmonaten, wenn diese in den sechs Monaten vor der RSV-Saison therapiebedürftig waren,
- Frühgeborene mit einem Gestationsalter von ≤ 28 Wochen und 6 Tagen im ersten Lebensjahr,
- Kinder mit hämodynamisch signifikantem CHD in den ersten 2 Lebensjahren,
- Kinder mit angeborenen Immundefekten, bei ausgeprägter Immunsuppression oder nach hämatopoietischer Stammzelltransplantation in den ersten 2 Lebensjahren,
- Frühgeborene, welche in der 29.-32. SSW geboren wurden, bis zum chronologischen Alter von 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison, entsprechend des RSV-Risikos laut Tabelle 2,
- Frühgeborene zwischen 33 und 35 GW bis zum 3. Lebensmonat zu Beginn der RSV-Saison bei entsprechendem Risikoprofil laut Tabelle 2.

Tabelle 2 RSV-Risikoscore bei Frühgeborenen mit 29 -35 Schwangerschaftswochen für eine Prophylaxe mit Palivizumab (151)

Risikoscore bei Frühgeborenen von 29 (+0) bis 32 (+6) SSW und für FG von 33 (+0)-35 (+6) SSW			
RSV-Risiko-Score für FG 29-32SSW		RSV-Risiko-Score für FG in 33-35SSW	
Chronologisches Alter < 6 Monaten	2	Chronologisches Alter < 3 Monaten	1
Neurologische Erkrankung*	1	Neurologische Erkrankung*	1
Gewicht < 1500 g	1	Gewicht < 10. Perzentile	1
Entlassung in der RSV-Saison (1.10.-31.3.)	1	Entlassung in der RSV-Saison	1
Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1	Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter	1
Mehrling	0,5	Mehrling	0,5
Kinderkrippe	0,5	Kinderkrippe	0,5
Tabakrauchexposition	0,5	Tabakrauchexposition	0,5
niedriger Sozialstatus und enge Wohnräume	0,5	niedriger Sozialstatus und enge Wohnräume	0,5

* periventrikuläre Leukomalazie, zerebrale Blutungen oder Infarkte, Hydrozephalus

Die Tabelle 2 listet die Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion auf entsprechend dem Gestationsalter der Frühgeborenen. Die Summe der Punkte ergibt den RSV-Risiko-Score. Ab einem Score von 4 wird die Prophylaxe mit Palivizumab empfohlen.(151)

Kinder mit folgenden respiratorischen Erkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen sollten ebenfalls mit Palivizumab in den ersten zwei Lebensjahren immunisiert werden (151):

- zystische Fibrose
- primäre ziliäre Dysplasie
- chronisch interstitielle Lungenerkrankung
- Langzeittracheotomie
- schwere Malformationen wie z.B. Zwerchfellhernie mit Lungenhypoplasie, Tracheo- oder Bronchomalazie
- spinale Muskelatrophien
- Neuropathien
- kongenitale Myasthenie Syndrome
- kongenitale Muskeldystrophien
- kongenitale Myopathien und
- myotone Dystrophien

1.5.2 Nebenwirkungen von Palivizumab

Die CARESS-Studiengruppe (Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab) untersuchte von 2008 bis 2013 das Auftreten schwerer Nebenwirkungen von Palivizumab. Diese Studie sticht aus anderen Arbeiten dieser Art durch ihr hohes Patientenkontingent und die Miteinbeziehung von Kindern mit schweren Fehlbildungen und Begleiterkrankungen heraus. (265) Sie inkludiert 13025 Kinder und 57392 erhaltene Injektionen. 915 Kinder unter ihnen hatten Hospitalisierungen wegen respiratorischen Infekten und 52 Kinder hatten andere schwere Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen werden als solche bezeichnet, wenn diese zum Tode, zu lebensgefährlichen Zuständen, zur Verlängerung der Hospitalisierung, zur Hospitalisierung oder zu dauerhaften oder signifikanten Behinderungen bzw. zur medikamentösen oder chirurgischen Interventionen geführt haben. Nach Meldung solcher Nebenwirkungen wurde deren zeitliche Relation zur Palivizumab-Injektion untersucht um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen Palivizumab und der aufgetretenen Reaktion bestand. Folgende Gruppen wurden dafür erstellt (266):

- I wahrscheinlicher Zusammenhang: starke zeitliche Relation zur Injektion oder Reproduzierbarkeit der Reaktion, eine andere Ursache dafür ist unwahrscheinlich
- II möglicher Zusammenhang: starke zeitliche Relation, eine andere Ursache ist unwahrscheinlich
- III wahrscheinlich kein Zusammenhang: die zeitliche Beziehung zu Palivizumab ist klein oder gar nicht vorhanden oder eine alternative Ätiologie ist wahrscheinlicher
- IV kein Zusammenhang: bei Nebenwirkungen eines anderen Medikaments oder bei Symptomen eines bestehenden Krankheitsbildes

Nach dieser Einteilung traten bei sechs Kindern 14 schwere Nebenwirkungen (0,05%) auf, welche wahrscheinlich oder möglicherweise mit Palivizumab in Zusammenhang gebracht werden konnten. Davon hatten vier Kinder durch Palivizumab reproduzierbare Nebenwirkungen, die übrigen zwei hatten je einen Vorfall mit Symptomen, wie Urticaria oder Erythema im Gesicht oder Körper, Schwierigkeiten beim Schlucken, Erbrechen, verstopfte Nase, Bronchospasmus und akuter respiratorischer Distress. Den Großteil der Nebenwirkungen bildeten

Hypersensibilitäts- und Hautreaktionen. Anhand dieser Ergebnisse kann Palivizumab als sicheres Arzneimittel bezeichnet werden. Diese Ergebnisse werden auch durch mehrere Studien bestärkt.(216, 265, 267-271)

In einer anderen kanadischen Studie wurde das Auftreten von respiratorischen Infekten nach Palivizumab-Gabe untersucht. (200) Bei einer Studienpopulation von 13310 Kindern war die RSVH-Rate 1,55% und die Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen wegen eines anderen respiratorischen Infekts lag bei 6,6%. In den sieben Jahren, in denen die Studie durchgeführt wurde, schwankte der Anteil der RSVH zwischen 0,3% und 2,6%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten anderer Studien.(258, 269, 272-275) Mehr als die Hälfte der Studienpopulation erhielt zumindest vier Palivizumab-Injektionen. Die Compliance für die Einhaltung der Zeitabstände zwischen den einzelnen Injektionen lag bei 73,2% und die immunisierten Kinder erhielten etwa 98% ihrer vorgesehenen Injektionen. Man stellte fest, dass Post-Palivizumab-RSV-Infektionen eher bei Kindern auftraten, welche Geschwister hatten, die Kinderkrippe besuchten oder in einem Raucherhaushalt lebten. (200) Die Arbeit von Chan et al. im Jahr 2015 beschrieb, dass auch eine erhöhte Compliance der Eltern bei der Verabreichung der Prophylaxe die RSV-Reinfektionsraten senkt.(276)

2 Material und Methoden

Ziel dieser retrospektiven und deskriptiven Analyse ist es, die Häufigkeit und den Schweregrad der RSV-Infektionen bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie, hospitalisiert an der klinischen Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikum Graz, darzustellen.

2.1 Datenerhebung

Kinder, welche mit einer Zwerchfellhernie zwischen 1993 und 2012 geboren wurden, und auf der klinischen Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendheilkunde Graz hospitalisiert waren, bilden die Studienpopulation.

Nach dem positiven Bescheid der Grazer Ethikkommission (Ethikantragsnummer 26-145 ex 13/14) wurden die Kinder, die im angegebenen Zeitraum geboren wurden, mit ICD-10 Kodierung nach Vorhandensein einer angeborenen Zwerchfellhernie in der Datenbank ausgewählt.

Die Datenerhebung erfolgte aus digitalisierten Krankenakten des „Medocs“ Computersystems oder aus Patientenkartekarten der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Graz. Aus den Aufzeichnungen wurden Arztbriefe, Dekurse, Laborbefunde und Nachsorgeuntersuchungen studiert und mittels Excel 2013, Microsoft ausgewertet und tabellarisch aufbereitet.

2.2 Einschlusskriterien

Alle Kinder, welche zwischen 1993 und 2012 geboren und mit einer angeborenen Zwerchfellhernie am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden jene Kinder ausgeschlossen, deren Follow-Up nicht vorhanden war, da sie nach der Akutbehandlung in ein anderes Krankenhaus transferiert wurden. Zudem konnten auch jene Kinder nicht in die Studie aufgenommen werden, welche aufgrund ihrer Grunderkrankung in den ersten Lebenstagen oder im Alter von weniger als zwei Jahren verstorben sind.

2.4 Zielgrößen

Die Hauptzielgröße dieser Arbeit war die Anzahl der RSV-Infektionen in dieser Patientengruppe. Als Nebenzielgröße wurde die Geschlechterverteilung, Geburtsgewicht und das Gestationsalter, der Schweregrad der Infektion, die Anzahl und die Dauer der ambulanten und stationären Krankenhausaufenthalte wegen einer Atemwegsinfektion in den ersten zwei Lebensjahren, die Notwendigkeit sowie die Invasivität der Beatmung untersucht. Ausgewertet wurde auch, ob eine RSV-Prophylaxe verabreicht wurde, das saisonale Auftreten respiratorischer Infekte (RSV-Saison: November bis April), sowie das Alter des Kindes bei Auftreten der Infektion und das Ergebnis des RSV-Abstriches. In vielen Fällen fehlte die Durchführung oder die Dokumentation der Durchführung eines virologischen Befundes. Aus diesem Grund wurden Atemwegsinfektionen in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: RSV-positive Fälle
- Gruppe 2: RSV negativ oder nicht dokumentiert
- Gruppe 3: „hypothetische“ RSV-Fälle

Der Gruppe 3 wurden Atemwegsinfektionen zugeteilt, welche am LKH Graz behandelt wurden, einen LRI-Score von mindestens 3 aufwiesen und keinen RSV-Abstrich erhielten, da aus Erfahrung und je nach Literatur ca. 70% der Atemwegsinfekte im Alter von ≤ 2 Jahren mit einem LRI-Score von 3 und fast 100%, jener mit einem LRI-Score von 4 RSV-bedingt sind. (97)

Der Schweregrad der Atemwegsinfektionen wurde mit Hilfe eines LRI-Scores von 0 bis 5 ausgewertet (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 Einteilung der Atemwegsinfekte nach dem LRI-Score

LRI-Score	Merkmale der Infektion
0	keine Erkrankung
1	obere Atemwegsinfektion
2	milde (nicht therapiebedürftige) Erkrankung des unteren Respirationstraktes
3	moderate, therapiebedürftige Infektion
4	ernsthafte Infektion, Sauerstoffgabe und stationäre Aufnahme notwendig
5	maschinelle Beatmung

Bei Kindern, die öfters als einmal im Krankenhaus behandelt wurden, wurde jede Infektion mit dem LRI-Score ausgewertet. Kinder, die wegen einer Atemwegsinfektion hausärztlich behandelt wurden und deren Arztbriefe im Dokumentationssystem des LKH Graz vorhanden waren, flossen auch in die Auswertung der Kategorie „ambulante Aufenthalte“ ein.

Weitere Parameter dieser Studie waren die Lokalisation der Zwerchfellhernie, ob ihre Diagnostik bereits pränatal erfolgt ist, und das pränatal geschätzte Lungenvolumen des Kindes. Letzteres konnte anhand fehlender Daten nicht analysiert werden. Bezüglich der Hernie wurde auch der Erfolg der Operation untersucht: ob postoperative Komplikationen auftraten, oder ob eine Reoperation erfolgen musste, aber auch an welchem Lebenstag die erste Operation stattfand.

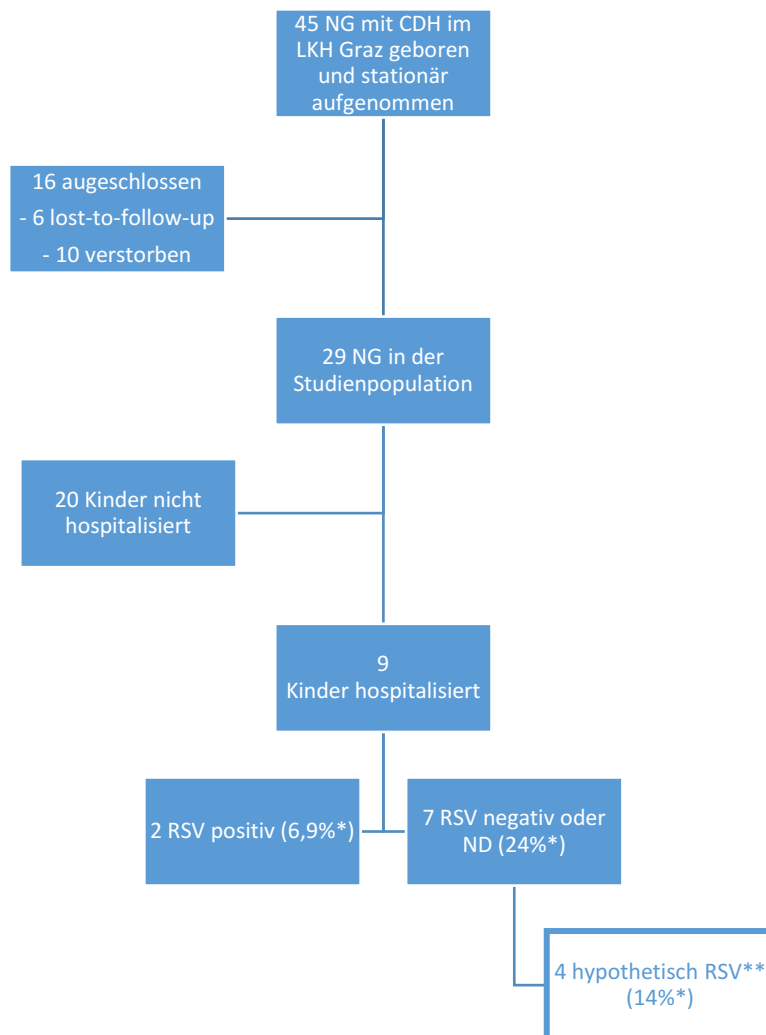
3 Ergebnisse

3.1 Übersicht der Studienpopulation

Aus 45 Neugeborenen (NG) mit angeborener Zwerchfellhernie, mussten insgesamt 16 aus der Studie ausgeschlossen werden: 6 als „lost-to-follow-up“ und 10 Kinder aufgrund von Todesfällen vor dem 2. vollendeten Lebensjahr. Somit blieben 29 Kinder, die in diese Studie eingeschlossen wurden. Von 29 PatientInnen waren 11 (38%) weiblich, 18 (62%) männlich.

Neun Kinder mussten insgesamt 17 Mal wegen einer Atemwegsinfektion im Alter von ≤ 2 Jahren hospitalisiert werden. Unter diesen 9 Kindern befanden sich 2 mit der Diagnose einer RSV-Infektion (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2 Übersicht Studienpopulation



*der Studienpopulation

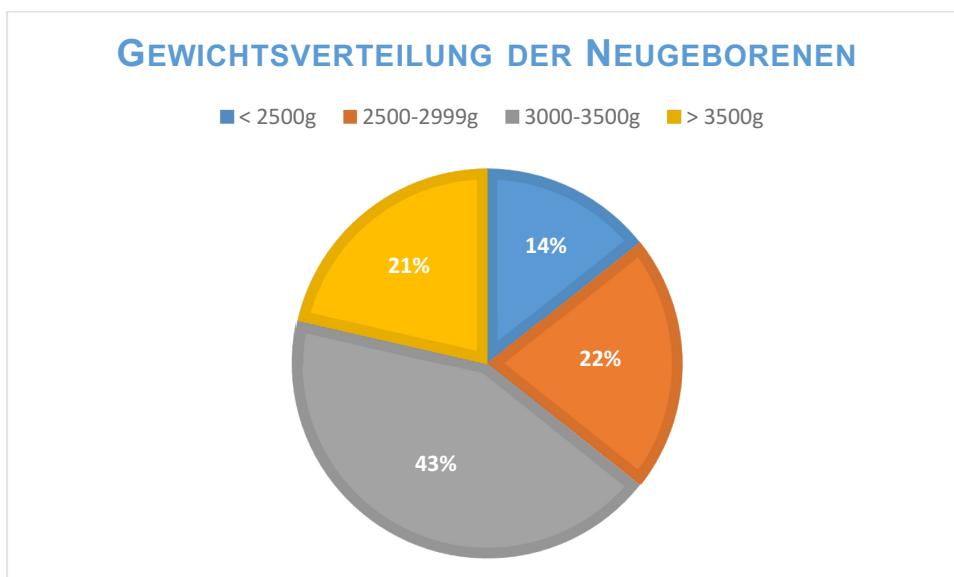
** in dieser Gruppe sind 70% jener Kinder aufgelistet, welche mit einer respiratorischen Infektion ab einem LRI-score von 3 am LKH Graz hospitalisiert waren, bei denen aber kein RSV-Abstrich durchgeführt/ dokumentiert wurde

3.2 Neonatale Ergebnisse

Folgende Daten ergaben sich aus dem Erstaufenthalt im Landeskrankenhaus Graz, im Rahmen der Versorgung nach der Geburt.

Neun Kinder wurden vor 38 Schwangerschaftswochen geboren (31%), 4 (14%) mit 37 Schwangerschaftswochen, 5 Kinder (17%) darunter. Das niedrigste Gestationsalter betrug 33 Schwangerschaftswochen, von einem Kind lagen keine Daten über das Gestationsalter vor. Mittelwert des Gestationsalters war 38 Schwangerschaftswochen, Standardabweichung $\pm 2,2$ Wochen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3225g mit einer Standardabweichung von ± 601 g. Das kleinste Kind hatte ein Geburtsgewicht von 2150g, der schwerste brachte 4980g auf die Waage. 4 (14%) Kinder waren unter 2500g, 6 (21%) hatten ein Gewicht zwischen 2500 und 3000g bei der Geburt. 12 (41%) Neugeborene waren in der Gruppe 3000-3500g und 6 (21%) Kinder waren schwerer als 3500g, 1 (3,4%) Neugeborenes hatte kein dokumentiertes Geburtsgewicht.

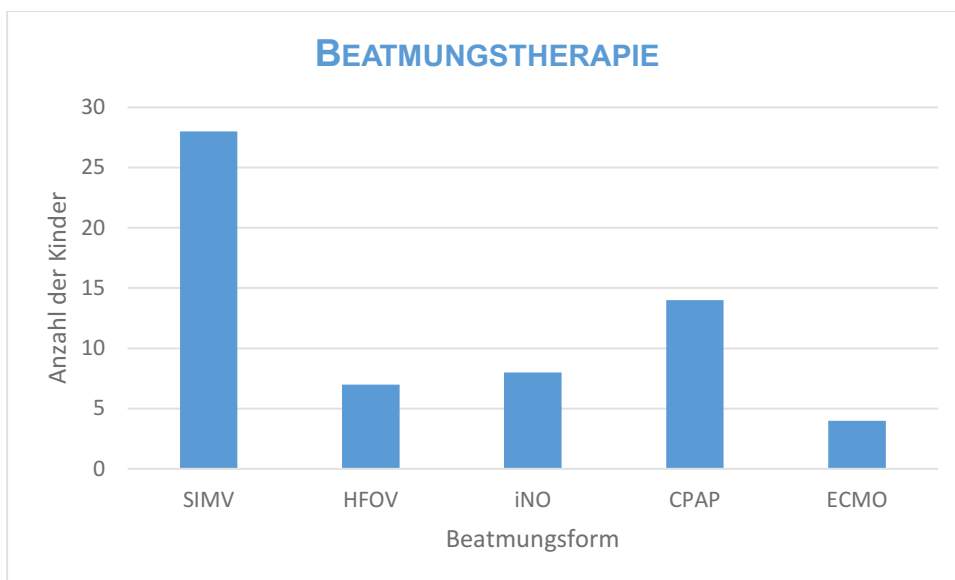
Abbildung 3 Verteilung des Geburtsgewichtes der Neugeborenen



Bei 13 Kindern (45%) erfolgte bereits pränatal die Diagnostik einer Zwerchfellhernie, fehlende Daten gibt es bei einem Kind. 20 (69%) Neugeborene hatten auf der linken Seite eine Diaphragmalhernie, 7 (24%) auf der rechten Seite, jeweils 1 (3,5%) Kind war beidseits bzw. ventral betroffen. Wie bereits weiter oben beschrieben, wurde das geschätzte Lungenvolumen nur bei 2 Neugeborenen dokumentiert, somit fließt dieser Parameter nicht in die Studie ein.

Aufgrund der kongenitalen Zwerchfellhernie mussten alle Kinder primär beatmet werden. 28 (97%) von ihnen mit SIMV (engl. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), wobei die durchschnittliche Beatmungsdauer 18,5 Tage bei einer Standardabweichung von ± 17 Tagen betrug. Die längste Beatmung dauerte 64 Tage. Bei 7 Neugeborenen (24%) wurde High Frequency Oscillation Ventilation (HFOV) angewendet, bei 8 (28%) inhalatives Stickstoffmonoxid. CPAP-Beatmung erhielten 14 (48%) der Neonaten und insgesamt 4 (14%) Neugeborene wurden mit extrakorporaler Membranoxygenierung therapiert. Die durchschnittliche Dauer an der ECMO betrug 8,6 Tage bei einer Standardabweichung von $\pm 5,6$ Tagen. Die Beatmungsdauer lag über alle Fälle gesehen zwischen 3,5 und 18 Tagen.

Abbildung 4 Übersicht der Beatmungstherapien in der neonatalen Phase



Eine operative Behandlung der Diaphragmalhernie fand nur bei einem von 29 Kindern nicht statt, dieses Kind hatte aufgrund multipler Missbildungen ein zu hohes Risiko für eine Operation. Im Durchschnitt fand die Operation zwischen dem 3. und 4. Lebenstag statt, das älteste Kind war 13 Tage alt beim Eingriff, das jüngste wurde schon am Tag der Geburt operiert. Postoperative Komplikationen traten bei 7 Neugeborenen auf, das entspricht 24% der operierten Kinder. Fünf Kinder (17%) mussten reoperiert werden.

Die postoperativen Komplikationen waren unter anderem respiratorische Insuffizienz, Spannungspneumothorax, Pleuraerguss, pulmonaler Hypertonus, Hiatushernie, Magenvolvulus, Strangileus und kardiopulmonale Entgleisung.

Im Kindesalter sind zwei PatientInnen verstorben. Bei einem dieser Kinder wurde bereits vor dem Tod eine RSV-Infektion diagnostiziert und behandelt. Sie verstarb im Alter von 5 Jahren während einer Herzkatheteruntersuchung. Beim anderen Kind trat der Tod nach dem vollendetem 2. Lebensjahr ein aufgrund einer Meningokokken-sepsis. Da beide Kinder erst nach dem zweiten Lebensjahr verstorben sind, konnten sie in der Analyse berücksichtigt werden.

Tabelle 4 Übersicht: Neonatale Daten

Neonatale Daten der 29 CDH-Kinder	
Gestationsalter (Wochen)	38 (± 2.2), 33 - 41
Frühgeborene (< 37 Gestationswochen)	5 (17)
Geburtsgewicht (Gramm)	3225 (± 601), 2150 - 4980
Pränatale CDH-Diagnose	13 (45)
CDH links / rechts / beidseits / ventral	20 (69)/ 7 (24)/ 1 (3.5)/ 1 (3.5)
SIMV	28 (97)
Dauer der SIMV (d)	18.5 (± 17)
HFOV	7 (24)
iNO	8 (28)
CPAP	14 (48)
ECMO	4 (14)
Dauer der ECMO-Behandlung (d)	8.6 (± 5.6), 3 - 18
Tag der Operation	3.1 (± 3.0), 1-13
Reoperation	5 (17)

Die Daten sind angegeben als Anzahl n (%) oder Mittelwert (\pm Standardabweichung), Reichweite

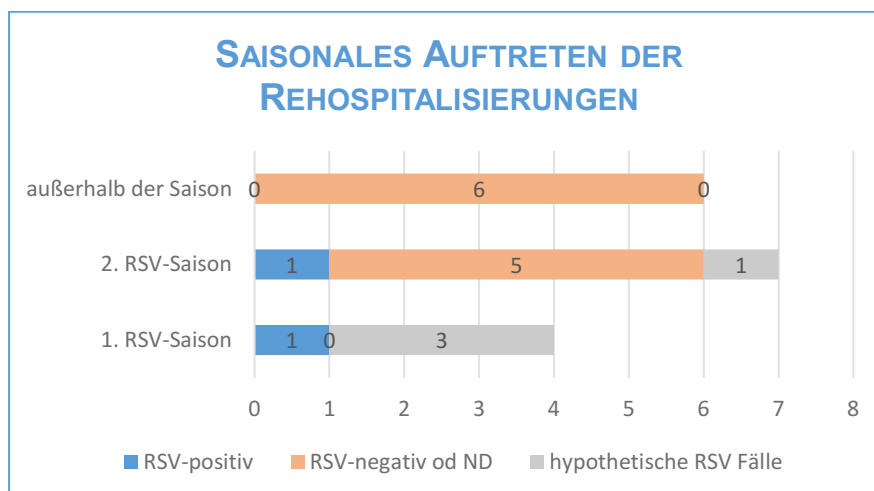
3.3 Respiratorische Infekte und Rehospitalisierungen im Kindesalter

Elf (38%) Kinder der Studienpopulation haben im Alter von < 2 Jahren wegen eines respiratorischen Infekts insgesamt 25-mal das Krankenhaus aufgesucht: 8 (32%) der Krankenhausbesuche erfolgten ambulant, 17 (68%) stationär. Von 29 Kindern mussten 9 (31%) wegen einer Atemwegsinfektion im Alter von ≤ 2 Jahren stationär aufgenommen werden. Zwei (6,9%) Kinder waren öfters als einmal im LKH Graz hospitalisiert, wobei insgesamt 17 stationäre Krankenhausaufenthalte zu verzeichnen waren: 7 (24%) der Kinder mussten nur einmal ins Krankenhaus, 1 (3,5%) Kind dreimal, und 1 anderes Kind insgesamt 7-mal.

Zum Schweregrad der Atemwegsinfektionen gibt es folgende Ergebnisse: bei zwei der 17 stationären Fällen (12%) handelte es sich um eine obere Atemwegsinfektion (LRI 1), drei Rehospitalisierungen (18%) fanden wegen eines milden Infekts (LRI 2) statt, 7 Aufenthalte (41%) wurden mit einem LRI-Score von 3 bewertet, 4 von ihnen mit einem LRI-Score von 4 (24%). Nur in einem Fall von 17 (5,9%) war eine maschinelle Beatmung notwendig.

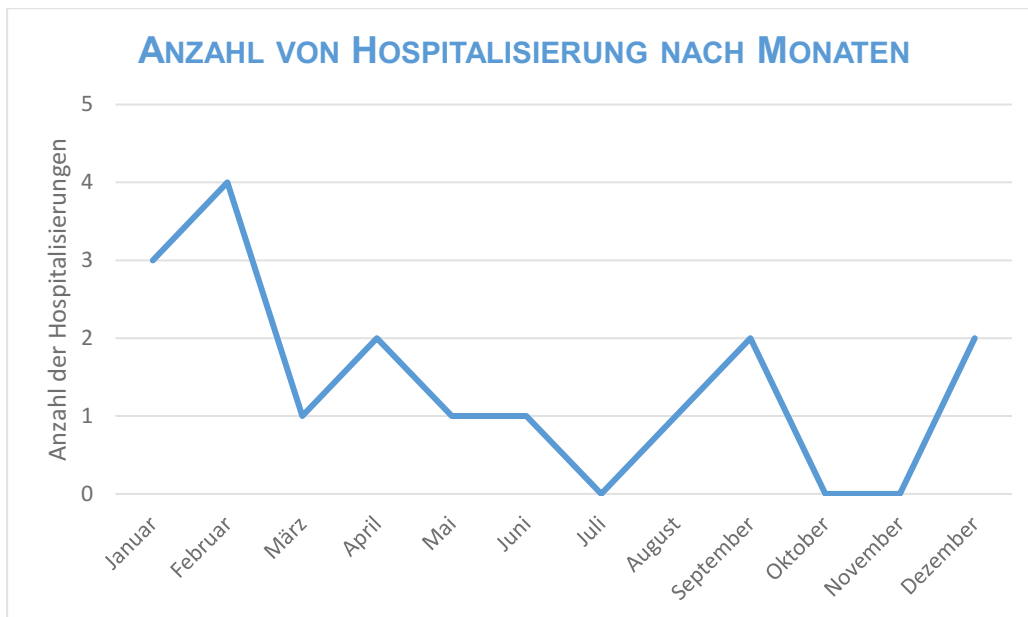
Unter den 9 erkrankten Kindern waren 4 (44%) weiblich und 5 (56%) männlich. Zwei (22%) waren ehemalige Frühgeborene und ein Kind wurde während der neonatalen Erstbehandlung der Zwerchfellhernie an der ECMO behandelt. Sieben von 17 Rehospitalisierungen (41%) fanden im ersten Lebensjahr statt, 5 (29%) von ihnen im 1. Winter. 6 (35%) Wiederaufnahmen ereigneten sich in der 2. RSV-Saison (November bis April des 2. Lebensjahres) und insgesamt 6 Fälle (35%) gab es außerhalb der RSV-Saison (Abbildung 5).

Abbildung 5 Saisonales Auftreten der Rehospitalisierungen



Als Peak für die Rehospitalisierungen konnten die Wintermonate Februar (mit 4 Rehospitalisierungen) und (Januar mit 3 Krankenhausaufenthalten) festgestellt werden. Am häufigsten wurden Kinder wegen LRTIs oder URTIs im Jahr 1997 hospitalisiert: für diesen Peak könnte die Ursache darin liegen, dass in jenem Jahr ein schwerkrankes Kind mit multiplen Missbildungen beinahe monatlich im LKH Graz mit einer Bronchitis/Bronchiolitis vorstellig war.

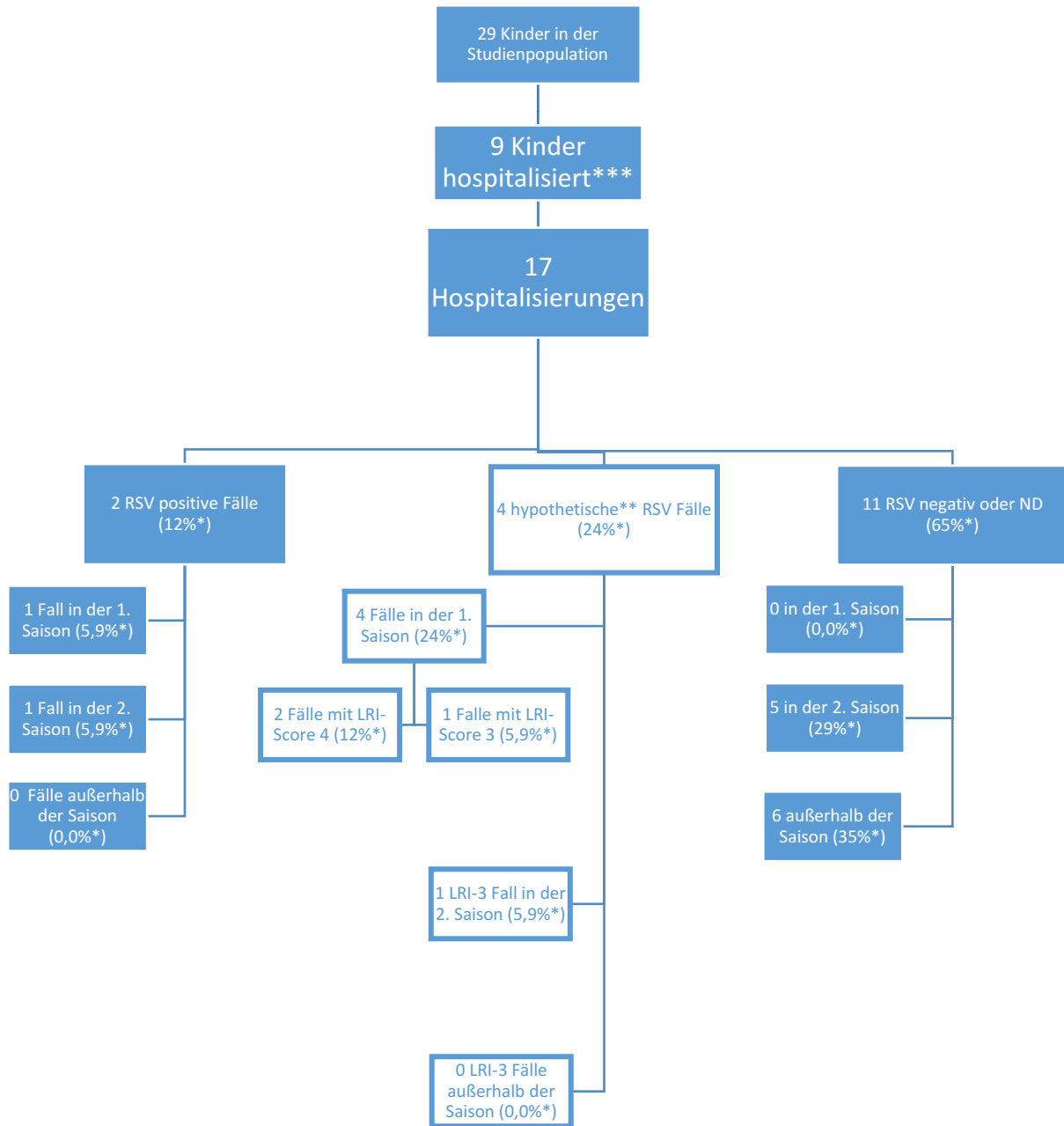
Abbildung 6 Übersicht der Hospitalisierungen nach Kalendermonaten



Von 9 rehospitalisierten Kindern, wurde bei 2 eine Infektion mit RSV nachgewiesen. Dies beträgt 6,9% der Studienpopulation.

Sieben der 9 rehospitalisierten Kindern waren somit RSV-negativ oder wurden nicht auf RSV getestet. Ein fehlendes positives Ergebnis ließ sich nachverfolgen, nicht aber, ob der Test nicht ausgeführt oder ausgeführt und negativ war. Aufgrund der fehlenden Dokumentation/ Ausführung eines virologischen Befundes wurden 4 von 9 Kinder der Gruppe „RSV-negativ oder ND“ in die Gruppe „hypothetische RSV- Fälle“ aufgenommen: 2 Kinder mit einem LRI-Score von 4 und 2 Kinder mit LRI 3 (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7 Übersicht Rehospitalisierungen



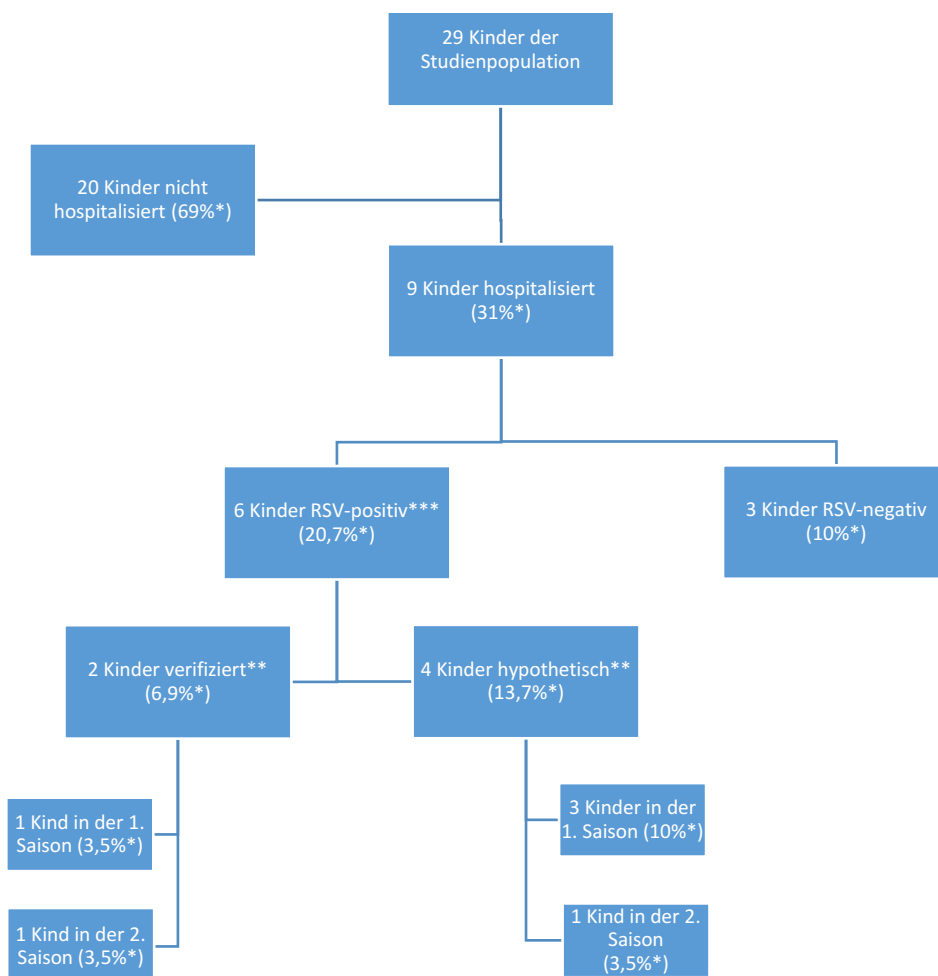
*von 17 Hospitalisierungen

** Atemwegsinfektionen ab einem LRI-Score von 3 aufwärts sind in ca. 70% der Fälle RSV-bedingt, somit sind in dieser Gruppe 70% jener Kinder aufgelistet, die mit einer respiratorischen Infektion und einem LRI-score von 3 oder 4 im LKH Graz hospitalisiert waren, bei denen jedoch kein virologischer Befund durchgeführt/ dokumentiert wurde

***stationärer Aufenthalt wegen einer respiratorischen Infektion im Alter von ≤ 2 Jahren

Wie aus Abbildung 7 ersichtlich ist, fanden 3 Atemwegsinfektionen der Gruppe 3 in der ersten RSV-Saison und ein Fall in der 2. Saison statt. Nach aktueller Datenlage und aus Erfahrung sind ca. 70% der respiratorischen Infekte ab einem LRI-Score von 3, welche sich in den Wintern (November bis April) der ersten zwei Lebensjahre ereignen, RSV-bedingt.(97) Anhand dieser Kriterien bilden jene 4 Kinder in der Gruppe 3 und die 2 verifizierten RSV-Fälle die kalkulierte RSV-Gruppe. Mit dieser Einteilung sind 20,7% der Studienpopulation RSV-positiv: 2 Kinder (6,9%) verifiziert, 13,7%, also 4 Kinder, hypothetisch. Lediglich 3 der rehospitalisierten Kinder (10% der Studienpopulation) sind somit RSV-negativ.

Abbildung 8 Hypothetische und verifizierte RSV-positiven Kinder



* von der Studienpopulation

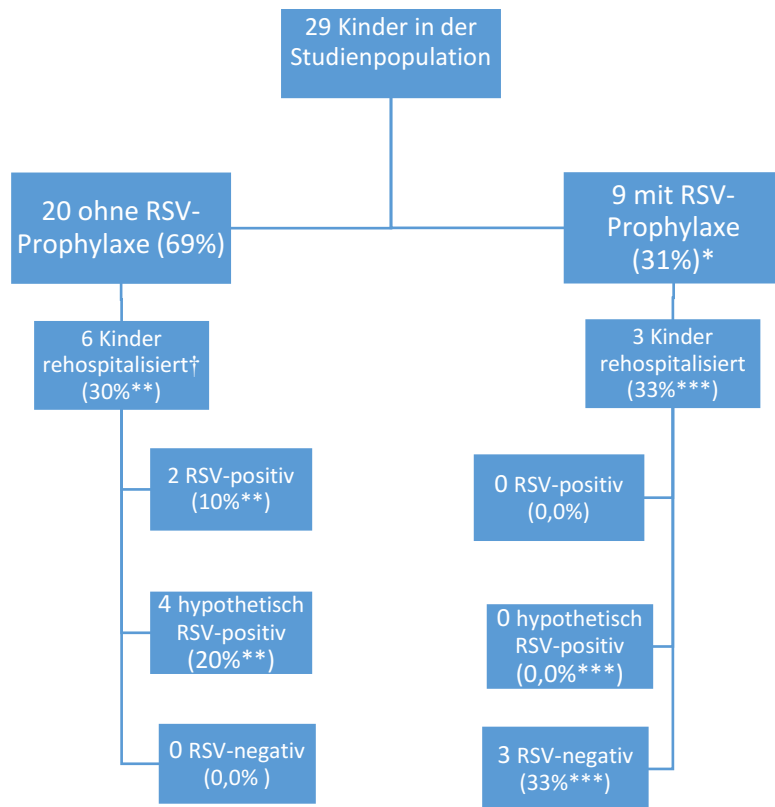
** verifiziert: durch positiven RSV-Abstrich, hypothetisch: kein RSV-Abstrich dokumentiert oder durchgeführt

*** kalkulierte RSV-Gruppe

3.4 Rehospitalisierungen bei Kindern mit und ohne Palivizumab-Prophylaxe

Abbildung 5 zeigt die Immunisierungsrate der Studienpopulation und die Auswirkung der RSV-Prophylaxe auf spätere respiratorische Infekte. Ursprünglich wurde bei 9 von 29 Kindern (31%) die Immunisierung mit Palivizumab dokumentiert, 20 (69%) erhielten keine RSV-Prophylaxe. Fünf von den 9 immunisierten Neugeborenen wurden mit Atemwegsinfektionen am LKH Graz behandelt. Keines der Kinder mit erhaltener Prophylaxe befand sich in der Gruppe der „RSV-positiven“. Zwei der 9 immunisierten Kinder befanden sich in der Gruppe der hypothetischen RSV-Fällen: diese erkrankten im frühen Alter von einem und von drei Monaten an einem respiratorischen Infekt. So wurde die Immunisierung mit Palivizumab erst nach dem Abklingen dieser Infektionen durchgeführt. Da bei diesen 2 Kindern das Verabreichen der Impfung erst nach dem Auftreten der Infektion erfolgt ist, gelten diese nicht als Palivizumab-Versager. Daraus ergibt sich folgendes Ergebnis: von 20 (69%) Kindern ohne Palivizumab-Prophylaxe mussten 6 (30%) wegen einer Atemwegsinfektion rehospitalisiert werden. Zwei von 20 (10%) hatten RSV, 4 (20%) der nicht-immunisierten Kinder waren in der hypothetischen-RSV-Gruppe. Dies ergibt 6 von 20 (30%) kalkuliert RSV-positive Fälle. Neun Kinder (31%) der Studienpopulation erhielten Palivizumab, 7 davon wurden noch vor dem Auftreten einer Atemwegsinfektion immunisiert. 3 (43%) der immunisierten Neugeborenen mussten später mit einer respiratorischen Infektion rehospitalisiert werden. Unter den immunisierten Kindern befand sich keines mit einer nachgewiesenen oder hypothetischen RSV-Infektion. Bei keinem der immunisierten Kinder wurden Nebenwirkungen der Palivizumab-Prophylaxe dokumentiert.

Abbildung 9 Rehospitalisierungen mit und ohne Palivizumab-Prophylaxe



† stationäre Aufnahme wegen einer respiratorischen Infektion im Alter von ≤ 2 Jahren

* RSV-Prophylaxe durch Palivizumab-Impfstoff

** der Gruppe ohne RSV-Prophylaxe

*** der Gruppe mit RSV-Prophylaxe

Rehospitalisierungen in der Palivizumab-Gruppe waren nicht nur seltener, sondern auch ihr Verlauf kürzer und leichter verglichen mit der Gruppe ohne Palivizumab-Prophylaxe. Der Median der Dauer der stationären Aufenthalte wegen einer respiratorischen Infektion betrug in der Palivizumab-Gruppe 2 Tage, in der „Nicht-Immunisierten“ Gruppe 8 Tage (Tabelle 5). Sauerstoff erhielten 2 Kinder der Gruppe ohne Palivizumab während des stationären Aufenthaltes. Kinder der Gruppe mit RSV-Prophylaxe waren bei der stationären Aufnahme, mit dem Medianwert von 20 Monaten älter als die Vergleichsgruppe mit dem Medianwert von 15 Monaten. Obwohl der Median des LRI-Score-Wertes in beiden Gruppen 3 betrug, gab es in der Palivizumab-Gruppe nur Kinder mit LRI-Score 2 und 3, in der Non-Palivizumab-Gruppe jedoch, wurden auch Infektionen mit den LRI-Werten von 4 und 5 bewertet.

Ein Kind der Non-Palivizumab-Gruppe musste auf der NICU mechanisch beatmet werden, so ein Fall kam in der immunisierten Gruppe nicht vor.

Table 5 Verlauf der Rehospitalisierungen bei Kindern mit und ohne Palivizumab-Prophylaxe

Rehospitalisation*	Palivizumab-Prophylaxe n= 3	keine Prophylaxe n= 6
Länge der Hospitalisation (Tage)	2 (2-3)	8 (1-14)
Kinder mit Sauerstoffgabe	0	2
Längen der Sauerstoffgabe (Tage)	0	7 (4-10)
Kinder mit Beatmung	0	1
Längen der Beatmung (Tage)	0	2
Anzahl der Kinder auf NICU	0	1
Alter (Monate)	20 (12-24)	15 (1-24)
LRI-score	3 (2-3)	3 (1-5)

Die Daten wurden als Medianwert (Reichweite) oder als Anzahl „n“ angegeben.

* stationäre Aufnahme wegen einer Atemwegsinfektion im Alter von ≤ 2 Jahren

3.5 Neonatale Daten der Kinder aus Gruppe 2 und 3 im Detail

Alle von diesen 7 Kindern erhielten während ihrem, wegen ihrer Zwerchfellhernie entstandenem, ersten Aufenthalt im Landeskrankenhaus Graz eine Beatmung und verbrachten im Durchschnitt 57 Tage auf der Station mit einer Standardabweichung von $\pm 44,8$ Tagen. Bei allen wurde die Hernie innerhalb der ersten Lebenswoche operativ versorgt. Postoperative Komplikationen traten bei 2 Kindern auf, eines musste sogar reoperiert werden. Sechs von ihnen erhielten außerdem noch eine Sauerstofftherapie im Rahmen ihres Erstaufenthalts auf der Neonatologie.

3.6 Verlauf und Schweregrad der RSV-negativen oder nicht dokumentierten bzw. hypothetischen RSV-Infekten (Gruppe 2 und 3)

Während die verifizierten RSV-positiven Kinder, beide, im Rahmen ihrer Infektion für mindestens 10 Tage stationär aufgenommen wurden, verbrachten Kinder mit RSV-negativen Ergebnissen beziehungsweise fehlendem RSV-Test im Durchschnitt 6 Tage im stationären Aufenthalt.

Auch die klinische Symptomatik der Kinder ohne RSV war weniger ausgeprägt: Hauptsymptome waren Husten, Rhinitis, erschwerte Nasenatmung und Fieber. 3 der nicht RSV-positiven Kinder hatten jugulare und interkostale Einziehungen und auskultatorische Rasselgeräusche. Eines dieser Kinder mit Einziehungen und inspiratorischem Stridor wurde eingeliefert im Alter von 2 Jahren vom Notarzt ins Krankenhaus, verbrachte 2 Tage in stationärem Aufenthalt und wurde auf Laryngitis subglottica therapiert. Das zweite Kind wies Distanzgiemen auf und wurde im Alter von 3 Monaten mit Inhalationen stationär behandelt. Das dritte Kind mit Einziehungen und auskultatorisch trockenen Rasselgeräuschen erhielt lediglich Inhalationstherapie im ambulanten Bereich. 4 Krankenhausaufenthalte der Kinder der Gruppe 2 und 3 fanden im ersten Winter des Lebens statt. Das Durchschnittsalter bei den RSV-negativen Rehospitalisierungen betrug 13,4 Monate, mit einer Standardabweichung von $\pm 7,3$ Monate. Das jüngste Kind mit Atemwegsinfektion war 1 Monat, das älteste Kind 24 Monate alt.

Unterschiede im Schweregrad der Atemwegsinfektionen gab es auch unter den Kindern der Gruppe 2 und 3. Vier Kinder aus der hypothetisch-RSV-Gruppe erhielten Inhalationen, im Gegensatz dazu erhielten die Kinder der RSV-negativen Gruppe größtenteils keine Therapie: lediglich ein Kind erhielt Sultanol-Inhalationen, zwei wurden mit Nasentropfen behandelt.

3.7 Rehospitalisierungen der kalkulierten RSV-Fälle und non-RSV-Fälle

Obwohl es große Unterschiede zwischen den Rehospitalisierungen der verifizierten RSV-Fällen und den Fällen der Gruppe 2 und 3 gibt (den Verlauf, den Schweregrad, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen betreffend) scheint es, dass zwischen den kalkulierten RSV-Fällen

(verifizierte RSV und 4 hypothetische RSV-Kinder) und den non-RSV-Fällen keine großen Unterschiede zu finden sind (Tabelle 6).

Tabelle 6 Rehospitalisierungen der kalkulierten RSV-Gruppe versus non-RSV-Gruppe

Rehospitalisation*	non-RSV-LRTI n=11	RSV-LRTI** n= 6
Länger der Hospitalisation (Tage)	6.6 (± 3.7), 1-14	7.2 (± 3.7), 3-13
Kinder mit Sauerstoffgabe	0	2
Länger der Sauerstoffgabe (Tage)	0	2.3 (± 3.7), 4-10
Kinder mit Beatmung	0	1
Länger der Beatmung (Tage)	0	2
Anzahl der Kinder auf NICU	0	1
Alter (Monate)	13.4 (± 7.3), 1-24	12.7 (± 7.2), 2-20

Die Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Bandbreite oder als Anzahl „n=“ angegeben.

* stationäre Aufnahme wegen einer Atemwegsinfektion im Alter von ≤ 2 Jahren

** kalkulierte RSV-Fälle: 2 verifizierte und 4 hypothetische RSV-Fälle

In der Tabelle 6 ist die Dauer der Hospitalisation im Rahmen eines LRTIs in beiden Gruppen beinahe identisch, mit einem Mittelwert von 6,6 Tagen für die non-RSV-LRTI und von 7,2 Tagen für die kalkulierte RSV-Gruppe. Sauerstoffgabe war nur in den RSV-LRTI-Fällen notwendig: bei einem Kind für 4 Tage, beim anderen für 10 Tage. Ein Aufenthalt auf der NICU fand bei einem Kind statt, welches auch eine maschinelle Beatmung für 2 Tage benötigte. Auch im Erkrankungsalter unterschieden sich diese Gruppen nicht sehr und hatten 13,4 in der non-RSV-Gruppe und 12,7 Monate in der RSV-Gruppe als Mittelwert.

3.8 Krankheitsverlauf der Kinder mit verifizierter RSV-Bronchiolitis

Unter den zwei Kinder mit RSV-Bronchiolitis befanden sich jeweils ein männliches und ein weibliches Kind.

Kind 1

Das männliche Kind wurde als reifes Neugeborenes mit 3950g geboren. Er verbrachte aufgrund seiner Diaphragmalhernie insgesamt 207 Tage im Krankenhaus, wovon er 54 Tage lang mit SIMV-Beatmung versorgt werden musste. Die linksseitige Zwerchfellhernie wurde am 2. Lebenstag operiert, jedoch erfolgte bald darauf eine Reoperation. Während desselben Aufenthaltes ist das Kind im Alter von 3 Monaten mit Tachypnoe, expiratorischem Giemen im Bereich des linken Unterfeldes der Lunge, verlängertem Expirium und mit erhöhter Körpertemperatur von 38,8°C auffällig geworden und musste 10 Tage lang mit β -Mimetikum – Inhalationstherapie, Glucokortikoid und Euphyllin therapiert werden, nachdem der RSV-Abstrich positiv war. 6 Monate später wurde bei diesem Kind erneut ein verlängertes Expirium und auskultatorisches Brummen und Giemen beobachtet und eine asthmatoide Bronchitis diagnostiziert. Im 2. Winter, im Alter von 14 Monaten, musste er erneut mit Atemnot, thorakalen Einziehungen, Tachypnoe und expiratorischem Giemen beidseits hospitalisiert werden. Bei dieser Atemwegsinfektion war der virologisch-serologische Befund jedoch negativ. Im Thoraxröntgen konnten Infiltrate im Bereich des rechten Hilus gezeigt werden; die Diagnose einer Pneumonie rechts parahiliär folgte. Als Residuum aus diesen Infektionen blieb eine chronisch obstruktive Bronchitis.

Kind 2

Das zweite RSV-positive Kind, ebenfalls ein reifes Neugeborenes (39 SSW.) mit 3620g verbrachte anschließend an die Geburt, im Rahmen ihres ersten Aufenthaltes 43 Tage auf der NICU, wovon sie 1 Tag lang mit SIMV beatmet wurde. Jedoch war dieses Kind auf kontinuierliche Sauerstoffgabe angewiesen, da sie ein persistierendes Foramen ovale und einen großen Vorhofseptumdefekt im Rahmen eines Perlman-Syndroms sowie pulmonale Hypertonie aufwies. Ihre rechtsseitige Hernie wurde aufgrund ihrer schwerwiegenden Begleiterkrankungen nicht operiert. Im Alter von 1 Jahr und 4 Monaten (in ihrem 2. Winter) wurde sie mit Fieber bis 39,4°C, verlängertem Expirium und feuchten Rasselgeräuschen auskultatorisch beidseits nach einem Fieberkrampf vom Notarzt ins Landeskrankenhaus Graz

gebracht. Der virologische-bakteriologische Befund bestätigte den Verdacht einer RSV-Bronchiolitis mit bakterieller Superinfektion und sie erhielt Inhalationen, Sauerstofftherapie und wurde beatmet. Jedoch gehörte Sauerstoff bereits zu ihrer Standardtherapie, da sie bei ihrem großen Vorhofseptumdefekt ohne Sauerstofftherapie eine Sauerstoffsättigung von unter 80% hatte und eine periphere Zyanose aufwies. Nach der RSV-Bronchiolitis entwickelte sie einen chronischen Husten und ihre bereits vorhandene periphere Zyanose hat diskret zugenommen. Sie wurde insgesamt 8-mal, monatlich, im Durchschnitt für 6-7 Tage, mit Infektionen hauptsächlich der oberen Atemwege, unter anderem Otitis media und Rhinitis serosa, mit Antibiotika im Landeskrankenhaus Graz behandelt und erlag schließlich mit 5 Jahren ihrer Grunderkrankung im Herzkatheterlabor während eines Eingriffes.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit und den Schweregrad der RSV-Infektionen bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie zu untersuchen. Nicht nur in Österreich, sondern auch international gibt es zu diesem Thema wenige Publikationen.

4.1 Epidemiologie

Der Zeitraum dieser Studie beträgt 21 Jahre, da Kinder welche zwischen 1993 und 2012 geboren wurden, bis zum vollendeten 2. Lebensjahr, das heißt bis einschließlich 2014, nachverfolgt wurden. Daraus ergibt sich eine sehr lange Studienzeit, welche es ermöglicht die Anzahl von 29 Kindern mit Zwerchfellhernie zu erreichen. Aus demselben Grund konnten vermutlich auch die 2 verifizierten RSV-Fälle erfasst werden. Mit 29 Kindern ist die Studiengruppe größenmäßig mit der japanischen Studie vergleichbar, welche jedoch über einen wesentlich kürzeren Zeitraum von 8 Jahren gelaufen ist.(277) Hinsichtlich der Zwerchfellhernie entsprechen sowohl die Geschlechterverteilung (männliche Patienten häufiger als weibliche) als auch das Links-Rechts-Verhältnis (linkseitige Hernien waren doppelt so häufig) der internationalen Literatur.(6, 11, 19)

4.2 RSV-Hospitalisierungen und andere Atemwegsinfektionen

In dieser Studie liegt die verifizierte RSV-Rate bei CDH-Kindern unter 24 Monaten mit 6,9% deutlich über die Inzidenz von RSV-Hospitalisierungen der Gesamtpopulation, welche in den ersten zwei Lebensjahren 0,5-1% beträgt.(263) Wenn man die hypothetischen RSV-Fälle berücksichtigt, ergibt die kalkulierte RSV-Rate für die erste Saison 13,7% und für die ersten zwei Lebensjahre 20,7%. Diese Zahlen kommen dem Ergebnis der Masumoto-Studie näher, in welcher bei 3 Kindern mit Zwerchfellhernie (14,3% der Studienpopulation) eine RSV-Infektion nachgewiesen wurde.(277) So hohe RSV-Inzidenzen sind in anderen Studien, welche Kinder mit diversen Risikofaktoren, wie z.B. Frühgeburtlichkeit oder BPD, untersuchten, ebenso vertreten.(142, 278)

Der Schweregrad der kalkulierten RSV-Hospitalisierungen reicht vom LRI-Score 3 bis zum LRI-Score 5, wobei die verifizierten RSV-Fälle am schwerwiegendsten ausfallen. Bei einem Neugeborenem war eine Sauerstofftherapie notwendig und das zweite verifiziert RSV-positive Kind musste im Rahmen der Infektion beatmet

werden. Ebenso wurde unter den 3 RSV-positiven Kindern der Studie von Masumoto et al. bei 2 Kindern eine maschinelle Beatmung und bei einem Kind Sauerstofftherapie angewandt. (277) Daraus ist ersichtlich, dass bei Kindern mit CDH der Verlauf einer RSV-Infektion schwerwiegender ist, als jener von Atemwegsinfektionen durch andere Erreger. Garcia et al. berichten ebenfalls über diese Eigenschaft des RS-Virus.(97)

Etwa ein Drittel der Studienpopulation (31%) wurde wegen Atemwegsinfekten, welche durch andere Erreger als RSV verursacht wurden, im Krankenhaus stationär behandelt. Diese hohe Hospitalisierungsrate ist ebenfalls mit der Fachliteratur vergleichbar.(142, 278)

4.3 Risikofaktoren

Über andere Risikofaktoren für die RSV-Hospitalisierung oder darüber, ob eine rechtsseitige bzw. eine linksseitige Hernie eher zu schweren RSV-Verläufen führt, konnte aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussage getroffen werden. Als Risikofaktoren stellten sich lediglich bei zwei Kindern die Frühgeburtlichkeit und bei einem anderen Kind die ECMO-Behandlung in der neonatalen Phase heraus. Einige andere prädestinierende Parameter für schwere RSV-Infekte, wie z.B. Tabakrauchexposition, niedriger sozioökonomischer Status, Geschwister im Schulkindalter, wurden für diese Studie nicht erhoben.

4.4 Palivizumab-Prophylaxe

Eine andere Erkenntnis aus dieser Studie ist die Untersuchung der Palivizumab Wirksamkeit bei 31% der Studienpopulation. Der Grund dieser niedrigen Immunisierungsrate ist einerseits, dass diese Art der Prophylaxe erst seit 1999 in Österreich zugelassen ist und viele Kinder der Studienpopulation bereits früher im LKH hospitalisiert waren. Andererseits wird die Injektion häufig von niedergelassenen Kinderfachärzten verabreicht, auf deren Dokumentation von der Kinderklinik Graz nicht zugegriffen werden kann.(151) Daher ist es möglich, dass Kinder, die bei uns als „nicht immunisiert“ angeführt werden, doch mit Palivizumab behandelt wurden. Obwohl aufgrund der kleinen Studiengruppe die Ergebnisse statistisch gesehen nicht signifikant sind, bewirkte eine Immunisierung mit Palivizumab eine deutliche RSV-Risikoreduktion von 30% in der non-Palivizumab-Gruppe auf 0,0% in der Palivizumab-Gruppe. Bei keinem der immunisierten Kinder sind Nebenwirkungen aufgetreten. Wegen fehlender Evidenz empfehlen die Leitlinien der AAP keine

Palivizumab-Prophylaxe für Kinder mit Zwerchfellhernie. (254) Die internationale Datenlage zum RSV-Risiko bei Kindern mit CDH ist limitiert, unter anderem weil das rare Auftreten dieser Fehlbildung eine statistisch aussagekräftige Evaluierung schwierig macht. Da Palivizumab durch das seltene Auftreten von schweren Nebenwirkungen als gut verträglich gilt, ist es durchaus begründet aufgrund der Ergebnisse dieser Studie die Prophylaxe mit Palivizumab für die erste RSV-Saison zu empfehlen.

4.5 Limitationen der Studie

Limitationen dieser Studie ergeben sich zum einen aufgrund der retrospektiven Analyse. Der Kern dieser Arbeit besteht aus der Auswertung von Daten und Dokumenten, welche im Computersystem des Universitätsklinikums eingegebenen wurden. So hat man wenig Einfluss auf die erfassbaren Zielgrößen und das Abschätzen der Größe von Patientenkohorten ist ebenfalls schwierig. Nicht nur die Information über eventuelle Risikofaktoren wie Tabakexposition, Anzahl der Geschwister, sozioökonomischer Status ist oft fehlend dokumentiert, auch die Verlaufsdokumentation hat ihre Schwierigkeiten. Dadurch, dass von der Neonatologie Graz entlassene Kinder oft zu bestimmten Zeiträumen (halbjährlich, jährlich) zur Verlaufskontrolle wiederbestellt werden, gehen Informationen über leichtverlaufende respiratorische Infekte, welche vom niedergelassenem Haus- bzw. Kinderarzt betreut werden, verloren. Diese Dokumentationen sind nämlich im Universitätsklinikum nicht zugänglich. Da die RSV-Durchseuchungsrate bis zum 2. Lebensjahr > 90% beträgt, ist es durchaus vorstellbar, dass jene Kinder der Studienpopulation, die in der Gruppe der RSV-negativen waren, trotzdem eine leichtverlaufende RSV-Infektion durchgemacht haben. Selbiges gilt, für die Immunisierung, bei der auch mit einer Dunkelziffer zu rechnen ist.

4.6 Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt eine erhöhte RSV-Morbidität bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie und eine statistisch gesehen zwar nicht signifikante, aber dennoch deutliche Reduktion der RSV-Inzidenz der Kohorte durch die Anwendung von Palivizumab in der ersten RSV-Saison. Für eine evidenzbasierte Empfehlung einer Immunprophylaxe für diese Population bedarf es noch weitere Studien.

Literaturverzeichnis

1. Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19. ed. Studium DG, editor: Anderhuber F., Pera F., Streicher J.; 2012. 1176 S. p.
2. Aumüller GA, G.; Engele, J.; Kirsch, J.; Maio, G.; Mayerhofer, A.; Mense, S.; Reißig, D.; Salvetter, J.; Schmidt, W.; Schmitz, F.; Schulte, E.; Spaniel-Borowski, K.; Wennemuth, G; Wolff, W.; Wurzinger, L. J.; Zilch, H. Anatomie. 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
3. Benninghoff AD, D.; Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen ; [Zellbiologie] 17. ed. München, Wien: Urban & Schwarzenberg; 2008.
4. Oczenski W. Atmen - Atemhilfen. 9. ed. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2012. 832 S. p.
5. Sadler T. Taschenlehrbuch Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12. ed. Stuttgart 2014. 536 S. p.
6. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C, et al. Congenital diaphragmatic hernia. *The European Respiratory Journal*. 2012;39(4):820-9.
7. van den Hout L, Sluiter I, Gischler S, De Klein A, Rottier R, Ijsselstijn H, et al. Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia? *Pediatric Surgery International*. 2009;25(9):733-43.
8. Yang W, Carmichael SL, Harris JA, Shaw GM. Epidemiologic characteristics of congenital diaphragmatic hernia among 2.5 million California births, 1989-1997. *Birth Defects Research Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2006;76(3):170-4.
9. Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014;50(9):667-73.
10. McHoney M. Congenital diaphragmatic hernia, management in the newborn. *Pediatric Surgery International*. 2015;31(11):1005-13.
11. Tovar JA. Congenital diaphragmatic hernia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7:1.
12. Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, Sun L, Pober BR, Rasmussen SA, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Research Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2010;88(12):1040-9.
13. Beurskens LW, Tibboel D, Steegers-Theunissen RP. Role of nutrition, lifestyle factors, and genes in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia: human and animal studies. *Nutrition Reviews*. 2009;67(12):719-30.
14. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2009;163(11):978-85.

15. Oh T, Chan S, Kieffer S, Delisle MF. Fetal Outcomes of Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia: Nine Years of Clinical Experience in a Canadian Tertiary Hospital. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(1):17-22.
16. Pober BR. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clinical Genetics.* 2008;74(1):1-15.
17. Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *American journal of medical genetics.* 1998;79(3):215-25.
18. Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Human Genetics.* 2007;80(5):825-45.
19. McHoney M. Congenital diaphragmatic hernia. *Early Human Development.* 2014;90(12):941-6.
20. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *The British Journal of Surgery.* 1971;58(5):342-6.
21. Wigglesworth JS, Desai R, Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Archives of Disease in Childhood.* 1981;56(8):606-15.
22. Areechon W, Reid L. Hypoplasia of lung with congenital diaphragmatic hernia. *British Medical Journal.* 1963;1(5325):230-3.
23. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *The American Journal of Pathology.* 2000;156(4):1299-306.
24. Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. *Pediatric Research.* 2003;53(5):726-30.
25. Major D, Cadenas M, Fournier L, Leclerc S, Lefebvre M, Cloutier R. Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Surgery International.* 1998;13(8):547-9.
26. Beurskens LW, Tibboel D, Lindemans J, Duvekot JJ, Cohen-Overbeek TE, Veenma DC, et al. Retinol status of newborn infants is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2010;126(4):712-20.
27. Clugston RD, Zhang W, Greer JJ. Early development of the primordial mammalian diaphragm and cellular mechanisms of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Research Part A, Clinical and Molecular Teratology.* 2010;88(1):15-24.
28. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Retinoic acid rescues lung hypoplasia in nitrofen-induced hypoplastic foetal rat lung explants. *Pediatric Surgery International.* 2006;22(1):2-8.
29. Montedonico S, Sugimoto K, Felle P, Bannigan J, Puri P. Prenatal treatment with retinoic acid promotes pulmonary alveologenesis in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery.* 2008;43(3):500-7.

30. Thebaud B, Tibboel D, Rambaud C, Mercier JC, Bourbon JR, Dinh-Xuan AT, et al. Vitamin A decreases the incidence and severity of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *The American Journal of Physiology*. 1999;277(2 Pt 1):L423-9.
31. Babiuk RP, Thebaud B, Greer JJ. Reductions in the incidence of nitrofen-induced diaphragmatic hernia by vitamin A and retinoic acid. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2004;286(5):L970-3.
32. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002;19(4):329-33.
33. Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology*. 2005;29(2):69-76.
34. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*. 1996;31(1):148-51; discussion 51-2.
35. Coughlin MA, Werner NL, Gajarski R, Gadepalli S, Hirschl R, Barks J, et al. Prenatally diagnosed severe CDH: mortality and morbidity remain high. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(7):1091-5.
36. Done E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, et al. Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal Diagnosis*. 2008;28(7):581-91.
37. Harrison MR, Jester JA, Ross NA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery*. 1980;88(1):174-82.
38. Harrison MR, Ross NA, de Lorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. III. Development of a successful surgical technique using abdominoplasty to avoid compromise of umbilical blood flow. *Journal of Pediatric Surgery*. 1981;16(6):934-42.
39. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, Jennings RW, Estes JM, MacGillivray TE, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *Journal of Pediatric Surgery*. 1993;28(10):1411-7; discussion 7-8.
40. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *Journal of Pediatric Surgery*. 1998;33(7):1017-22; discussion 22-3.
41. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *Journal of Pediatric Surgery*. 1996;31(10):1339-48.
42. Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B, Laberge JM, Lerut TE, Deprest JA. The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *Journal of Pediatric Surgery*. 1998;33(2):299-303.

43. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacos E, Valencia CM, Done E, Martinez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(3):304-10.
44. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;39(1):20-7.
45. Lally KP, Bagolan P, Hosie S, Lally PA, Stewart M, Cotten CM, et al. Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(4):668-74; discussion -74.
46. Suen HC, Catlin EA, Ryan DP, Wain JC, Donahoe PK. Biochemical immaturity of lungs in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*. 1993;28(3):471-5; discussion 6-7.
47. Suen HC, Bloch KD, Donahoe PK. Antenatal glucocorticoid corrects pulmonary immaturity in experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Pediatric Research*. 1994;35(5):523-9.
48. Losty PD, Suen HC, Manganaro TF, Donahoe PK, Schnitzer JJ. Prenatal hormonal therapy improves pulmonary compliance in the nitrofen-induced CDH rat model. *Journal of Pediatric Surgery*. 1995;30(3):420-6.
49. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e502.
50. Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*. 2007;27(9):535-49.
51. Chiu P, Hedrick HL. Postnatal management and long-term outcome for survivors with congenital diaphragmatic hernia. *Prenatal Diagnosis*. 2008;28(7):592-603.
52. Morikawa N, Kuroda T, Honna T, Kitano Y, Takayasu H, Ito Y, et al. The impact of strict infection control on survival rate of prenatally diagnosed isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Surgery International*. 2008;24(10):1105-9.
53. Abbas PI, Cass DL, Olutoye OO, Zamora IJ, Akinkuotu AC, Sheikh F, et al. Persistent hypercarbia after resuscitation is associated with increased mortality in congenital diaphragmatic hernia patients. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(5):739-43.
54. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*. 2004;39(3):307-12; discussion -12.
55. Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(1):114-9.e1.

56. Bosenberg AT, Brown RA. Management of congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(3):323-31.
57. Lally KP. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 1996;5(4):249-55.
58. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics*. 1997;99(6):838-45.
59. Kinsella JP, Parker TA, Ivy DD, Abman SH. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of Pediatrics*. 2003;142(4):397-401.
60. Finer NN, Etches PC, Kamstra B, Tierney AJ, Peliowski A, Ryan CA. Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation: dose response. *The Journal of Pediatrics*. 1994;124(2):302-8.
61. Hunter L, Richens T, Davis C, Walker G, Simpson JH. Sildenafil use in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(6):F467.
62. De Luca D, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Romagnoli C. Transient effect of epoprostenol and sildenafil combined with iNO for pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(5):597-8.
63. Kays DW, Islam S, Larson SD, Perkins J, Talbert JL. Long-term maturation of congenital diaphragmatic hernia treatment results: toward development of a severity-specific treatment algorithm. *Ann Surg*. 2013;258(4):638-44; discussion 44-5.
64. Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000(3):Cd001695.
65. Grant H, Rode H, Cywes S. Potential danger of 'trial of life' approach to congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*. 1994;29(3):399.
66. Partridge EA, Peranteau WH, Rintoul NE, Herkert LM, Flake AW, Adzick NS, et al. Timing of repair of congenital diaphragmatic hernia in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(2):260-2.
67. Fallon SC, Cass DL, Olutoye OO, Zamora IJ, Lazar DA, Larimer EL, et al. Repair of congenital diaphragmatic hernias on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): does early repair improve patient survival? *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;48(6):1172-6.
68. Yang EY, Allmendinger N, Johnson SM, Chen C, Wilson JM, Fishman SJ. Neonatal thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: selection criteria for successful outcome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005;40(9):1369-75.
69. Pacilli M, Pierro A, Kingsley C, Curry JI, Herod J, Eaton S. Absorption of carbon dioxide during laparoscopy in children measured using a novel mass spectrometric technique. *Br J Anaesth*. 2006;97(2):215-9.
70. McHoney M, Giacomello L, Nah SA, De Coppi P, Kiely EM, Curry JI, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia: intraoperative ventilation and recurrence. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010;45(2):355-9.

71. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Nah SA, McHoney M, et al. Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(1):47-51.
72. Szavay PO, Obermayr F, Maas C, Luenig H, Blumenstock G, Fuchs J. Perioperative outcome of patients with congenital diaphragmatic hernia undergoing open versus minimally invasive surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22(3):285-9.
73. Tsao K, Lally PA, Lally KP. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(6):1158-64.
74. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43(2):373-9.
75. Bryner BS, Kim AC, Khouri JS, Drongowski RA, Bruch SW, Hirschl RB, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia: high utilization of extracorporeal membrane oxygenation and high survival. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44(5):883-7.
76. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, von Allmen D, Howell LJ, et al. Right congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. *Journal of Pediatrics Surgery*. 2004;39(3):319-23; discussion -23.
77. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, Sheils C, Friedman S, Brown C, et al. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *Journal of Pediatric Surgery*. 2001;36(1):133-40.
78. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;75(1):250-6.
79. Verbelen T, Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Naftoux P, Van Raemdonck D, et al. Antireflux surgery after congenital diaphragmatic hernia repair: a plea for a tailored approach. *European journal of cardio-thoracic surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;44(2):263-7; Discussion 8.
80. Ahmad A, Gangitano E, Odell RM, Doran R, Durand M. Survival, intracranial lesions, and neurodevelopmental outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*. 1999;19(6 Pt 1):436-40.
81. Rasheed A, Tindall S, Cueny DL, Klein MD, Delaney-Black V. Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: Extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery. *Journal of Pediatric Surgery*. 2001;36(4):539-44.
82. Friedman S, Chen C, Chapman JS, Jeruss S, Terrin N, Tighiouart H, et al. Neurodevelopmental outcomes of congenital diaphragmatic hernia survivors followed in a multidisciplinary clinic at ages 1 and 3. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43(6):1035-43.
83. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2008;121(3):627-32.

84. Kuga T, Taniguchi S, Inoue T, Zempo N, Esato K. Hearing loss in infants with congenital diaphragmatic hernia treated without extracorporeal membrane oxygenation: report of two cases. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000;35(4):621-3.
85. Masumoto K, Nagata K, Uesugi T, Yamada T, Taguchi T. Risk factors for sensorineural hearing loss in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166(6):607-12.
86. Morini F, Capolupo I, Masi R, Ronchetti MP, Locatelli M, Corchia C, et al. Hearing impairment in congenital diaphragmatic hernia: the inaudible and noiseless foot of time. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43(2):380-4.
87. Hrsg. Doerr HWG, W. H. Medizinische Virologie : Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen. 2. ed. Stuttgart2010. 736 S. p.
88. (DGPI) DGfPIeV. DGPI-Handbuch. 6. ed. Stuttgart2013.
89. Gamino-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernandez AA, Guerrero ML, Galindo-Fraga A, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Syncytial Virus Infections among Children and Adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016.
90. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctot KL, Langley JM. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J*. 2011;18(2):e10-9.
91. Carballal G, Videla C, Sequeira MD, Mistchenko A, Requeijo PV, Arbiza J. Respiratory syncytial virus: changes in prevalence of subgroups A and B among Argentinian children, 1990-1996. *J Med Virol*. 2000;61(2):275-9.
92. Lee JT, Chang LY, Wang LC, Kao CL, Shao PL, Lu CY, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in northern Taiwan, 2001-2005 -- seasonality, clinical characteristics, and disease burden. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40(4):293-301.
93. 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.
94. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(5 Suppl):S112-7.
95. Onoyama S, Hoshina T, Honjo S, Ihara K, Hara T. Respiratory syncytial virus infection in children with severe motor and intellectual disabilities. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2013;32(10):1353-7.
96. Resch B. Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2012;1(3):8-12.
97. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1453-60.
98. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9181):847-52.

99. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics*. 1997;100(6):943-6.
100. Simon A, Muller A, Khurana K, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, et al. Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection--results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211(3-4):241-50.
101. Rodriguez R, Ramilo O. Respiratory syncytial virus: how, why and what to do. *The Journal of infection*. 2014;68 Suppl 1:S115-8.
102. Kaida A, Kubo H, Takakura K, Sekiguchi J, Yamamoto SP, Kohdera U, et al. Associations between co-detected respiratory viruses in children with acute respiratory infections. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(6):469-75.
103. Hall CB, Douglas RG, Jr., Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 1980;141(1):98-102.
104. 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.
105. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatric Cardiology*. 2000;21(5):433-8.
106. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Jama*. 2003;289(2):179-86.
107. Okiro EA, Ngama M, Bett A, Cane PA, Medley GF, James Nokes D. Factors associated with increased risk of progression to respiratory syncytial virus-associated pneumonia in young Kenyan children. *Trop Med Int Health*. 2008;13(7):914-26.
108. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *The Open Microbiology Journal*. 2011;5:135-43.
109. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *European Journal of Pediatrics*. 1998;157(4):331-5.
110. 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.
111. 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.
112. Park HW, Lee BS, Kim AR, 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):e99-104.
113. Weisman L. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(2 Suppl):S33-7; discussion S7-9.

114. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016.
115. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, Lanari M, Merolla R, Paparatti UD, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *European Journal of Pediatrics.* 2007;166(12):1267-72.
116. Lanari M, Vandini S, Adorni F, Prinelli F, Di Santo S, Silvestri M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants. *Respir Res.* 2015;16:152.
117. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Italian Journal of Pediatrics.* 2015;41:40.
118. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Faldella G, Silvestri M, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Human Development.* 2013;89 Suppl 1:S51-7.
119. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(19):1946-55.
120. Lanari M, Silvestri M, Rossi GA. Respiratory syncytial virus risk factors in late preterm infants. *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 Obstet.* 2009;22 Suppl 3:102-7.
121. Yeung CY, Hobbs JR. Serum-gamma-G-globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet (London, England).* 1968;1(7553):1167-70.
122. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics.* 1966;37(5):715-27.
123. 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.
124. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Jr., Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *The Journal of pediatrics.* 2000;137(6):865-70.
125. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Italian Journal of Pediatrics.* 2015;41:40.
126. 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.
127. Ambrose CS. Severe RSV disease in preterm infants born at 29 to 35 weeks' gestation in the United States. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1781.

128. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41:97.
129. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *The Journal of Pediatrics*. 1995;126(2):212-9.
130. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
131. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(7):1723-9.
132. Bancalari E, Claure N, editors. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*; 2006: Elsevier.
133. Denjean A, Guimaraes H, Migdal M, Miramand JL, Dehan M, Gaultier C. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent premature infants. *The Journal of Pediatrics*. 1992;120(6):974-9.
134. Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Archives of Disease in Childhood*. 1989;64(9):1284-93.
135. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):91-100.e3.
136. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9178):541-5.
137. Mai XM, Gaddlin PO, Nilsson L, Finnstrom O, Bjorksten B, Jenmalm MC, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatric allergy and immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2003;14(3):184-92.
138. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329(21):1524-30.
139. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99(1):93-9.
140. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.
141. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The Open Microbiology Journal*. 2011;5:144-54.

142. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. The Journal of Pediatrics. 1992;121(3):348-54.
143. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. Archives of Disease in Childhood. 2009;94(10):785-9.
144. Resch B, Resch E, Muller W. Should respiratory care in preterm infants include prophylaxis against respiratory syncytial virus infection? The case in favour. Paediatric Respiratory Reviews. 2013;14(2):130-6.
145. Resch B, Michel-Behnke I. Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. Current Opinion in Cardiology. 2013;28(2):85-91.
146. Welliver RC, Sr., Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. Current Medical Research and Opinion. 2010;26(9):2175-81.
147. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, et al. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. Paediatric Respiratory Reviews. 2013;13 Suppl 2:S1-8.
148. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. The New England Journal of Medicine. 1986;315(2):77-81.
149. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Muller A, Seidenberg J, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2007;26(6):485-91.
150. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. Pediatrics. 2007;120(4):e1076-81.
151. Resch B, Berger A, Bernert G, Eber E, Frischer T, Simma B, et al. Konsensuspapier zur prophylaxe der RSV-infektion mit palivizumab und post-RSV-atemwegserkrankung. Monatsschrift Kinderheilkd. 2008;156(4):381-3.
152. Wang EEL, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of Respiratory Viral Infections with Pulmonary Deterioration in Patients with Cystic Fibrosis. New England Journal of Medicine. 1984;311(26):1653-8.
153. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2008;43(2):169-74.
154. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Italian Journal of Pediatrics. 2014;40:65.
155. Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. American Family Physician. 2004;69(2):325-30.
156. Network SSIG. Bronchiolitis in Children, Guideline No. 91. 2006 Nov:46.

157. Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *The Journal of Pediatrics*. 1977;90(3):382-6.
158. Milesi C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais AR, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(6):1088-94.
159. Arora B, Mahajan P, Zidan MA, Sethuraman U. Nasopharyngeal airway pressures in bronchiolitis patients treated with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Pediatric Emergency Care*. 2012;28(11):1179-84.
160. Hilliard TN, Archer N, Laura H, Heraghty J, Cottis H, Mills K, et al. Pilot study of vapoform oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(2):182-3.
161. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatric Pulmonology*. 2010;45(1):36-40.
162. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *The European Respiratory Journal*. 1996;9(4):725-32.
163. Sood N, Bennett WD, Zeman K, Brown J, Foy C, Boucher RC, et al. Increasing concentration of inhaled saline with or without amiloride: effect on mucociliary clearance in normal subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(2):158-63.
164. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6):Cd004878.
165. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(1):Cd004881.
166. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(4):331-9.
167. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *The European Respiratory Journal*. 2007;29(3):587-95.
168. Giembycz MA, Kaur M, Leigh R, Newton R. A Holy Grail of asthma management: toward understanding how long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(6):1090-104.
169. Kaur M, Chivers JE, Giembycz MA, Newton R. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists synergistically enhance glucocorticoid-dependent transcription in human airway epithelial and smooth muscle cells. *Molecular Pharmacology*. 2008;73(1):203-14.
170. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Library*. 2005.

171. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(24):2286-93.
172. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(6):Cd003123.
173. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000(2):Cd001266.
174. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007;26(4):311-5.
175. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002;156(4):322-4.
176. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(3):267-9.
177. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, Jr., McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1997;151(12):1207-14.
178. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2003;112(2):282-4.
179. Melendez E, Harper MB. Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(12):1053-6.
180. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(6):Cd005189.
181. Levin D, Tribuzio M, Green-Wrzesinski T, Ames B, Radwan S, Jarvis JD, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: a prospective study and evidence review. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010;11(3):390-5.
182. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61(7):611-5.
183. Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999;18(3):258-61.
184. Friis B, Andersen P, Brenoe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(11):1038-45.
185. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. *Australian Family Physician*. 2008;37(6 Spec No):6-13.

186. Roque i Figuls M, Gine-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaro J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2:Cd004873.
187. Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood*. 1985;60(11):1078-9.
188. Bohe L, Ferrero ME, Cuestas E, Polliotto L, Genoff M. [Indications of conventional chest physiotherapy in acute bronchiolitis]. *Medicina*. 2004;64(3):198-200.
189. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Medicine*. 2010;7(9):e1000345.
190. Rochat I, Leis P, Bouchardy M, Oberli C, Sourial H, Friedli-Burri M, et al. Chest physiotherapy using passive expiratory techniques does not reduce bronchiolitis severity: a randomised controlled trial. *European Journal of Pediatrics*. 2012;171(3):457-62.
191. Sanchez Bayle M, Martin Martin R, Cano Fernandez J, Martinez Sanchez G, Gomez Martin J, Yep Chullen G, et al. [Chest physiotherapy and bronchiolitis in the hospitalised infant. Double-blind clinical trial]. *Anales de Pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2012;77(1):5-11.
192. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatrics*. 2013;167(5):414-21.
193. Corrad F, de La Rocque F, Martin E, Wollner C, Elbez A, Koskas M, et al. Food intake during the previous 24 h as a percentage of usual intake: a marker of hypoxia in infants with bronchiolitis: an observational, prospective, multicenter study. *BMC Pediatrics*. 2013;13:6.
194. Kennedy N, Flanagan N. Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(3):320-1.
195. Children PMHf. Melbourne2010 [eingesehen am 19. Oktober, 2016]. verfügbar unter:
http://www.pmh.health.wa.gov.au/development/manuals/clinical_practice_guidelines/documents/bronchiolitis_cpg.pdf.
196. Babl FE, Sheriff N, Neutze J, Borland M, Oakley E. Bronchiolitis management in pediatric emergency departments in Australia and New Zealand: a PREDICT study. *Pediatric Emergency Care*. 2008;24(10):656-8.
197. Sammartino L, James D, Goutzamanis J, Lines D. Nasogastric rehydration does have a role in acute paediatric bronchiolitis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002;38(3):321-2.
198. Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, Chistyakov I, Srugo I, Even L, et al. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(3):640-2.e1.

199. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(2):113-20.
200. Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctot KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:917068.
201. Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *Experimental Lung Research*. 2005;31 Suppl 1:77.
202. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(6):792-6.
203. Sorvillo FJ, Huie SF, Strassburg MA, Butsumyo A, Shandera WX, Fannin SL. An outbreak of respiratory syncytial virus pneumonia in a nursing home for the elderly. *The Journal of Infection*. 1984;9(3):252-6.
204. Huang K, Wu H. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection: From Vaccine to Antibody. *Microbiology Spectrum*. 2014;2(4):Aid-0014-2014.
205. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *American Journal of Epidemiology*. 1969;89(4):422-34.
206. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *American Journal of Epidemiology*. 1969;89(4):449-63.
207. Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, Kim HW, Parrott RH, Hemming VG, et al. Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine. *Journal of Clinical Microbiology*. 1986;24(2):197-202.
208. Kim HW, Leikin SL, Arrobio J, Brandt CD, Chanock RM, Parrott RH. Cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus induced by inactivated vaccine or by infection. *Pediatric Research*. 1976;10(1):75-8.
209. Connors M, Kulkarni AB, Firestone CY, Holmes KL, Morse HC, 3rd, Sotnikov AV, et al. Pulmonary histopathology induced by respiratory syncytial virus (RSV) challenge of formalin-inactivated RSV-immunized BALB/c mice is abrogated by depletion of CD4+ T cells. *Journal of Virology*. 1992;66(12):7444-51.
210. Plotkin SA, Offit PA. *Vaccines*. 6. ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2013. XVIII, 1550 p.
211. Falsey AR, Walsh EE. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus subunit vaccine (PFP-2) in ambulatory adults over age 60. *Vaccine*. 1996;14(13):1214-8.
212. Falsey AR, Walsh EE. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus subunit vaccine (PFP-2) in the institutionalized elderly. *Vaccine*. 1997;15(10):1130-2.
213. Falsey AR, Walsh EE, Capellan J, Gravenstein S, Zambon M, Yau E, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of 2 respiratory syncytial virus (rsv) vaccines--nonadjuvanted vaccine or vaccine adjuvanted with alum--given

- concomitantly with influenza vaccine to high-risk elderly individuals. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(9):1317-26.
214. Tristram DA, Welliver RC, Mohar CK, Hogerman DA, Hildreth SW, Paradiso P. Immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus subunit vaccine in seropositive children 18-36 months old. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;167(1):191-5.
215. Piedra PA, Grace S, Jewell A, Spinelli S, Bunting D, Hogerman DA, et al. Purified fusion protein vaccine protects against lower respiratory tract illness during respiratory syncytial virus season in children with cystic fibrosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1996;15(1):23-31.
216. Groothuis JR, King SJ, Hogerman DA, Paradiso PR, Simoes EA. Safety and immunogenicity of a purified F protein respiratory syncytial virus (PFP-2) vaccine in seropositive children with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Infectious Diseases*. 1998;177(2):467-9.
217. Paradiso PR, Hildreth SW, Hogerman DA, Speelman DJ, Lewin EB, Oren J, et al. Safety and immunogenicity of a subunit respiratory syncytial virus vaccine in children 24 to 48 months old. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1994;13(9):792-8.
218. Murata Y. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2009;29(4):725-39.
219. Collins PL, Murphy BR. New generation live vaccines against human respiratory syncytial virus designed by reverse genetics. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2(2):166-73.
220. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Wright P, Hodes D, Chanock RM, et al. Safety and antigenicity of temperature sensitive (TS) mutant respiratory syncytial virus (RSV) in infants and children. *Pediatrics*. 1973;52(1):56-63.
221. McIntosh K, Arbeter AM, Stahl MK, Orr IA, Hodes DS, Ellis EF. Attenuated respiratory syncytial virus vaccines in asthmatic children. *Pediatric Research*. 1974;8(7):689-96.
222. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE, Jr., Boyce TG, et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000;182(5):1331-42.
223. Pringle CR, Filipiuk AH, Robinson BS, Watt PJ, Higgins P, Tyrrell DA. Immunogenicity and pathogenicity of a triple temperature-sensitive modified respiratory syncytial virus in adult volunteers. *Vaccine*. 1993;11(4):473-8.
224. Collins PL, Purcell RH, London WT, Lawrence LA, Chanock RM, Murphy BR. Evaluation in chimpanzees of vaccinia virus recombinants that express the surface glycoproteins of human respiratory syncytial virus. *Vaccine*. 1990;8(2):164-8.
225. Crowe JE, Jr., Collins PL, London WT, Chanock RM, Murphy BR. A comparison in chimpanzees of the immunogenicity and efficacy of live attenuated respiratory syncytial virus (RSV) temperature-sensitive mutant vaccines and vaccinia virus recombinants that express the surface glycoproteins of RSV. *Vaccine*. 1993;11(14):1395-404.

226. de Waal L, Wyatt LS, Yuksel S, van Amerongen G, Moss B, Niesters HG, et al. Vaccination of infant macaques with a recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the respiratory syncytial virus F and G genes does not predispose for immunopathology. *Vaccine*. 2004;22(8):923-6.
227. Takimoto T, Hurwitz JL, Zhan X, Krishnamurthy S, Prouser C, Brown B, et al. Recombinant Sendai virus as a novel vaccine candidate for respiratory syncytial virus. *Viral Immunology*. 2005;18(2):255-66.
228. Tang RS, Schickli JH, MacPhail M, Fernandes F, Bicha L, Spaete J, et al. Effects of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus antigen insertion in two 3' proximal genome positions of bovine/human parainfluenza virus type 3 on virus replication and immunogenicity. *Journal of Virology*. 2003;77(20):10819-28.
229. Schmidt AC, McAuliffe JM, Murphy BR, Collins PL. Recombinant bovine/human parainfluenza virus type 3 (B/HPIV3) expressing the respiratory syncytial virus (RSV) G and F proteins can be used to achieve simultaneous mucosal immunization against RSV and HPIV3. *Journal of Virology*. 2001;75(10):4594-603.
230. Tang RS, MacPhail M, Schickli JH, Kaur J, Robinson CL, Lawlor HA, et al. Parainfluenza virus type 3 expressing the native or soluble fusion (F) Protein of Respiratory Syncytial Virus (RSV) confers protection from RSV infection in African green monkeys. *Journal of Virology*. 2004;78(20):11198-207.
231. Li X, Sambhara S, Li CX, Ettore L, Switzer I, Cates G, et al. Plasmid DNA encoding the respiratory syncytial virus G protein is a promising vaccine candidate. *Virology*. 2000;269(1):54-65.
232. Li X, Sambhara S, Li CX, Ewasyshyn M, Parrington M, Caterini J, et al. Protection against respiratory syncytial virus infection by DNA immunization. *The Journal of Experimental Medicine*. 1998;188(4):681-8.
233. Kumar M, Behera AK, Lockey RF, Zhang J, Bhullar G, De La Cruz CP, et al. Intranasal gene transfer by chitosan-DNA nanospheres protects BALB/c mice against acute respiratory syncytial virus infection. *Human Gene Therapy*. 2002;13(12):1415-25.
234. Kasel JA, Walsh EE, Frank AL, Baxter BD, Taber LH, Glezen WP. Relation of serum antibody to glycoproteins of respiratory syncytial virus with immunity to infection in children. *Viral Immunology*. 1987;1(3):199-205.
235. Lamprecht CL, Krause HE, Mufson MA. Role of maternal antibody in pneumonia and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 1976;134(3):211-7.
236. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *American Journal of Epidemiology*. 1969;89(4):405-21.
237. Walsh EE, Schlesinger JJ, Brandriss MW. Protection from respiratory syncytial virus infection in cotton rats by passive transfer of monoclonal antibodies. *Infection and Immunity*. 1984;43(2):756-8.
238. Taylor G, Stott EJ, Bew M, Fernie BF, Cote PJ, Collins AP, et al. Monoclonal antibodies protect against respiratory syncytial virus infection in mice. *Immunology*. 1984;52(1):137-42.

239. Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, Chanock RM. Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Research*. 1985;3(3):193-206.
240. Hemming VG, Prince GA, Horswood RL, London WJ, Murphy BR, Walsh EE, et al. Studies of passive immunotherapy for infections of respiratory syncytial virus in the respiratory tract of a primate model. *The Journal of Infectious Diseases*. 1985;152(5):1083-7.
241. Meissner HC, Fulton DR, Groothuis JR, Geggel RL, Marx GR, Hemming VG, et al. Controlled trial to evaluate protection of high-risk infants against respiratory syncytial virus disease by using standard intravenous immune globulin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37(8):1655-8.
242. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics*. 1997;100(6):937-42.
243. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics*. 1997;99(3):454-61.
244. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Jr., Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *The Journal of Pediatrics*. 1998;133(4):492-9.
245. Everitt DE, Davis CB, Thompson K, DiCicco R, Ilson B, Demuth SG, et al. The pharmacokinetics, antigenicity, and fusion-inhibition activity of RSHZ19, a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus, in healthy volunteers. *The Journal of Infectious Diseases*. 1996;174(3):463-9.
246. Meissner HC, Groothuis JR, Rodriguez WJ, Welliver RC, Hogg G, Gray PH, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43(5):1183-8.
247. Weltzin R, Hsu SA, Mittler ES, Georgakopoulos K, Monath TP. Intranasal monoclonal immunoglobulin A against respiratory syncytial virus protects against upper and lower respiratory tract infections in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994;38(12):2785-91.
248. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125(1):e35-51.
249. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research*. 2011;70(2):186-91.
250. Kwakkenbos MJ, Diehl SA, Yasuda E, Bakker AQ, van Geelen CM, Lukens MV, et al. Generation of stable monoclonal antibody-producing B cell receptor-

- positive human memory B cells by genetic programming. *Nature Medicine*. 2010;16(1):123-8.
251. Hall CB. Prospects for a respiratory syncytial virus vaccine. *Science (New York, NY)*. 1994;265(5177):1393-4.
252. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(5):1215-24.
253. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):532-40.
254. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20.
255. Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top FH, Jr., Connor EM. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(8):707-12.
256. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17(2):110-5.
257. La Via WV, Notario GF, Yu XQ, Sharma S, Noertersheuser PA, Robbie GJ. Three monthly doses of palivizumab are not adequate for 5-month protection: a population pharmacokinetic analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;26(6):666-71.
258. 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(6):484-9.
259. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) D, DGPP, GNPI, BKJÄ. Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. 2012. Registriernummer: 048-012, [eingesehen am 22.10.2016] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/048-012.html>
260. Aebi C, Barazzone C, Günthardt J, Hammer J, Kind C, Nadal D. Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). *Paediatrica*. 2004;15(6):12-6.
261. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation statement on RSV immunisation. [eingesehen am 28.12.2016] http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_120395.pdf

262. Halsey NA, Abramson JS, Chesney PJ, Fisher MC, Gerber MA, Marcy SM, et al. Prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 1998;102(5):1211-6.
263. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013;132(2):e341-8.
264. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4):Cd006602.
265. Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctot KL, et al. Serious Adverse Events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for Respiratory Syncytial Virus Prevention. *PloS one*. 2015;10(8):e0134711.
266. Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctot KL. Serious Adverse Events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for Respiratory Syncytial Virus Prevention. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134711.
267. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Safety*. 2003;26(4):283-91.
268. Null D, Jr., Pollara B, Dennehy PH, Steichen J, Sanchez PJ, Givner LB, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(11):1021-3.
269. Simon A, Nowak H, Sterz R. Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. *Klinische Padiatrie*. 2011;223(5):292-8.
270. Turti TV, Baibarina EN, Degtiareva EA, Keshishyan ES, Lobzin YV, Namazova-capital Ve CLS, et al. A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Research Notes*. 2012;5:484.
271. Mitchell I, Paes BA, Li A, Lanctot KL, investigators C. CARESS: the Canadian registry of palivizumab. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(8):651-5.
272. Frogel M, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(7):511-7.
273. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(2 Suppl):S46-54.
274. 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.
275. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(3):181-8.

276. Chan P, Li A, Paes B, Abraha H, Mitchell I, Lanctot KL, et al. Adherence to Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prevention in the Canadian Registry of Palivizumab. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(12):e290-7.
277. Masumoto K, Nagata K, Uesugi T, Yamada T, Kinjo T, Hikino S, et al. Risk of respiratory syncytial virus in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int*. 2008;50(4):459-63.
278. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G, Coteró A, Domenech E, Figueras-Aloy J, et al. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. IRIS Study Group. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(7):592-7.

Anhang – Kopie Ethikantrag

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

ethikkommission@medunigraz.at

Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM

gültig bis 13.06.2015

EK-Nummer: 26-145 ex 13/14
Studientitel: Eine retrospektive Untersuchung des Risikos einer RSV-Infektion bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie an der Kinderklinik Graz
Prüfer: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Resch
Klinische Abteilung für Neonatologie Graz
Sponsor: Landeskrankenhaus Graz: Klinische Abteilung für Neonatologie
Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Resch, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 30
CRO: -
Antragsteller: Klinische Abteilung für Neonatologie Graz
Ansprechpartner: Krisztina Liziczal

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 11.01.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 18.12.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 11.01.2014

✓ Cover Letter Antragsbrief 1	18.12.2013
✓ Antragsformular ECS	18.12.2013
✓ Originalprotokoll 2013 konzeptformular_liziczal 1	05.07.2013
Sonstiges: Unterschrift Diplomandin 1	18.12.2013
Sonstiges: Unterschrift Betreuer und Leiter 1	18.12.2013

Dokumente eingegangen am 22.04.2014 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Sonstiges: e-mail - Stellungnahme zur Bearbeitungsmittlung	22.04.2014
--------------------------------------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 06.06.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 13.06.2014

✓ Antrag Teil B ECS unterschrieben	06.06.2014
------------------------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie

EK-Nummer: 26-145 ex 13/14

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr.: 210/0494, UID: ATU 570 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt B.L.Z. 12500 Konto-Nr.: 000-940-400-04, Raiffeisen Landesbank Steiermark B.L.Z. 38200 Konto-Nr.: 4010.

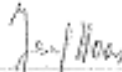
wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die
Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig
vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige
Verlängerung zu erlangen.

Graz, 13. Juni 2014



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-
Nummer angeben!



FOLGEVOTUM

gültig bis 13.06.2017

EK-Nummer: 26-145 ex 13/14
Studientitel: Eine retrospektive Untersuchung des Risikos einer RSV-Infektion bei Kindern mit angeborener Zwerchfellhernie an der Kinderklinik Graz
Prüfer: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Resch
 Klinische Abteilung für Neonatologie Graz
Sponsor: Landeskrankenhaus Graz: Klinische Abteilung für Neonatologie
Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Resch, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 30
CRO: -
Antragsteller: Klinische Abteilung für Neonatologie Graz
Ansprechpartner: Krisztina Liziczai

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 11.01.2014 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 18.12.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 11.01.2014

✓ Cover Letter Antragsbrief 1	18.12.2013
✓ Antragsformular ECS	18.12.2013
✓ Originalprotokoll 2013 konzeptformular_liziczai 1	05.07.2013
Sonstiges: Unterschrift Diplomandin 1	18.12.2013
Sonstiges: Unterschrift Betreuer und Leiter 1	18.12.2013

Dokumente eingegangen am 22.04.2014 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Sonstiges: e-mail - Stellungnahme zur Bearbeitungsmittelung	22.04.2014
---------------------------------------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 06.06.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 13.06.2014

✓ Antrag Teil B ECS unterschrieben	06.06.2014
------------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 04.08.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 11.08.2016

✓ Zwischenbericht	03.08.2016
-------------------	------------

Datum Erstvotum: 13.06.2014


Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 11. August 2016



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!